

**В.И. ШАХГИЛЬДЯН**, к.м.н., врач-инфекционист высш. кат., ст.н.с., Федеральный научно-методический центр по профилактике и борьбе со СПИДом ФБУН «Центральный НИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора, клинический госпиталь «Лапино», перинатальный медицинский центр группы компаний «Мать и дитя»

# КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ, ПОДХОДЫ К ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ АКТИВНОЙ ЦИТОМЕГАЛОВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

## У БЕРЕМЕННЫХ И НОВОРОЖДЕННЫХ

Цитомегалия – широко распространенная инфекция. Доля серопозитивных лиц среди взрослого населения нашей страны составляет 73–98%. По данным Роспотребнадзора (2011 г.), изложенным в Государственном докладе «О санитарно-эпидемиологической обстановке в Российской Федерации в 2010 году», в РФ в 2010 г. по сравнению с 2009 г. возросла заболеваемость по 29 инфекционным и 7 паразитарным болезням, в частности цитомегаловирусной инфекцией – на 30,5% (большой показатель только у трихинеллеза – 36,6%, сходный у кори – 29%).

Статья ориентирована на широкий круг специалистов, занимающихся проблемами беременности и раннего детства: акушеров-гинекологов, неонатологов, педиатров, врачей-инфекционистов, врачей клинической лабораторной диагностики. Актуальность темы связана с отсутствием единых подходов у специалистов различного профиля к диагностике и лечению цитомегаловирусной инфекции у беременных и новорожденных.

*Ключевые слова:* цитомегаловирусная инфекция, беременность, новорожденные, дети раннего возраста.

**V.I. SHAKHGILDYAN**

Federal Scientific and Methodical Center on Prevention and Control of AIDS of FBSI Central Scientific and Research Institute of Epidemiology of Federal Service for Surveillance of Consumer Rights, Clinical Hospital Lapino, Perinatal Medical Center of Mat I Ditya Group

**CLINICAL VALUE, APPROACHES TO DIAGNOSTICS AND THERAPY OF ACTIVE CYTOMEGALOVIRUS INFECTION IN PREGNANT WOMEN AND NEWBORNS**

Cytomegalia is a highly prevalent infection. The share of seropositive persons among the adult population of our country is 73–98%. According to the data provided by the Federal Service for Surveillance of Consumer Rights in the State Report “On Sanitary Epidemiological Situation in the Russian Federation in 2010” the incidence rate in 2010 has grown as compared to 2009 by 29 infectious and 7 parasitary diseases, in particular, this concerns cytomegaloviral infection – by 30.5% (only trichinellosis achieved the greater value (36.6%) and measles received a similar value – 29%).

The article is orientated at a wide range of specialists engaged in pregnancy and infancy problems: obstetrician-gynecologists, neonatologists, pediatricians, infectious disease specialists, clinical laboratory diagnostics doctors.

The urgency of the subject is related to lack of uniform approaches by specialists of different profiles to diagnostics and therapy of cytomegalovirus infection in pregnant women and newborns.

**Keywords:** cytomegalovirus infection, pregnancy, newborns, infants.

**И**сточником цитомегаловирусной инфекции (ЦМВИ) является человек. Наличие в крови специфических антител в абсолютном большинстве случаев означает присутствие в организме самого вируса. Инфекция характеризуется состоянием длительного латентного носительства вируса с его периодическим выделением в окружающую среду [1–3]. У 20–30% здоровых беременных женщин цитомегаловирус (ЦМВ) присутствует в слюне, у 3–10% – в моче, у 5–20% в цервикальном канале или вагинальном секрете. Вирус обнаруживают в грудном молоке 20–60% серопозитивных матерей. Около 15% мужчин, вступающих в брак, имеют вирус в сперме. Кровь около 1% доноров содержит ЦМВ [2, 3]. Заражение вирусом возможно половым, парентеральным, вертикальным путями, а также контактно-бытовым путем, который обеспечивается аспирационным меха-

низмом передачи возбудителя через слюну при близких контактах.

ЦМВИ – классическая врожденная инфекция, частота ее составляет 0,2–2,5% среди всех родившихся младенцев [4–7]. В США с населением 315 млн человек ежегодно рождается 20 000–40 000 ЦМВ-инфицированных детей [3, 7]. Источником внутриутробного инфицирования является мать, у которой развивается активная ЦМВИ вследствие первичного или повторного заражения вирусом, его реактивации на фоне иммунологической дисфункции, гормональных изменений. Характерен трансплацентарный гематогенный путь заражения плода.

По данным МЗ РФ, в 2014 г. в нашей стране родилось 1 893 239 младенцев [8], следовательно, около 20 000 из них будут иметь врожденную вирусную патологию, протекающую нередко с поражением головного мозга, нару-

шением интеллектуального развития, глухотой, снижением зрения.

В настоящее время в РФ принято проводить скрининг на наличие активной ЦМВИ среди беременных из условно выделяемой группы «высокого инфекционного риска». Согласно Приказу МЗ РФ №572н, всеобщее обследование женщин в период гестации на наличие данной инфекции не предусмотрено. В европейских странах и США нет однозначного мнения о необходимости планового обследования беременных на маркеры ЦМВИ, в ряде стран оно обязательно, в других – обследование женщине предлагается. По нашему убеждению, нужно стремиться к тому, чтобы каждая женщина была обследована во время беременности, поскольку у детей врожденная ЦМВИ нередко сопровождается тяжелыми патологиями – поражением головного мозга, нарушением интеллектуального развития, глухотой, снижением зрения и т. д. [4–6].

Наибольший риск для плода представляет первичная инфекция на ранних сроках беременности [9]. В среднем у 2% (0,7–4%) женщин во время беременности происходит первичное инфицирование, при этом в 35–40% (24%–75%) случаев инфекция передается плоду [6–10]. Исследование 248 случаев первичной ЦМВИ и антенатальной передачи плоду показало, что риск передачи от матери к ребенку составил 17% в случае заражения ЦМВ от 1 до 10 недель до наступления беременности, 35% – в случае заражения от 1 до 5 недель после наступления беременности и, наконец, 30, 38 и 72% случаев при развитии острой ЦМВИ в I, II и III триместрах соответственно [11]. При реинфекции (повторном заражении ЦМВ) или реактивации вируса частота его передачи плоду существенно меньше: от 0,2–2,2% до 20% случаев [12, 13]. В то же время вторичная инфекция (прежде всего за счет реинфекции, возможно, иным штаммом вируса) может играть существенную роль в заражении ребенка [14–17].

Наличие ЦМВ в генитальном тракте у беременных женщин – причина заражения ребенка во время родов. Частота обнаружения ЦМВ в цервикальном канале, вагинальном секрете здоровых беременных женщин составляет от 2–8% до 18–20% [10, 11, 18]. С увеличением срока беременности вероятность обнаружения ЦМВ в вагинальном содержимом возрастает. Обследование нами ВИЧ-инфицированных беременных женщин выявило ДНК ЦМВ в материалах соскобов из цервикального канала в 33,3% случаев [14, 19]. Риск интранатального инфицирования ребенка при наличии вируса в генитальном тракте матери составляет, по мнению S. Stagno (1995), 50–57% [15].

Основной путь заражения ребенка в возрасте до года – передача вируса через грудное молоко. ДНК ЦМВ обнаруживают в молоке до 60% серопозитивных матерей [18]. ЦМВ выделяется с грудным молоком в первые 2–12 недель лактации. Дети серопозитивных матерей, находящиеся на грудном вскармливании более 1 месяца, становятся инфицированными в 40–76% случаях [18]. Крайне опасно заражение новорожденного ЦМВ при переливании крови от серопозитивного донора, не прошедшую соответствующую обработку. Следовательно, до 2–3%

среди всех новорожденных заражаются ЦМВ в период внутриутробного развития, 4–5% – интранатально; к первому году жизни количество инфицированных детей составляет от 10 до 60%.

Цитомегалия – одна из частых и тяжелых внутриутробных инфекций [4, 6, 9]. При врожденной ЦМВИ характер поражения плода зависит от срока его заражения. Особенно опасно острое инфицирование ЦМВ матери в первые 20 недель беременности, при этом прогноз для жизни или нормального развития плода особенно неблагоприятен. На ранних сроках беременности ЦМВ обладает тератогенным потенциалом для плода. Заражение в ранние сроки беременности может привести к самопроизвольному выкидышу, внутриутробной гибели плода, мертворождению, грубым врожденным порокам, таким как анэнцефалия, микроцефалия, гидроцефалия, порэнцефалия, гипоплазия легких, нарушение строения бронхиального дерева и легочных сосудов, гипоплазия внутрипеченочных желчных протоков, атрезия пищевода, аномалии строения почек, рубцовые stenозы мочевыводящих путей, дефекты межпредсердной и межжелудочковой перегородок, фиброэластоз миокарда, сужение аорты, микрофтальмия, дефект строения внутренней глазной камеры, гипопластическая дисплазия тимуса. Врожденные пороки развития в большинстве случаев несовместимы с жизнью. При заражении ЦМВ в более поздние сроки беременности формирования пороков развития не происходит.

