

## Цитомегаловирусная инфекция в практике врача: современный алгоритм диагностики и лечения

И. Я. Извекова, М. А. Михайленко, Е. И. Краснова

Цитомегаловирус (ЦМВ) — чрезвычайно распространенный вирус, поражающий людей всех возрастов и формирующий пожизненную персистенцию в организме инфицированного человека. Считается, что в большинстве случаев персистенция начинается в ранние годы жизни и протекает латентно, не оказывая выраженного патологического влияния на состояние здоровья инфицированного. С другой стороны, доказано, что персистенция вируса может сопровождаться хроническим воспалением, формировать разнообразные многочисленные иммунные дисфункции и определять развитие вторичных иммунных, аутоиммунных и дегенеративных нарушений. Различного рода иммунокомпрометации могут приводить к рецидивам размножения вируса и многообразным клиническим проявлениям с поражением любых органов и систем в любом возрасте.

Особое значение имеют врожденные инфекции детей, которые отличаются высоким риском развития тяжелых генерализованных форм и инвалидизирующих исходов заболевания, таких как потеря слуха, зрения, умственная отсталость, микроцефалия, судорожный синдром и пр. Такие пожизненные проблемы со здоровьем развиваются примерно у каждого пятого ребенка с врожденной цитомегаловирусной инфекцией (ЦМВИ), что определяет потребность в своевременном пренатальном выявлении беременных и плодов с высоким риском развития врожденной ЦМВИ и ранней диагностике и лечении инфекций у новорожденных.

Теоретические дискуссии по вопросам адекватной диагностики антенатальной и постнатальной ЦМВИ, а также лечению острых ЦМВИ у беременной, плода и новорожденного продолжаются с 1990-х гг., но отсутствие единых руководящих принципов затрудняет практическую работу врачей. Российской ассоциацией специалистов перинатальной медицины в 2016 г. выработаны отечественные клинические рекомендации по диагностике и лечению врожденной ЦМВИ. Созданная в рамках 5-й Международной конференции по ЦМВИ (Брисбен, Австралия, 19 апреля 2015) международная группа экспертов на основе консенсусных дискуссий и обзора литературы выработала первые неофициальные международные рекомендации по вопросам диагностики и лечения врожденной ЦМВИ, которые опубликованы в *Lancet Infect Dis* в марте 2017. Все эти рекомендации будут нуждаться в постоянном обновлении по мере поступления дополнительных данных.

### История

Исходя из теории ко-эволюции вирусов с их хозяевами, считается, что герпетические вирусы появились в кембрийский период. В человеческой популяции герпетические вирусы распространены на протяжении тысячелетий. 24 ноября 1974 г. американским антропологом Д. Джохансоном в Великой рифтовой долине был обнаружен скелет афарского австралопитека Люси — предполагается, что это ветвь прародителей *Homo sapiens* [1]. Возраст Люси определен как 3,2–3,5 млн лет. В «слюне» Люси найдены три герпетических вируса — ЦМВ, вирус Эпштейна–Барр (ВЭБ), вирус простого герпеса 1-го типа (ВПГ 1-го типа). «Современные» люди, мигрировавшие из Африки от 60 до 100 тысяч лет назад, были уже носителями ЦМВ, ВЭБ, ВПГ 1-го типа и ВПГ 2-го типа. Человек со времен афарского австралопитека инфицировался вирусами в раннем детстве в семьях с большим количеством детей; вирусы передавались контактным путем со слюной, в грудном молоке и пр. Под воздействием, в том числе, и герпетических вирусов как компонентов комменсальной микробиоты, передаваемой от матери, эволюционировала иммунная система человека [2].

### Характеристика возбудителя

ЦМВ — двухцепочечный ДНК-вирус, член семейства герпес-вирусов ( $\beta$ -герпесвирус человека). Синтез вирусного генома ДНК происходит в ядре клетки-хозяина. Исследования последних лет подтверждают гипотезу о том, что штаммы ЦМВ могут варьировать в их вирулентности, тропизме и патогенном потенциале, который, в свою очередь, вероятно, связан с генетической изменчивостью ключевых для патогенеза генов. Внешняя оболочка вируса содержит множественные гликопротеины, кодируемые вирусом. Гликопротеин В и гликопротеин Н, по-видимому, являются основными факторами для формирования гуморального иммунитета — антитела к ним способны нейтрализовать вирус. Эти гликопротеины используют сегодня при разработке анти-ЦМВ-вакцин [3].