Антенатальное инфицирование предполагают при возникновении клинически выраженной патологии в период от момента рождения до нескольких недель жизни ребенка. Манифестная форма болезни развивается у 5–30% инфицированных новорожденных [7, 15]. Для врожденной ЦМВИ характерны спленомегалия, реже гепатомегалия, стойкая желтуха (20–25% случаев), петехиальная сыпь. Младенцы, инфицированные ЦМВ в период внутриутробного развития, часто рождаются недоношенными, с синдромом задержки роста плода (низкая и экстремально низкая масса тела, гестационным возрастом менее 32 недель), признаками внутриутробной гипоксии, низкой оценкой состояния по шкале Апгар. ЦМВИ, наряду с краснухой, особенно часто, до 60% случаев, ассоциирована с тяжелой задержкой внутриутробного развития плода. Кожно-геморрагический синдром (обильная петехиальная и/или геморрагическая сыпь) обусловлен как выраженной тромбоцитопенией, так и вирусным повреждением сосудов кожи. ЦМВИ – одна из причин конъюгированной гипербилирубинемии. При лабораторных исследованиях отмечают повышение активности аланинаминотрансферазы (>80 ед/л), выраженную тромбоцитопению (<100,000 кл/мкл) (15–20% случаев), повышение концентрации связанного билирубина в крови (>25,7–34,2 мкмоль/л или >10–20% от уровня общего сывороточного билирубина), повышенный гемолиз эритроцитов, возможны лейкопения, нейтропения. В 70–80% случаев врожденной ЦМВИ дети имеют более одного из трех симптомов: низкая масса тела при рождении, желтуха, тромбоцитопения [4, 6, 15, 18].

Только для антенатального инфицирования ЦМВ характерно поражение центральной нервной системы (ЦНС) в виде микроцефалии, реже гидроцефалии, сонливости или гипотонии, слабого сосательного рефлекса, судорожного синдрома. Патология ЦНС у новорожденного имеет место в 30% случаев при первичном заражении матери в I триместре беременности. При наличии микроцефалии частота инвалидности составляет более 50% [6, 10]. Проведение диагностической люмбальной пункции выявляет повышение содержания белка в ликворе. Компьютерная томография головного мозга, посмертное исследование устанавливают наличие энцефаловентрикулита, реже менингоэнцефалита, внутримозговые кальцификаты, наиболее характерные в субэпендимальной перивентрикулярной области. Неблагоприятными прогностическими факторами развития у ребенка психоневрологических осложнений ЦМВ-этиологии являются наличие патологии по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга плода и микроцефалия. ЦМВИ – основная причина сенсорноневральной потери слуха. Нарушения слуха возникают у 22–70% детей с врожденной манифестной ЦМВИ и 5–23% при бессимптомном течении антенатальной инфекции [6, 10, 15]. Почти всегда прогрессирует в дальнейшем. Нарушения зрения и страбизм (косоглазие) являются общими проявлениями клинически выраженной ЦМВИ. Нарушения зрения есть следствие развития хориоретинита, пигментного ретинита, рубцов на сетчатке глаза, атрофии зрительного нерва, потери центрального зрения, врожденной катаракты. Прогноз врожденной ЦМВИ с поражением ЦНС неблагоприятный. ЦМВ в условиях широкой вакцинации против кори является основным этиологическим фактором врожденной патологии ЦНС.

Интерстициальную пневмонию относят к редким проявлениям врожденной ЦМВИ. Ее наличие у новорожденного свидетельствует о тяжелом течении заболевания и неблагоприятном прогнозе для жизни младенца. ЦМВ-поражение органов дыхания более вероятно у детей старше 1 месяца, инфицированных ЦМВ во время родов или в раннем постнатальном периоде. У ребенка с врожденной ЦМВИ могут иметь место некротический энтероколит, фиброз, поликистоз поджелудочной железы, очаговый интерстициальный нефрит, хронический сиалоаденит с развитием сиалофиброза. Возможно развитие сахарного диабета, диффузного тиреотоксического зоба. Инфицирование ЦМВ в период внутриутробного развития может быть причиной развития подобно сепсису заболевания: гепатомегалия, спленомегалия, лимфопения, нейтропения, тромбоцитопения, повышение активности аминотрансфераз, генерализованное поражение органов с развитием шока, ДВС-синдрома и смерти ребенка. Около 20–30% детей с клинически выраженной врожденной ЦМВИ умирают.

У 40–90% выживших новорожденных, страдавших манифестной ЦМВИ, имеют место отдаленные неврологические последствия в виде задержки психомоторного, умственного развития (55% случаев), сенсорноневральной глухоты (58%) или двустороннего снижения слуха

(37%), нарушения восприятия речи при сохранении слуха (27%), один или более из следующих признаков (микроцефалия, судороги, парезы/параличи, хориоретинит) (52% случаев). Врожденная ЦМВИ ассоциируется с нейросенсорной инвалидностью [6, 10, 12, 13, 15]. В 25–40% случаев дети имеют умственные недостатки, проявляющиеся в более старшем возрасте: когнитивные нарушения, низкую обучаемость в школе, неспособность к чтению, гиперактивность в сочетании с невозможностью сосредоточиться, поведенческие проблемы [6, 10].

**По данным МЗ РФ, в 2014 г. в нашей стране родилось 1 893 239 младенцев, следовательно, около 20 000 из них будут иметь врожденную вирусную патологию, протекающую нередко с поражением головного мозга, нарушением интеллектуального развития, глухотой, снижением зрения**

Инфицирование ЦМВ плода во второй половине беременности может не приводить к клинически выраженной патологии при рождении, но быть причиной развития заболевания в первые недели и месяцы жизни ребенка. Наличие вiremии (ДНК или антигена вируса в крови) в период от момента рождения до 3 месяцев жизни ребенка является фактором риска развития неврологической патологии (прогрессивной тугоухости, хориоретинита, микроцефалии, очаговых двигательных нарушений, гипотонии, судорожного синдрома).

В 5–15% случаях бессимптомная антенатальная ЦМВИ также приводит к формированию осложнений в виде значительного ухудшения слуха (5–23%), снижения зрения, судорожных расстройств, задержки в физическом и умственном развитии (4–5%), нейросенсорных нарушений, сложностей при обучении [6, 10, 15]. Предполагается роль ЦМВ в развитии детского церебрального паралича, аутизма, отдельных форм шизофрении.

Продолжительность инкубационного периода при заражении ЦМВ колеблется от 4 до 12 недель. При интранатальном или раннем постнатальном инфицировании вирусом клинические признаки болезни чаще возникают через 1–3 месяца после родов. Характер течения заболевания во многом связан с особенностями преморбидного состояния новорожденного (зрелость, доношенность, перинатальные поражения, сопутствующие заболевания). Наиболее часто ЦМВИ проявляется поражением легких (у 2–10% зараженных детей), протекающим благоприятно при отсутствии отягощающих факторов. У недоношенных ослабленных детей с низким весом при рождении, зараженных ЦМВ во время родов или в первые дни жизни путем гемотрансфузий, уже к 3–5-й неделе жизни может развиваться тяжелое генерализованное заболевание, проявлениями которого служат пневмония, гепатит с затяжной желтухой и холестазом, гепатоспленомегалия, нефропатии, поражение кишечного тракта, анемия, тромбоцитопения. Заболевание может носить длительный рецидивирующий характер.

Максимальная летальность от ЦМВИ приходится на возраст 2–4 мес. Согласно исследованиям Н.А. Коровиной и А.Л. Заплатникова (2001), ЦМВИ диагностировали у 9,5% из 336 умерших детей в возрасте до года [20]. Частота выявления ЦМВИ на секционном материале крупнейшей детской больницы Санкт-Петербурга составила от 2 до 7% среди детей умерших в возрасте до 15 лет. У мертворожденных и детей, умерших до 6 лет, с генерализованной ЦМВИ регистрировали сиалоаденит (85% случаев), поражение легких (20–67%), почек (56–62%), кишечника (20–29%), головного мозга (3–59%), печени (24–50%), надпочечников (13%), поджелудочной железы (10%), лимфоузлов (2%), сердца (2%) [6, 10, 15].

Клинический диагноз ЦМВИ не может быть установлен без лабораторного подтверждения. ЦМВ в организме человека может находиться в латентном состоянии, в стадии активной репликации без развития органических поражений и быть причиной тяжелой клинически выраженной патологии. Следовательно, цель лабораторного обследования беременной женщины при подозрении на острую или активную ЦМВИ (вследствие реинфекции или реактивации) заключается не в установлении факта присутствия вируса в организме и даже не в выявлении косвенных признаков его активности, а в доказательстве недавнего инфицирования и/или высокой степени репликации вируса, свидетельствующих о высокой вероятности внутриутробного заражения ребенка. Целью специфической диагностики ЦМВИ у новорожденного или ребенка первых месяцев жизни является подтверждение факта антенатального, интранатального или постнатального вирусного заражения, а также доказательство этиологической роли ЦМВ при наличии органической патологии. Используемые в настоящее время практическим здравоохранением серологические, вирусологические, молекулярно-биологические, гистологические методы выявления маркеров активной ЦМВИ несут различную диагностическую ценность. По-прежнему отмечается большая противоречивость суждений при оценке различных методов диагностики активной ЦМВИ и ее манифестной формы. До сих пор нет ясного понимания клинического значения различных лабораторных маркеров ЦМВИ и четкого алгоритма обследования беременных и новорожденных в отношении ЦМВИ.

Наибольший риск для плода представляет первичное заражение матери. Острая ЦМВИ у беременной женщины протекает бессимптомно или с незначительной клинической симптоматикой. Так, при обследовании 244 беременных женщин с острой ЦМВИ проявления заболевания имели место лишь в 68% случаев (повышение температуры – 60,2%, слабость – 48,8%, головная боль – 26,6%, артралгии/миалгии – 15,1%, ринит – 15,1%, фарингит – 13,9%, кашель – 9,6%, повышение активности печеночных ферментов – 36,1%, лимфоцитоз – 12%). У трети пациенток признаки инфекции отсутствовали [21]. Поэтому основное значение имеют лабораторные методы выявления первичного заражения ЦМВ и его активной репликации.

При постановке диагноза острой ЦМВИ ведущая роль принадлежит серологическим маркерам (антитела класса IgM, IgA, IgG и их степени avidности) [22]. При первичном

заражении вирусом на 5–7-й день вырабатываются анти-ЦМВ IgM, анти-ЦМВ IgA, через 10–14 дней – низкоавидные анти-ЦМВ IgG, затем постепенно avidность антител увеличивается, они становятся высокоавидными. IgM антитела в большинстве случаев исчезают через 1–2 месяца, низкоавидные IgG – через 1–3 месяца, высокоавидные IgG циркулируют в крови носителя пожизненно. Антитела класса IgM – маркер острой или недавней инфекции, но, в связи с высокой частотой ложноположительных результатов – только при сочетании с сероконверсией анти-ЦМВ IgG или низкоавидными IgG антителами. Ложноположительный результат обнаружения IgM возможен из-за присутствия в сыворотке крови ревматоидного фактора, развития аутоиммунных реакций к клеточным антигенам (коллагенозы), наличия активной репликации других герпесвирусов (ВЭБ, ВВЗ, ВГ-6), парвовируса В19 и возможности перекрестного образования антител к данным белкам, а также по причине низкого качества используемых тест-систем. Специфичность и чувствительность тестов выявления IgM при использовании различных тест-систем, основанных на методе иммуноферментного анализа (ИФА), составляют 56–75 и 30–88% соответственно [18, 19, 23].

Для повышения специфичности теста (снижения вероятности ложноположительного результата) в настоящее время рекомендовано использовать метод иммунохемилюминесценции, обладающей более высокой аналитической чувствительностью и специфичностью по сравнению с ИФА. Метод иммуноблота, позволяющий детектировать анти-IgM и анти-IgG к отдельным структурным и неструктурным белкам ЦМВ, является «золотым стандартом» для выявления антител класса IgM (аналитическая чувствительность и специфичность 100%), но данный метод является дорогим и редко используется в практическом здравоохранении. Следовательно, при выявлении в крови анти-ЦМВ IgM при отсутствии анти-ЦМВ IgG необходимо повторное исследование крови через 2 недели для установления факта появления IgG (сероконверсии), при наличии IgG-антител – необходимо определение их avidности. Выявление низкого индекса avidности антител класса IgG, характеризующего скорость и прочность связывания антигена с антителом, имеет существенную диагностическую ценность. Низкий индекс avidности анти-ЦМВ IgG у беременной в сочетании или без специфических IgM антител в крови подтверждает недавнее (в течение 3 месяцев) первичное заражение вирусом и служит маркером высокого риска трансплacentарной передачи возбудителя плоду. Тест обладает высокими чувствительностью и специфичностью, его проведение является обязательным при обнаружении IgM- и IgG-антител к ЦМВ у беременной женщины.

Для подтверждения факта активного инфекционного процесса (активной репликации вируса) и высокого риска врожденной ЦМВ целесообразно проводить исследование на наличие ДНК ЦМВ в клетках крови и моче. Согласно проведенным работам, в 47,6 – 58% случаях при наличии ДНК ЦМВ в крови матери дети оказались инфицированными ЦМВ [11, 14, 18]. Но при острой ЦМВИ у беременных женщин ДНК ЦМВ в крови выявили лишь в 50% случаях.

Чувствительность наличия ДНК была 80–100% в первый месяц развития острой ЦМВИ, но существенно снижалась через 30 дней от момента ее выявления [11, 18]. Следовательно, для установления диагноза острой ЦМВИ решающее значение имеют серологические маркеры.

Прямым доказательством заражения плода ЦМВ является обнаружение ДНК ЦМВ в амниотической жидкости и пуповинной крови. Во многих европейских странах и США при выявлении у беременной лабораторных маркеров острой ЦМВИ (антител класса IgM, класса IgA в крови, сероконверсии, низкого индекса авидности IgG антител) рекомендуют проведение амниоцентеза с исследованием амниотической жидкости на наличие вируса через 5–6 недель после постановки диагноза острой ЦМВИ у матери и не ранее 21 недели гестации [11, 24]. Данные сроки обусловлены необходимым временным интервалом между инфицированием ЦМВ плода, репликацией вируса в почках и его выделением с фетальной мочой с обнаружением в амниотической жидкости. Положительное прогностическое значение наличия ДНК ЦМВ в амниотической жидкости (вероятность выявления факта заражения плода) составляет 90–100%, отрицательная прогностическая ценность (специфичность) – 92–98% [24]. Отсутствие ДНК ЦМВ в амниотической жидкости означает, что плод не инфицирован. Риск заражения ЦМВ и развития клинически выраженной врожденной ЦМВИ связан и с концентрацией ДНК ЦМВ в амниотической жидкости. При количестве ДНК ЦМВ  $< 10^3$  коп/мл в 83% случаях ребенок останется не инфицированным, при количестве ДНК ЦМВ  $10^3$  коп/мл и более в 100% случаях ребенок заражен. Уровень ДНК ЦМВ  $< 10^5$  коп/мл с вероятностью 92% свидетельствует об отсутствии манифестации инфекции у плода и новорожденного. Концентрация ДНК ЦМВ в амниотической жидкости  $10^5$  коп/мл и более означает, что у всех детей будет клинически выраженная ЦМВ-болезнь [24, 25]. Кордоцентез и исследование пуповинной крови на наличие ДНК ЦМВ, специфических IgM- и IgA-антител проводят с 22-й недели беременности. Специфичность выявления самого вируса, его ДНК, антител класса IgM очень высоки, но чувствительность находится в пределах 41–85% [24, 25]. Наличие тромбоцитопении при анализе фетальной крови ассоциируется с более тяжелой антенатальной ЦМВИ.

Факт реактивации вируса, и особенно реинфекции (возможно, новым штаммом ЦМВ), во время беременности также может быть причиной врожденной ЦМВИ. Ряд исследований показывает, что риск инфицирования плода сохраняется даже при заражении вирусом за 6 месяцев до наступления беременности, около 20% новорожденных могут быть заражены ЦМВ при повторном инфицировании матери во время беременности, и у 30–50% детей с врожденной ЦМВИ матери были серопозитивны [17, 23]. Какие лабораторные маркеры ЦМВИ будут указывать на наличие активной репликации ЦМВ у беременной женщины с высокоавидными анти-ЦМВ IgG в крови? Установлено, что высокое количество IgG-антител не отражает степени репликативной активности ЦМВ и даже при сочетании с присутствием в крови анти-ЦМВ IgM не может служить

основанием для постановки диагноза активной ЦМВИ, подтверждать высокий риск врожденной инфекции и быть критерием назначения специфической противовирусной терапии. По нашим данным, лишь у 17% женщин с высокими титрами анти-ЦМВ IgG дети оказались внутриутробно инфицированными [14, 19].