### Патогенез

Вирус распространяется различными способами: через продукты крови (переливание, трансплантация органов), грудное вскармливание, пролиферацию в местах контактов (кожа, любые слизистые оболочки), перинатально и половым путем. ЦМВИ может протекать в виде первичной инфекции ранее неинфицированных (серонегативных) пациентов, реинфекции или реактивации у инфицированных (серопозитивных) людей; может вызывать острое, латентное и хроническое течение врожденных или приобретенных форм болезни [4].

При острой ЦМВ-инфекции могут поражаться практически все типы клеток человеческого организма — эндотелиальные клетки, эпителиальные клетки, клетки гладкой мускулатуры, фибробласты, нейронные клетки, гепатоциты, трофобласты, моноциты/макрофаги, дендритные клетки и пр. Все типы клеток поражаются и в мозге: нейроны, астроциты, клетки эпендимы, выстилающие желудочки, макроглия, эндотелий капилляров, оболочек, микроглия, сплетения сосудистой оболочки, дендриты и аксоны — т. е. вирус в мозге не имеет избирательной клеточной цели, что объясняет многообразие клинических форм поражения нервной системы у больных [5].

Считается, что ЦМВ реплицируется в эндотелиальных клетках с низкой скоростью, вызывая преимущественно подострые инфекции, однако истинная скорость репликации вируса в клетках определяется эффективностью цитотоксического Т-клеточного иммунитета и степенью иммуносупрессии хозяина. Так, например, на моделях ЦМВИ у животных продемонстрировано, что отсутствие CD4 Т-клеток сопровождалось более тяжелым и стремительным заболеванием ЦМВИ. Известно также, что ВИЧ-инфицированные новорожденные имеют очень высокую частоту врожденной ЦМВИ с высоким риском смерти, неврологических дефектов и прогрессии ВИЧ-инфекции [6–7].

Особое свойство ЦМВИ — способность вызывать депрессию практически всех звеньев иммунитета, резко угнетать продукцию интерферонов (ИНФ), в первую очередь ИНФ- $\alpha$ . Внедрение ЦМВ приводит к иммунной перестройке в виде снижения реакции лимфоцитов на вирусы в связи с угнетением экспрессии антигена макрофагами, подавлением пролиферативной активности лимфоцитов (что коррелирует с тяжестью болезни), угнетением фагоцитарной активности и завершенности фагоцитоза [7].

Доказано, что и первичные и латентные ЦМВИ сами могут индуцировать хронические воспалительные системные реакции с устойчивой иммунной активацией, запускать и поддерживать аутоиммунные процессы, усиливать аллореактивность Т-клеток после трансплантации и, возможно, участвовать в комплексе причин повышения частоты нейродегенеративных состояний с возрастом человека (Jones R. P. The debility cascade in neurological degenerative disease). Установлено также, что ЦМВ-индуцированные иммунные изменения в пожилом возрасте могут отвечать, например, за замедленную элиминацию вируса гриппа из легких, сниженный поствакцинальный иммунитет на гриппозные вакцины, измененную реакцию организма на терапию интерферонами [8].

Многие годы риск развития врожденных инфекций плода ассоциировали преимущественно с первичной инфекцией матери, однако к настоящему моменту не вызывает сомнения, что большая доля врожденных ЦМВИ (до 75%) встречается в условиях рецидивирующей во время беременности материнской инфекции. Допускаются также и экзогенные реинфекции с новыми штаммами ЦМВ — доказательства основываются на молекулярных данных, подтверждающих получение нового штамма вируса.

Вместе с тем степень риска вертикального инфицирования плода в условиях первичной инфекции матери рассматривают по-прежнему как чрезвычайно высокую — в 30–50% случаев острой первичной инфекции беременной развивается врожденная инфекция ребенка. Показано, что ранее существовавший материнский иммунитет хоть и не гарантирует полной защиты, тем не менее обеспечивает снижение риска врожденной ЦМВИ при следующих беременностях на 69% [9].