В настоящее время решающее значение для установления наличия активного инфекционного процесса (активной репликации вируса) и подтверждения ЦМВ-природы поражения органов придается прямым методам выявления вируса, его антигенам и ДНК. Методы выявления антигенов уступают по чувствительности молекулярным методам, основанным на полимеразной цепной реакции (ПЦР), дающим возможность прямого качественного и количественного обнаружения ДНК ЦМВ в биологических жидкостях и тканях в кратчайшие сроки и имеющим на сегодняшний день безусловное лидерство в практике лабораторной диагностики вирусных инфекций.

***По-прежнему отмечается большая противоречивость суждений при оценке различных методов диагностики активной ЦМВИ и ее манифестной формы. До сих пор нет ясного понимания клинического значения различных лабораторных маркеров ЦМВИ и четкого алгоритма обследования беременных и новорожденных в отношении ЦМВИ***

Клиническое и прогностическое значение определения ДНК в различных биологических жидкостях неодинаково. Присутствие возбудителя в слюне является лишь маркером инфицированности (важно при обследовании новорожденных детей) и не свидетельствует о существенной вирусной активности. Наличие ДНК в моче доказывает факт заражения и определенную вирусную активность, но вследствие длительного (до нескольких лет после заражения) обнаружения вируса в моче не может быть единственным лабораторным критерием активной ЦМВИ, тем более ЦМВ-болезни, и требует дополнительных исследований. Лишь у 29% беременных женщин с наличием ДНК ЦМВ в моче (в подавляющем большинстве случаев в сочетании с наличием ДНК ЦМВ в крови) младенцы оказались инфицированы трансплацентарно [14, 19].

Наиболее важное диагностическое значение имеет обнаружение ДНК в крови, свидетельствующее о высокоактивной репликации вируса и его роли в имеющейся патологии [1, 2]. Проведенное нами исследование по определению значения различных специфических лабораторных признаков активной ЦМВИ у беременных ВИЧ-инфицированных женщин в качестве прогностических маркеров врожденной и внутриутробной ЦМВИ (130 беременных женщин и 128 рожденных ими детей) показало, что риск антенатального заражения плода составил лишь 3,4% при отсутствии в цельной крови матери ДНК ЦМВ и 60% при наличии ДНК вируса. Следовательно, наличие ДНК ЦМВ в лейкоцитах крови беременной женщины является достоверным признаком активной репли-

кации ЦМВ и служит основным маркером высокого риска антенатального заражения у серопозитивных беременных женщин [14, 19].

## АЛГОРИТМ ЛАБОРАТОРНОГО ОБСЛЕДОВАНИЯ БЕРЕМЕННОЙ НА МАРКЕРЫ ЦМВИ

Учитывая вышеизложенное, мы считаем, что плановое обследование беременных на маркеры ЦМВИ (антитела классов IgG, IgM в крови, ДНК ЦМВ в клетках крови, ДНК ЦМВ в моче) следует проводить при постановке на диспансерный учет и на сроке беременности 32-34 нед.

Дальнейшие варианты обследования и лечения – в зависимости от результатов планового обследования.

### I вариант

Анти-ЦМВ IgG +, анти-ЦМВ IgM -, ДНК ЦМВ кр -, ДНК ЦМВ м -  
Повторное исследование крови и мочи на наличие ДНК ЦМВ на 32–34-й неделях беременности для исключения активной ЦМВИ как результата реинфекции или реактивации.

### II вариант

Анти-ЦМВ IgG -, анти-ЦМВ IgM -, ДНК ЦМВ кр -, ДНК ЦМВ м -  
Консультирование женщины по вопросам профилактики первичного заражения ЦМВ. Повторное серологическое обследование на 24–26 и 32–34-й неделях беременности.

### III вариант

Анти-ЦМВ IgG -, анти-ЦМВ IgM +, ДНК ЦМВ кр -, ДНК ЦМВ м -  
Повторное исследование крови на наличие антител классов IgG и IgM к ЦМВ с интервалом 14 дней. Появление в крови анти-ЦМВ IgG (сероконверсия) в сочетании с анти-ЦМВ IgM – подтверждение первичной (острой) ЦМВИ.

### IV вариант

Анти-ЦМВ IgG +, анти-ЦМВ IgM +, ДНК ЦМВ кр -, ДНК ЦМВ м -  
Исследование крови на avidность антител класса IgG. Сероконверсия по анти-ЦМВ IgG или низкая avidность IgG – подтверждение первичной (острой) ЦМВИ и показание для назначения иммуноглобулина человека антицитомегаловирусного.  
Возможно проведение амниоцентеза (через 5–7 недель после острой ЦМВИ у матери, но не ранее 16-й и не позднее 22-й недели), исследование амниотической жидкости на количественное определение ДНК ЦМВ.  
При высокой avidности анти-ЦМВ IgG, отсутствии ДНК ЦМВ в крови и моче наличие IgM в крови можно рассматривать как «ложноположительный» результат. Показано дальнейшее наблюдение.

### V вариант

Анти-ЦМВ IgG +/-, анти-ЦМВ IgM +, ДНК ЦМВ кр - или ДНК ЦМВ м +  
Повторное исследование крови на наличие антител класса IgG (при их отсутствии) и IgM к ЦМВ с интерва-

лом 14 дней, исследование крови на avidность анти-ЦМВ IgG при их наличии.

Но сочетание анти-ЦМВ IgM в крови и ДНК ЦМВ моче может быть критерием назначения иммуноглобулина человека антицитомегаловирусного. Или возможно продолжить дальнейшее наблюдение и повторные исследования беременной с обязательным обследованием новорожденного для исключения антенатальной и интранатальной ЦМВИ.

### VI вариант

Анти-ЦМВ IgG +/-, анти-ЦМВ IgM +/-, ДНК ЦМВкр +, ДНК ЦМВм +/-

Исследование крови для определения индекса avidности антител класса IgG к ЦМВ и одновременное назначение иммуноглобулина человека антицитомегаловирусного.

Выявление низкой avidности анти-ЦМВ IgG подтверждает факт острой ЦМВ-инфекции. Выявление высокой avidности IgG в сочетании с наличием ДНК ЦМВ в крови свидетельствует о наличии активной ЦМВИ как следствие реинфекции или реактивации вируса.

При наличии у беременной клинических признаков острого инфекционного заболевания (лихорадка, фарингит, увеличение регионарных лимфоузлов, общее недомогание, слабость, «ОРЗ» и др.), выявлении патологии плода по данным УЗИ плода обследование на маркеры активной ЦМВИ проводят внепланово.

Если диагностирована острая ЦМВИ у матери, следует провести УЗИ плода для своевременного выявления патологических изменений, которые могут быть представлены микро- и гидроцефалией, вентрикуломегалией, интравентрикулярными спайками, кистозными изменениями, очагами кальцификации или кровоизлияниями в перивентрикулярной зоне мозга, ткани печени, плаценте, синдромом задержки роста плода, маловодием, асцитом у плода, перикардальным или плевральным выпотом, гипозоженным кишечником, водянкой плода, а также утолщением плаценты. Возможно уменьшение или увеличение объема амниотической жидкости (олигогидрамнион или полигидрамнион). В то же время чувствительность УЗИ довольно низка: по разным данным, только от 5 до 30–50% инфицированных младенцев имели патологические изменения по данным УЗИ плода (35% для всех уязвимых по ЦМВ младенцев, матери которых имели активную ЦМВИ, и 78% для младенцев в случае обнаружения ЦМВ в амниотической жидкости). Изменения в коре головного мозга плода не визуализируются до 26 недель гестации, поэтому исследования следует проводить позднее данного срока. Отсутствие патологических изменений по данным УЗИ плода не гарантирует отсутствие патологии при рождении ребенка, но наличие мозговой патологии по данным нейросонографии означает, что в 85–90% случаев будет иметь место поражение ЦНС после рождения ребенка [26, 27]. Более чувствительным является томографическое исследование плода, особенно при наличии признаков мозговой патологии по дан-

ным УЗИ. Было показано, что патологические изменения при проведении МРТ выявляют дополнительно в 46% случаях у плодов с нормальной картиной УЗИ и у всех плодов с патологией при УЗИ. МРТ может быть проведена и до 26 недель гестационного возраста, но оптимальный срок – 32–34 недели беременности. Положительное прогностическое значение для наличия постнатальной мозговой патологии увеличивается при использовании МРТ до 89% (71% при нейросонографии). Хотя не вся ЦМВ-патология со стороны ЦНС (в частности, сенсорноневральная потеря слуха) может быть определена при проведении МРТ головного мозга [26, 27]. Выявление патологии плода по данным УЗИ или МРТ является дополнительным критерием для назначения беременной антицитомегаловирусного иммуноглобулина человека.