Недавними исследованиями установлено, что ЦМВ может поражать амниотическую мембрану, ухудшая цитотрофобласт-индуцированный лимфангиогенез и ремоделирование сосудов в плаценте и задерживая правильное развитие клеток — предшественников трофобласта, одновременно вызывает врожденную провоспалительную иммунную реакцию. Это приводит к гипоксии плода, задержке внутриутробного развития и возможным последующим гипоксическим повреждениям головного мозга. Степень поражения плода определяется сроками антенатального инфицирования и вирусной нагрузкой в размножающихся клетках — чем меньше гестационный возраст, тем более выражена альтерация (разрушение) тканей с формированием пороков развития [10]. Особенно быстро ЦМВ достигает максимума в астроцитарных и глиальных клетках, при этом максимальная экспрессия вируса найдена в глиальных клетках развивающегося мозга мышат (что объясняет микрогирию, микроцефалию и другие пороки ЦМВ-инфицированного мозга детей). По мере увеличения срока гестации в клинической картине инфекционного заболевания плода преобладают симптомы системного воспаления с выраженной пролиферацией и экссудацией. У 1/3 умерших от ЦМВИ новорожденных (из них 60% — недоношенные) при морфологическом исследовании выявляют различные пороки развития. У 43% — признаки генерализованной внутриутробной инфекции с геморрагическими и ишемическими инфарктами (в том числе в головном и спинном мозге) [11].

## **Клиника ЦМВИ**

Способность вируса реплицироваться в любых клетках человеческого организма определяет многообразие клинических форм болезни; ЦМВ может вызывать как генерализованные инфекции, так и поражения отдельных органов: печени, головного мозга, сердца, легких, мочеполовых органов, желудочно-кишечного тракта и др.

У беременных острая первичная ЦМВИ протекает чаще бессимптомно (25–50%) или малосимптомно — с неспецифическими проявлениями (обычно лихорадка, астения и головная боль).

Как первичная, так и рецидивирующая ЦМВИ матери может стать причиной антенатальных ультразвуковых признаков поражения плода в результате трансплацентарной инфекции. Самые частые УЗИ-признаки: задержка роста плода, венрикуломегалия, микроцефалия, перивентрикулярная гиперэхогенность, кальцификаты в мозге, плевральный выпот или асцит, гепатоспленомегалия, гиперэхогенный кишечник и мекониальный илеус и др. Эти УЗИ-аномалии эмбриона прогнозируют тяжелую генерализованную манифестную врожденную ЦМВИ новорожденного с высоким риском формирования инвалидизирующих исходов болезни и смерти. Поэтому первичная острая ЦМВИ во время беременности может являться показанием к ее искусственному прерыванию. Установлено, что около 4% детей с антенатальной ЦМВИ умрут в утробе матери или вскоре после рождения, среди остальных около 60% будут иметь когнитивные дефекты, нейросенсорную потерю слуха и другие неврологические и прочие проблемы [11–12].

Сегодня установлено также, что нейросенсорная тугоухость является прогрессирующим заболеванием и может формироваться в течение 5–6 лет жизни даже у детей, родившихся с бессимптомной ЦМВИ (это связывают с многолетней репликацией ЦМВ в перилимфе), что требует соответствующей длительности наблюдения ребенка.

У новорожденного антенатальная ЦМВИ проявляется симптомами «тяжелой инфекции» с полисистемным поражением: задержкой внутриутробного развития, часто — недоношенностью, гепатоспленомегалией, затяжной неконъюгационной и конъюгационной желтухой, тромбоцитопенической пурпурой, анемией, ДВС-синдромом с кровоизлиянием во внутренние органы, прежде всего в мозг, пневмонией, микроцефалией, хориоретинитом, увеитом, кардитом, различными вариантами поражения центральной нервной системы, в том числе продуктивным венрикулоэнцефалитом с прогрессирующей гидроцефалией, а также — кортикальными или мозжечковыми пороками развития [13]. В дальнейшем этим детям присущи недостаточная прибавка веса, задержки психического и моторного развития, мышечная слабость, часто — длительная субфебрильная температура, стойкая анемия и тромбоцитопения, длительный гепатит с холестатическим синдромом и высоким риском фиброза и цирроза печени, мальабсорбция.

При инфицировании в поздние сроки гестации ЦМВИ у новорожденного может проявляться и как генерализованная инфекция, и как поражение отдельных органов с нетяжелыми транзиторными симптомами болезни, например, умеренной гепатомегалией, изолированным снижением количества тромбоцитов или повышенным уровнем аланинаминотрансферазы. Возможна и клинически бессимптомная ЦМВИ с изолированной нейросенсорной тугоухостью.