Учитывая изложенное выше, на наш взгляд, целесообразно введение в стандарт обследования анализа урогенитального соскоба на наличие ДНК ЦМВ на 32–34 недели беременности. Клиническое значение «положительного» результата не установлено, необходимость принятия терапевтических мер сомнительна. Но наличие ДНК ЦМВ в цервикальном соскобе имеет значение как фактор риска интранатального заражения ребенка и показатель для его обследования на сроке 4–6 недель жизни.

Обнаружение маркеров острой или активной ЦМВИ у матери во время беременности требует обязательного обследования новорожденного. Наличие в крови ребенка анти-ЦМВ IgG не служит доказательством заражения вирусом, т. к. в большинстве случаев данные антитела являются материнскими. Количественное содержание IgG антител в крови не коррелирует ни с наличием заболевания, ни с активной бессимптомной формой инфекции, ни с вероятностью заражения. Лишь 4-кратное и более нарастание количества анти-ЦМВ IgG в «парных сыворотках» при обследовании с интервалом в 14 дней или существенное превышение количественного содержания IgG в крови ребенка по сравнению с материнскими антителами имеет определенное диагностическое значение. В случае если титры IgG антител у ребенка при рождении равны материнским, а при повторном исследовании через 3–4 недели снижаются приблизительно в 1,5–2 раза, то определяемые у ребенка антитела являются материнскими [10].

Выявление анти-ЦМВ IgM у детей первых недель жизни является важным критерием внутриутробного заражения вирусом, но серьезным недостатком определения IgM антител служит их частое отсутствие при наличии активного инфекционного процесса (около 30% случаев), и также нередкие ложноположительные результаты. Наличие специфических антител класса IgA является критерием острой ЦМВИ.

Серологические маркеры антенатального заражения ребенка должны подтверждаться выявлением самого вируса. Доказательством наличия врожденной ЦМВИ является обнаружение ДНК ЦМВ в любой биологической жидкости в первые 2 недели жизни ребенка. Согласно проведенным исследованиям, чувствительность выявления ДНК ЦМВ в моче у младенцев с врожденной ЦМВИ

была на уровне 93% при 100% специфичности, чувствительность обнаружения ДНК ЦМВ в слюне составила 89% при специфичности 96% [6, 9]. Для установления факта внутриутробного инфицирования большей чувствительностью обладает наличие ДНК ЦМВ в моче [9]. У 60% детей с клинически выраженной ЦМВИ ДНК вируса была обнаружена в ликворе [6]. ДНК ЦМВ присутствовала в крови у всех детей с манифестной врожденной ЦМВИ, в половине случаев – с бессимптомной активной внутриутробной инфекцией и ни у кого из неинфицированных детей.

Обнаружение ДНК вируса через 4–6 недель жизни ребенка при отсутствии вируса в биологических материалах в первые 2 недели от момента родов свидетельствует об интранатальном или раннем постнатальном заражении ЦМВ [13, 15].

***В отечественной научной литературе имеется много рекомендаций по назначению «иммуномодуляторов» и «индукторов интерферона» для лечения ЦМВИ. С точки зрения доказательной медицины использование данных веществ у пациентов с активной ЦМВИ необоснованно***

Согласно отечественным рекомендациям, лабораторная диагностика ЦМВИ у детей с использованием ПЦР для выявления ДНК ЦМВ в биологических жидкостях проводится в два этапа. На первом этапе детям, имеющим факторы риска развития инфекции, или детям, матери которых имели факторы риска во время беременности, проводят качественное исследование наличия ДНК ЦМВ в моче или соскобе буккального эпителия. Положительный результат свидетельствует о присутствии вируса в организме ребенка и определяет необходимость второго этапа – количественного определения концентрации вируса в крови и моче. При подозрении на нейроинфекцию выполняют исследование ДНК ЦМВ в ликворе. При таком подходе чувствительность метода составляет 97,6%, специфичность до 99,2% [9]. Обнаружение ДНК ЦМВ в крови у новорожденного или ребенка первых месяцев жизни с клинически выраженной органной патологией с большой долей вероятности свидетельствует о ее ЦМВ-природе. Еще большее диагностическое значение для подтверждения манифестной ЦМВИ имеют высокие концентрации ДНК ЦМВ в клетках крови или плазме. Мы рекомендуем определять количество ДНК ЦМВ и в лейкоцитах крови, и в плазме, т. к. у новорожденных, в отличие от взрослых пациентов, нередко количество копий ДНК ЦМВ в плазме существенно превосходит данный показатель в лейкоцитах крови [28]. Манифестная ЦМВИ сопровождается высокой концентрацией вируса в крови (более  $2 \log^{10}$  ДНК ЦМВ в  $10^5$  лейкоцитах или более 25 000–50 000 копий вирусной ДНК в 1 мл плазмы крови). Также было показано, что стойкое наличие в крови ДНК ЦМВ в период от момента рождения ребенка до 3 месяцев жизни является факто-

ром риска развития тяжелого заболевания с поражением ЦНС и диктует необходимость назначения терапии для профилактики манифестной ЦМВИ.

Безусловным подтверждением ЦМВ-этиологии поражения органов является обнаружение при гистологических исследованиях биопсийных или аутопсийных материалов специфических крупных цитомегалоклеток [2]. В настоящее время для повышения чувствительности метода целесообразно дополнительно исследовать гистологические препараты с применением ПЦР для выявления в тканях ДНК или антигена вируса.

Выявление у беременной острой ЦМВИ является показанием для назначения этиотропного лечения с целью предотвращения заражения плода или существенного снижения его последствий. Препараты прямого противовирусного действия (ганцикловир, фоскарнет натрия и цидофовир) являются препаратами выбора для лечения клинически выраженной ЦМВИ, валганцикло- вир – для превентивной терапии у иммуносупрессивных больных с активной ЦМВИ и для поддерживающей терапии у пациентов, получивших лечебный курс [1, 2]. Контролируемых исследований по оценке эффективности и безопасности ганцикловира и валганцикловира у беременных не проводилось, их использование не рекомендуется. В то же время, учитывая многолетнее и многочисленное применение ацикловира у беременных и схожесть по структуре и фармакологическому действию препаратов, существует большая вероятность безопасности применения валганцикловира у беременных женщин с высокоактивной ЦМВИ для защиты ребенка от заражения вирусом и профилактики тяжелых последствий ЦМВИ в III триместре беременности. В зарубежной литературе описаны единичные случаи назначения ганцикловира и валганцикловира беременным женщинам с активной ЦМВИ. У нас имеется опыт применения валганцикловира у беременных ВИЧ-инфицированных женщин, имевших высокую концентрацию ДНК ЦМВ в крови (после получения информированного согласия со стороны больного) [29]. Было отмечено быстрое исчезновение вируса из крови матери, рождение здорового ребенка и отсутствие нежелательных явлений со стороны матери и ребенка. По нашему мнению, в случае высокой концентрации ДНК ЦМВ в крови беременной и при отсутствии элиминации вируса из крови после проведенного курса иммуноглобулина человека антицитомегаловирусного в III триместре беременности следует рассмотреть вопрос о назначении валганцикловира в дозе 900 мг/сут в течение 14 дней для профилактики внутриутробного заражения плода и развития врожденной ЦМВИ.

В научной литературе рассматривается целесообразность применения ацикловира и его аналога валганцикловира у беременных женщин с наличием ДНК ЦМВ в амниотической жидкости, учитывая, что ацикловир многие годы успешно применяют у беременных для лечения и профилактики герпетических инфекций. При острой ЦМВИ препараты назначали на 22–34-й неделе беременности, учитывая низкую тропность к ним ЦМВ – длительно (в среднем, в течение 7 недель) и в очень высоких

дозах (валганцикло- вир 8 г/сут) (подобная суточная доза существенно превышает максимально рекомендуемую для препарата (3 г/сут). Было отмечено снижение вирусной нагрузки в пуповинной крови после 1–12 недель лечения, но достоверного снижения риска развития клинических симптомов у родившихся ЦМВ-инфицированных детей не получено [10]. Соответственно, ацикловир и его аналоги малоэффективны в отношении ЦМВ и не должны применяться при данном заболевании.

В отечественной научной литературе имеется много рекомендаций по назначению «иммуномодуляторов» и «индукторов интерферона» для лечения ЦМВИ. С точки зрения доказательной медицины использование данных веществ у пациентов с активной ЦМВИ необоснованно. Исследований, доказывающих согласно всем международным правилам эффективность данных препаратов, ни в России, ни за рубежом не проводили. Механизм воздействия данных лекарственных средств на иммунную систему детально не изучен. Не определены оптимальные показания по времени применения препаратов, продолжительность их использования, критерии эффективности. Данные препараты не включены ни в один международный протокол по лечению герпес-вирусных заболеваний. В связи с этим «иммуномодуляторы» и «индукторы интерферона» не показаны при активной ЦМВИ, в т. ч. у беременных.

В настоящее время на российском фармацевтическом рынке иммуноглобулин человека антицитомегаловирусный выпускается во флаконах в дозировке по 10 или 50 мл, в 1 мл содержится 100 Е антител против ЦМВ<sup>1</sup>. Высокоочищенный препарат иммуноглобулинов предназначен для внутривенной инфузии из плазмы здоровых доноров со специфическим высоким содержанием антител против ЦМВ, сохраняющих свою высокую специфическую ЦМВ-нейтрализующую активность. Также имеет в своем составе достоверно высокий титр антител против ВЭБ, ВПГ-1,2, ВВЗ. Как и стандартные IgG-препараты, иммуноглобулин человека содержит широкий спектр антител против клинически значимых патогенных бактерий человека.

К сожалению, мы не можем представить рандомизированные плацебо-контролируемые клинические исследования, метаанализы и систематические обзоры, а также клинические протоколы, подтверждающие эффективность и безопасность применения противцитомегаловирусных иммуноглобулинов в лечении и профилактике врожденной ЦМВИ, т. к. они не были проведены. Было проведено несколько сравнительных исследований в отношении иммуноглобулина человека антицитомегаловирусного, продемонстрировавших эффективность препарата для снижения риска антенатальной передачи ЦМВ, для снижения частоты манифестации заболевания, если заражение уже произошло. Кроме того, имеется достаточно большой (хотя и не обобщенный) отечественный и зарубежный опыт успешного применения иммуноглобулина человека антицитомегаловирусного у беременных и новорожден-

<sup>1</sup> Единицы эталонного препарата Института Пауля Эрлиха, Германия

ных [20, 30]. В настоящее время открытым остается вопрос терапии беременной женщины для снижения риска врожденной цитомегалии при диагностике у нее острой ЦМВИ. Индукторы интерферона и иммуномодуляторы неэффективны. Поликлональные иммуноглобулины – эффективны не доказано. Противогерпетические препараты в стандартных разрешенных дозах не эффективны в отношении активной ЦМВ-инфекции. Препараты прямого антицитомегаловирусного действия (ганцикловир, валганцикловир, фоскарнет натрия) не разрешены к применению у беременных. Поэтому мы считаем, что единственным препаратом выбора у беременных с острой или высокоактивной ЦМВ-инфекцией остается антицитомегаловирусный иммуноглобулин. Конечно, дальнейшие исследования по эффективности данного препарата целесообразны и запланированы в России.

На сегодняшний день антицитомегаловирусный иммуноглобулин может являться препаратом выбора для лечения активной, прежде всего острой, ЦМВИ во время беременности и активной ЦМВИ у новорожденных и детей раннего возраста.

#### **Показания для назначения иммуноглобулина человека антицитомегаловирусного у беременных:**

- острая ЦМВИ (первичное заражение ЦМВ) (сероконверсия по анти-ЦМВ IgG или низкая avidность IgG в сочетании с анти-ЦМВ IgM +/- ДНК ЦМВ в крови и/или моче).
- наличие активной ЦМВИ (выявление ДНК ЦМВ в крови; выявление ДНК ЦМВ в моче в сочетании с анти-ЦМВ IgM в крови; наличие ДНК ЦМВ в амниотической жидкости).

Беременным для профилактики вертикального заражения вирусом плода препарат назначают по схеме: 1 мл/кг/сут внутривенно капельно 3 введения с интервалом в 1–2 недели. В 2005 г. были опубликованы результаты двух многоцентровых проспективных нерандомизированных исследований по применению иммуноглобулина человека антицитомегаловирусного у 55 и 84 беременных с острой ЦМВИ для профилактики вертикальной передачи ЦМВ и снижению клинических последствий антенатального заражения вирусом ребенка. Было продемонстрировано, что применение иммуноглобулина человека антицитомегаловирусного снизило частоту передачи вируса от матери к ребенку до 3 и 16% (в контрольных группах 50 и 40% случаев соответственно) [30]. Также было показано, что 43% детей, матери которых не проходили лечение антицитомегаловирусным иммуноглобулином человека на сроке беременности 20–24 недели страдали тяжелой ЦМВ-болезнью (снижение слуха, неврологические отклонения, некротический энтероколит, хронический гепатит), в то время как проведенная терапия антицитомегаловирусным иммуноглобулином человека во время беременности снижала данный показатель до 13% [10].

Сам факт антенатального инфицирования ребенка ЦМВ, учитывая риск развития клинически выраженного заболевания, риск развития поздних осложнений при бессимптомном течении врожденной ЦМВИ, большую вероятность развития у ребенка с активной ЦМВИ других

инфекцией (пневмоцистоза, бактериальных, герпетических, грибковых заболеваний, микобактериоза), должен являться основанием для назначения упреждающего этиотропного лечения с целью профилактики тяжелых последствий ЦМВИ. Препаратом выбора при наличии антенатального или интранатального заражения ребенка ЦМВ и отсутствии клинических симптомов ЦМВИ является антицитомегаловирусный иммуноглобулин человека.

#### **Показания для назначения иммуноглобулина человека антицитомегаловирусного у новорожденных и детей раннего возраста:**

- установление факта антенатального заражения ЦМВ (наличие ДНК ЦМВ в любом биологическом материале в первые 2 недели жизни ребенка) (при отсутствии клинических симптомов заболевания);
- установление факта интранатального заражения ЦМВ при риске развития манифестной формы заболевания (недоношенность, гипотрофия);
- наличие активной ЦМВ-инфекции (выявление ДНК ЦМВ в крови) (вне зависимости от срока заражения: антенатальное, интранатальное, раннее постнатальное).

***В настоящее время открытым остается вопрос терапии беременной женщины для снижения риска врожденной цитомегалии при диагностике у нее острой ЦМВИ***

Антицитомегаловирусный иммуноглобулин человека применяют по схеме: 1 мл/кг массы тела (100 ЕД/кг) один раз в день по 6 введений с интервалом 48 ч. Для оценки переносимости препарата скорость инфузии в течение первых 10 мин введения не должна превышать 0,08 мл/кг/ч. При отсутствии клинических проявлений анафилаксии скорость введения постепенно увеличивают до 0,8 мл/кг/ч. Необходимо отметить, что оценка эффективности применения антицитомегаловирусного иммуноглобулина человека у беременных женщин с активной ЦМВИ для профилактики антенатального заражения и развития клинически выраженной врожденной ЦМВИ, а также эффективность препаратов для лечения активной ЦМВИ у детей нуждается в дополнительных исследованиях.

Применение иммуноглобулина человека антицитомегаловирусного в качестве монотерапии у детей, страдающих клинически выраженной врожденной или интранатальной ЦМВИ, не является достаточным. Актуален вопрос о возможности назначения ганцикловира и валганцикловира у новорожденных и детей более старшего возраста, страдающих клинически выраженной ЦМВИ. Рандомизированное плацебо-контролируемое исследование III фазы использования ганцикловира по схеме 6 мг/кг/сут 6 недель у детей с врожденной ЦМВИ и поражением ЦНС показало улучшение слуха через 6 месяцев в группе ганцикловира, при отсутствии такового в контрольной группе. В течение года слух ухудшился у 21% детей в группе ганцикловира и 68% – в группе сравнения [6, 10]. Помимо клинической положительной динамики критерием эффек-

тивности проводимой терапии являлось значительное снижение уровня ДНК ЦМВ в крови. Возможно возникновение нежелательных явлений: нейтропении, лейкопении, анемии, тромбоцитопении, повышения уровня креатинина, активности печеночных трансаминаз, гипомагниемии, гипокальциемии, гипокалиемии, тахикардии, артериальной гипотензии. Нейтропения на фоне ганцикловира развивается у детей в 35–60% случаях. При выраженном снижении количества нейтрофилов рекомендовано снижение дозы ганцикловира в два раза [6, 10]. С целью раннего выявления побочных эффектов необходимо проводить клинический анализ крови каждые 3 дня, биохимическое исследование – каждые 7–10 дней.