У 10% всех новорожденных в течение первого месяца жизни возникают инфекционные заболевания в результате в основном семейных контактов, в том числе грудного вскармливания. Экскреция ЦМВ с грудным молоком в течение первых недель после родов бывает низкой, достигает максимума к 4–8 неделям, завершается к 9–12 неделям. Считается, что риск трансмиссии вируса коррелирует с вирусной нагрузкой в молоке, передача максимальна при высокой экскреции. У доношенных детей в результате инфицирования ЦМВ через молоко матери формируется, как правило, субклиническое течение инфекции без остаточных явлений; в клинической картине более вероятно развитие энтероколита и транзиторного холестатического гепатита с минимальным цитолизом. Недоношенные дети (вес < 1000 г, срок гестации — < 30 недель) имеют более высокий риск инфицирования с риском развития острой ЦМВИ с полисистемным поражением (сепсис-подобные формы) и формированием распространенного эрозивно-язвенного поражения кишечника. Интересно, что отдаленные исходы ЦМВИ, приобретенных с грудным молоком матери, как правило, благоприятные — без когнитивных нарушений и нейросенсорной тугоухости.

Приобретенная ЦМВИ даже в раннем возрасте протекает чаще в виде субклинической (малосимптомной) формы или в виде бессимптомной сероконверсии. Считается, что только 10–15% детей развивают манифестные формы заболевания в виде локального или генерализованного лимфопролиферативного синдрома в сочетании с длительным катаральным синдромом и различными органными поражениями: гепатит, энтероколит, энцефалит, множественные мононейропатии, пневмония, кардит, ретинит и пр.

Независимо от возраста, в котором развивается приобретенная ЦМВИ в клинической картине, возможны длительная преимущественно субфебрильная лихорадка, стойкий астенический синдром, лимфаденопатия (чаще цервикальная), гепато- и спленомегалия, гепатит с минимальной степенью активности цитолитического синдрома, дерматиты, васкулиты, интерстициальный пневмонический процесс, тромбоцитоз или тромбоцитопения, лимфоцитоз,

У пожилых пациентов ЦМВ может вызывать тяжелые инфекции с развитием стойкой лихорадки, экзантемы, гепатита, поражения желудочно-кишечного тракта, центральной и периферической нервной системы, органов дыхания, почек. В иностранной литературе принят диагноз «синдром лихорадящей бабушки» (*Feverish granny syndrome*) — ЦМВИ женщин старшего возраста, заражающихся от собственных внуков [14].

## **Диагностика ЦМВИ**

Скрининг всех беременных для выявления ЦМВ серонегативных пациенток не является обязательным ни в одной стране мира, это связано с различными экономическими, практическими и юридическими причинами. Однако

выборочные обследования отдельных беременных проводятся во всех странах. В случае наличия у беременной исходных данных серологического исследования до наступления беременности идеально провести сравнение данных иммуноферментным анализом (ИФА). Диагностика первичной инфекции у беременных женщин выполняется прежде всего с целью своевременного выявления и прогноза ЦМВИ плода. «Золотым стандартом» является определение анти-ЦМВ IgG с низкой авидностью в крови матери и обнаружение с количественной оценкой вируса в амниотической жидкости с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) в реальном времени [15].

В последнее время много дискуссий вызывают рекомендации по определению анти-ЦМВ IgM в крови матери и новорожденного, исследование ПЦР в материнской крови, моче и амниотической жидкости, а также сама инвазивная процедура амниоцентеза, которая может привести к разрыву мембран, внутриутробному инфицированию или выкидышу. Показано, например, что истинная первичная ЦМВИ диагностируется только у 20–25% беременных женщин с положительными результатами на анти-ЦМВ IgM. Это связано с тем, что анти-ЦМВ IgM могут сохраняться в течение 6–9 месяцев после первичной инфекции, а также могут быть обнаружены при латентной реактивации. На практике редко удается отследить и истинную сероконверсию. С другой стороны, результаты ПЦР и антигенных анализов в материнской крови и моче не коррелируют с риском врожденной инфекции или тяжестью заболевания плода. В 2016 г. японскими учеными предложен неинвазивный подход к прогнозированию врожденной ЦМВИ плода. Проанализировав данные лабораторного и инструментального обследования 300 анти-ЦМВ IgM позитивных беременных женщин, они установили, что наиболее результативным является выявление УЗИ признаков аномалий внутриутробного развития плода в сочетании с положительными результатами ПЦР секрета шейки матки беременной. В этом случае, по мнению исследователей, врачи имеют возможность начать раннее противовирусное лечение новорожденного и таким образом улучшить неврологический прогноз врожденной ЦМВИ.