В настоящее время ганцикловир детям до 12 лет назначают только по жизненным показаниям, при наличии поражения ЦНС из расчета 6 мг/кг каждые 12 часов не менее 42 дней в дальнейшем при возможном энтеральном введении переходят на пероральную форму валганцикловира в форме суспензии в дозе 16–20 мг/кг каждые 12 часов в течение 6 месяцев [31–33]. По нашему мнению, начинать лечение ганцикловиром необходимо при появлении первых признаков манифестации антенатальной ЦМВИ у новорожденных, не дожидаясь развития генерализованной, угрожающей жизни или наступлением тяжелых последствий ЦМВИ. Вместе с тем при развитии генерализованной с тяжелой органной патологией врожденной ЦМВИ даже ганцикловир может быть уже неэффективен.

Опыт применения валганцикловира у детей, перенесших трансплантацию органов, выявил следующие особенности лечения и профилактики ЦМВИ: фармакокинетика валганцикловира и ганцикловира зависит от скорости клубочковой фильтрации, часто у детей дошкольного и раннего школьного возраста затруднен сосудистый доступ, дети плохо глотают таблетки, необходимые дозировки лекарства не всегда легкодостижимы таблетированными формами, комплаентность подростков к проводимой терапии низкая [2, 6, 10]. В августе 2009 г. FDA США одобрило расширенные показания для валганцикловира с целью профилактики ЦМВИ у педиатрических пациентов высокого риска после трансплантации костного мозга, почек в возрасте от 4 месяцев до 16 лет и реципиентов после трансплантации сердца в возрасте от 1 месяца до 16 лет [6, 10]. Длительность терапии валганцикловиром рекомендована от 100 до 200 дней. Валганцикловир во многих странах доступен в виде оральной суспензии 50 мг/мл [27]. Фармакокинетика оральной суспензии валганцикловира сопоставима с таблетированной формой. Алгоритм дозирования валганцикловира для профилактики ЦМВИ у детей рассчитывают по формуле: доза (мг) =  $7 \times BSA \times CrCl$ .  $CrCl = K \times \text{рост} / Cr$  (мг%), где  $K$  – коэффициент 0,55; у детей до года 0,45; у мальчиков подростков 0,7; креатинин (мг%) = креатинину (ммоль/л)  $\times 0,0113$ ;  $BSA = \sqrt{\text{рост} \times \text{вес} / 3600}$  [34].

Учитывая, что при манифестной врожденной ЦМВИ после проведенного лечебного курса ганцикловира нередко не удается добиться полной нормализации клинического состояния ребенка, снижения количества ДНК ЦМВ в клетках крови и плазме до неопределяемого уров-

ня, а также что возможно повторное нарастание концентрации ДНК ЦМВ в крови и рецидивы инфекции после окончания терапии ганцикловиром, а нарушение слуха может прогрессировать в первые 3 года жизни и клинически значимые осложнения могут сохраняться и через 5 лет после рождения ребенка, целесообразно назначать детям с антенатальной манифестной ЦМВИ после окончания лечебного курса ганцикловира валганцикловир в суспензии длительным поддерживающим курсом с мониторингом определения ДНК ЦМВ в крови, оценкой данных инструментальных и лабораторных исследований, клинического состояния ребенка [27]. Возможно включение в схему лечения манифестной ЦМВИ и поддерживающей терапии антицитомегаловирусного иммуноглобулина человека.

Грудное вскармливание при наличии ЦМВИ у матери не противопоказано. Если ребенок недоношен, с низкой массой тела, при рождении имеет врожденную ЦМВИ и концентрация ДНК ЦМВ в грудном молоке высокая, то рекомендована пастеризация или замораживание молока на 24 ч [10].

Все дети, инфицированные ЦМВ внутриутробно, должны проходить обследование в возрасте 1, 3, 6, 12 месяцев и далее один раз в год до достижения школьного возраста. Обследование должно включать оценку физического и неврологического статусов, антропометрических данных, нейропсихологического развития; проверку слуха (в частности, оценку слуховых вызванных потенциалов головного мозга – электрического отклика ЦНС на слуховой раздражитель), осмотр глазного дна, а также проведение клинического и биохимического анализов крови, исследование образцов крови и мочи на наличие ДНК ЦМВ [16]. Дети с врожденной ЦМВИ находятся под медицинским наблюдением не менее 3–5 лет, т. к. нарушение слуха, связанное с ЦМВ, может прогрессировать в первые 3 года жизни, а клинически значимые осложнения сохраняться и через 5 лет после рождения [6, 10].

**Применение иммуноглобулина человека антицитомегаловирусного в качестве монотерапии у детей, страдающих клинически выраженной врожденной или интранатальной ЦМВИ, не является достаточным**

Вдумчивое отношение акушеров-гинекологов к проблеме врожденных инфекций, понимание со стороны врачей невозможности заключительного диагноза в виде «внутриутробной инфекции», стремление к этиологической расшифровке клинически выраженной патологии у новорожденного, расширение стандартов лабораторного обследования и внедрение современных диагностических алгоритмов обследования беременных и новорожденных в отношении внутриутробных инфекций, применение эффективных лекарственных средств послужит сохранению жизни родившихся детей, сохранению физического и интеллектуального потенциала их начинающейся жизни.



## ЛИТЕРАТУРА

- Шахгильдян В.И. Вирусные болезни: уч. пособие. Гл. Цитомегаловирусная инфекция. Под ред. Н.Д. Ющука. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. – 540 с. (глава: стр.260-279). / Shakhgildyan V.I. Chapter Cytomegalovirus Infection in Viral Diseases: Textbook/ Ed. By N.D. Yuschuk. – М.: GEOTAR-Media, 2016., 540 p.
- Шахгильдян В.И. Гл. Цитомегаловирусная инфекция. Лекции по инфекционным болезням: в 2 т./Н.Д. Ющук, Ю.Я. Венгеров. – 4-е изд., перераб. и доп. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016.Т.2-592 с. (глава: стр.274-310). / Shakhgildyan V.I. Chapter Cytomegalovirus Infection in Lectures on Infectious Diseases in 2 volumes/ N.D. Yuschuk, Y.Y. Vengerov – Edition 4, extended and revised – М.: GEOTAR-Media, 2016. – Vol. 2 – 592 p. (Chapter: p. 274-310).
- Шахгильдян В.И. Гл. Герпесвирусные инфекции. ВИЧ-инфекция и СПИД: национальное руководство /под ред. В.В. Покровского. – М.:ГЭОТАР-Медиа, 2013.-608. (глава: стр. 202-236). Shakhgildyan V.I. Chapter Herpes Virus Infection in HIV-Infection and AIDS: National Guidance/ Ed. by V.V. Pokrovsky – М.: GEOTAR-Media, 2013. – 608. (Chapter: p. 202-236).
- Кистенева Л.Б. Роль цитомегаловирусной инфекции в формировании перинатальной патологии. // *Детские инфекции*. 2013. № 3. С. 44-47. /Kisteneva L.B. Role of cytomegalovirus infection in formation of perinatal pathology// *Detskiye Infektsii*. 2013. No.3. P. 44-47.
- Мангушева Я.Р., Хаертынова И.М., Мальцева Л.И. Цитомегаловирусная инфекция у детей. *Практическая медицина*. – 2014.- №7 (83), с. 11-16. / Mangusheva Y.R., Khaertynova I.M., Malteva L.I. Cytomegalovirus infection in children// *Practicheskaya Meditsina*. – 2014. – No.7 (83), p.11-16.
- Неонатология: в 2 т./под ред. Т.Л. Гомеллы, М.Д. Каннингама, Ф.Г. Эяля; пер. с англ. под ред. Д.Н. Дектярева. – М.: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2015.– 708 с. / Neonatology: in 2 volumes/ Ed. by T.L. Gomell, M.D. Kanningam, F.G. Eyal; translation from English ed. by D.N. Dektyarev. – М.: BINOM. Laboratoriya Znaniy, 2015. – 708 p.
- Leung J. et al. Laboratory testing and diagnostic coding for cytomegalovirus among privately insured infants in the United States: a retrospective study using administrative claims data// *BMC Pediatrics*- 2013. – 13:90
- Основные показатели деятельности акушерско-гинекологической службы в Российской Федерации в 2014. – Отчет Департамента медицинской помощи в службе родовспоможения Министерства здравоохранения Российской Федерации. – Москва, 2015. / Major results of activities of obstetrician and gynecologist service in the Russian Federation in 2014. – Report of Department of medical aid in the obstetric aid service in the Ministry of Health of the Russian Federation. – Moscow, 2015.
- Кулаков В.И., Гуртовой Б.Л., Ордзхоникидзе Н.В. Цитомегаловирусная инфекция в акушерстве. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2001., – 32 с./ Kulakov V.I., Gurtovoy B.L., Ordzhonikidze N.V. Cytomegalovirus infection in obstetrics. М.: GEOTAR-Media, 2001. – 32 p.
- Полин Р.А., Спитцер А.Р. Секреты неонатологии и перинатологии. / Пер. с англ. под общей ред. Н.Н. Володина. М.: Издательство БИНОМ, 2013. – 624 с./ R.A. Polin, A.R. Spitzer. *Secrets of neonatology and perinatology*. / Translated from English under common ed. of N.N. Volodin. М.: BINOM Publishers, 2013. – 624 p.
- Walker S. et al. Cytomegalovirus in pregnancy: to screen or not to screen // *BMC Pregnancy and Childbirth*. – 2013, 13:96
- Врожденные, перинатальные и неонатальные инфекции: Пер. с англ./ Под ред. Гриноу А., Осборна Д., Сазерленд Ш. – М.: Медицина, 2000. – 288 с. / Innate, perinatal and neonatal infections: translated from English/ Ed. by Gronou A., Osborn D., Satherland S. – М.: Meditsina, 2000. – 288 p.
- Фризе К., Кахель В. // Инфекционные заболевания беременных и новорожденных: Пер. с нем. – М.: Медицина, 2003.- 424 с. / Frize K., Kakhel V. // Infectious diseases of pregnant women and newborns: Transl. from German. – М.: Meditsina, 2003. – 424 p.
- Шахгильдян В.И., Шипулина О.Ю., Сильц В.В. и др. Диагностика цитомегаловирусной инфекции у ВИЧ-инфицированных беременных женщин и определение факторов риска антенатального и интранатального заражения плода цитомегаловирусом // *Акуш. и гин.* – 2005.– №2.– С.24-29 / Shakhgildyan V.I., Shipulina O.Y., Silz V.V. et al. Diagnostics of cytomegalovirus infection in HIV-infected pregnant women and determination of risk factorsof antenatal and intranatal fetus infection by cytomegalovirus// *Akush. I Gin.* – 2005. – No.2. – P. 24-29.
- Stagno S., Ireland K.R. Congenital cytomegalovirus infection // *Clinical management of Herpes Viruses* /Ed. by Sacks S.L., Straus S.E., Whitley R.J., Griffiths P.D. – IOS Press, 1995.-P. 329-340.
- Johnson J. et al. Prevention of Maternal and Congenital Cytomegalovirus Infection. *Clin Obstet Gynecol*. 2012 June ; 55(2): 521–530.
- Ornoy A. Fetal Effects of Primary and Non-primary Cytomegalovirus Infection in Pregnancy: Are we Close to Prevention? *IMAJ* 2007;9: 398–401
- Halwachs-Baumann G, Genser B // Die konna-tale zytomegalievirus infetion.-Wien, 2003/ - 133 p.
- Шахгильдян В.И., Шипулина О.Ю., Сильц В.В., и др. Значение лабораторных маркеров активной репликации цитомегаловируса у ВИЧ-инфицированных беременных женщин при оценке риска врожденной и внутриутробной цитомегаловирусной инфекции. *Эпидемиология и инфекционные болезни*. 2004. № 4. С. 30-34. / Shakhgildyan V.I., Shipulina O.Y., Silz V.V. et al. Value of laboratory markets of cytomegalovirus active replication in HIV-infected pregnant women at evaluation of risk of innate and pre-natal cytomegalovirus infection. *Epidemiologia I Infektsionniye Bolezni*. 2004. No. 4. P. 30-34.
- Заплатников А.Л., Корнева М.Ю., Коровина Н.А. и др. Риск вертикального инфицирования и особенности течения неонатального периода у детей с внутриутробной инфекцией // *Рус. мед. журн.*, 2005.– № 13(1), с. 45-47. / Zaplatnikov A.L., Korneva M.Y., Korovina N.A. et al. Risk of vertical infection and peculiarities of the natal period course in patients with prenatal infection// *Rus. Med. Zhurn.*, 2005. – No.13 (1), p. 45-47.
- Revello MG and Gerna G. Diagnosis and management of human cytomegalovirus infection in the mother, fetus and newborn infant. *Clin Microbiol Rev*; 15: 680-715, 2002.
- Жукова Л.И., Лебедев В.В., Горodin В.Н. и др. Острая цитомегаловирусная инфекция у взрослых не ВИЧ-инфицированных пациентов // *Инф. бол.*, 2013.- Т.11, №1, с.37-43./ Zhukova L.I., Lebedev V.V., Gorodin V.N. et al. Acute cytomegalovirus infection in patients, not HIV-infected patients/ *Inf. Bol.*, 2013. – Vol. 11, No. 1, p. 37-43.
- Leung J, Cannon M., Grosse S. et al. Laboratory testing for cytomegalovirus among pregnant women in the United States: a retrospective study using administrative claims data // *BMC Infectious Diseases*.– 2012.– 12:334.
- Gervasi M.T., Romero R., Bracalente G., et al. Viral invasion of the amniotic cavity (VIAC) in the midtrimester of pregnancy. *Matern Fetal Neonatal Med*. 2012 October; 25(10): 2002–2013.
- Ross S.A., Novak Z., Pati S., and Boppana S.B. Diagnosis of Cytomegalovirus Infections. *Infect Disord Drug Targets*. 2011 October ; 11(5): 466–474.
- Coll O., Benoit G., Ville Y., et al. Guidelines on CMV congenital infection (Recommendations and guidelines for perinatal practice). *J. Perinat. Med*. 37 (2009) 433–445.
- Silvia Bonalumi, Angelica Trapanese, Angelo Santamaria, et al. Cytomegalovirus infection in pregnancy: review of the literature. *Journal of Prenatal Medicine* 2011; 5 (1): 1-8.
- Петрова Г.В., Шахгильдян В.И., Чистозвонова Е.А., Пугачева Т.А. и др. Опыт применения противовирусной терапии врожденной генерализованной цитомегаловирусной инфекции // *Детские инфекции*. 2016. Т. 15. № 2. С. 61-68. 23/ Petrova G.V., Shakhgildyan V.I., Chistozvonova E.A., Pugacheva T.A. et al. Experience of application of antiviral therapy of innate generalized cytomegalovirus infection// *Detskiye Infektsii*. 2006. Vol. 15. No.2. P. 61-68.
- Шахгильдян В.И., Галина М.В., Шамшурина М.К., Сильц В.В. Первый случай применения валганцикловира для лечения цитомегаловирусной инфекции у вич-инфицированной беременной женщины. *Эпидемиология и инфекционные болезни*. 2008. № 3. С. 60-65. / Shakhgildyan V.I., Galina M.V., Shamshurina M.K., Silz V.V. First case of valgancyclovir application for therapy of cytomegalovirus infection in the HIV-infected pregnant woman. *Epidemiologia I Infektsionniye Bolezni*. 2008. No. 3, P. 60-65.
- Nigro G, Adler SP, La Torre R, Best AM: Congenital Cytomegalovirus Collaborating Group. Passive immunization during pregnancy for congenital cytomegalovirus infection.// *N Engl J Med*- 2005, №29, 353(13):1350–1362.
- Дектярева А.В., Зубков В.В., Непша О.С. и др. Опыт применения ганцикловира при лечении генерализованной формы врожденной цитомегаловирусной инфекции // *Ак. и гинек.*, – 2012. – №5, с.103-108. / Dektyareva A.V., Zubkov V.V., Nepsha O.S. et al. Experience of gancyclovir application for therapy of generalized form of innate cytomegalovirus infection// *Ak. I Ginek.* – 2012. – No.5, p. 103-108.
- Valganciclovir Effective in Infants / Abstract LB-1 / Present October 5, 2013 // [www.antibiotic.ru/index.php-article=2367](http://www.antibiotic.ru/index.php-article=2367).
- Kimberlin D.W., Jester P.M., Sanchez PJ et al. Valganciclovir for Symptomatic Congenital Cytomegalovirus Disease // *N.Engl. J. Med* 2015., 5. 372: 933-943
- Vaudry W., Ettenger R, Jara P Valganciclovir Dosing According to Body Surface Area and Renal Function in Pediatric Solid Organ Transplant Recipients *American Journal of Transplantation* 2009. – 9 (5): 636-643.