Однако не вызывает сомнения факт, что одновременное использование анти-ЦМВ IgM вместе с анти-ЦМВ IgG с низкой авидностью улучшает раннюю диагностику первичной инфекции матери еще до появления УЗИ-признаков и при положительном результате указывает на более высокий риск развития врожденной ЦМВИ — это важно особенно в срок до 12–16 недель гестации [15–18].

Согласно Консенсусу 2017, обследование на анти-ЦМВ IgG, IgM и IgA должно быть предложено беременной женщине при наличии гриппоподобных симптомов (как правило, лихорадка, астения и головная боль), не связанных с какой-то конкретной инфекцией, или когда результаты визуализации (УЗИ или МРТ) подозрительны на врожденную инфекцию плода (уровень доказательности 3). Для ЦМВ-серонегативных беременных женщин диагностика первичной ЦМВИ должна включать обнаружение анти-ЦМВ IgG в сыворотке (уровень доказательности 2b). Когда иммунный статус до беременности неизвестен, диагноз первичной ЦМВИ матери должен основываться на обнаружении анти-ЦМВ IgM и анти-ЦМВ IgG с низкой авидностью (уровень доказательности 2b) [19].

Диагностика подтвержденной ЦМВИ плода, согласно Консенсусу 2017, может быть выполнена после 20–21 недели гестации или, по крайней мере, через 6 недель с момента диагностики материнской инфекции, путем тестирования амниотической жидкости на ДНК ЦМВ с помощью ПЦР в реальном времени (уровень доказательности 2b) [19].

Диагностика ЦМВИ новорожденного имеет свои особенности: серологические исследования информативны редко и особенно при манифестной клинике, так как врожденная иммунная система ко времени требуемого серологического ответа еще не эффективна, и отсутствие специфических фетальных IgM даже на фоне острой тяжелой ЦМВИ («серологическая ниша») — общая черта этого периода, они начинают продуцироваться только через несколько месяцев. Специфическая детекция инфекции у детей возможна только с помощью культуральных исследований или ПЦР. Диагноз врожденной ЦМВИ требует положительного результата слюны и/или мочи на ПЦР в первые 21 день жизни (пуповинную кровь не исследуют, так как она может быть контаминирована). Рекомендуется забирать материал на исследование так быстро, как возможно, идеально — в первые 24 часа жизни. При наличии признаков инфекции с полисистемным вовлечением этих данных ПЦР бывает достаточно для принятия решения о начале специфической противовирусной терапии. В диагностически сложных ситуациях, а также для мониторинга эффективности терапии ЦМВИ информативно выполнение ПЦР в реальном времени в стерильных средах (ликвор, кровь, биопсийный материал) с оценкой вирусной нагрузки ДНК ЦМВ в динамике.

В отличие от того, что в настоящее время не рекомендуется обязательный скрининг всех беременных женщин на ЦМВИ, международная группа экспертов считает необходимым проведение скрининга на ЦМВИ у всех новорожденных. И особенно важно проведение такого скрининга у всех детей с глухотой. Согласно Консенсусу 2017, диагноз врожденной ЦМВИ у новорожденных требует проведения ПЦР в реальном времени в слюне и/или моче как можно скорее после рождения, но не позднее первых 3 недель жизни, при этом предпочтительно исследование слюны (уровень доказательности 2b). У детей старше 3-недельного возраста отличить врожденную от постнатальной ЦМВИ с помощью ПЦР и ИФА практически невозможно [19–20].

В случае проведения серологического обследования ребенка требуется одновременное серологическое обследование и матери. Поступательное снижение уровня IgG и его исчезновение к 6–9-месячному возрасту при отрицательной ПЦР свидетельствуют об имевшихся у ребенка материнских трансплацентарных антителах

(пассивный специфический транзиторный иммунитет) и неинфицированности.

Диагностика острой ЦМВИ в других возрастных группах проводится по общим принципам — выявление острофазовых анти-ЦМВ IgM, низкоавидных анти-ЦМВ IgG с последующей сероконверсией, а также детекция вирусного генома в ПЦР и/или антигенов вируса в ИФА в исследуемых материалах от больного.

### **Применение анти-ЦМВ-иммуноглобулина с целью предотвращения вертикальной передачи ЦМВ от инфицированной матери к плоду**

Специфический анти-ЦМВ-иммуноглобулин неоднократно пытались использовать с целью профилактики ЦМВИ плода, однако результаты этих исследований не однозначные и не окончательные. Несмотря на сообщения о возможной эффективности, в настоящее время не определены ни оптимальные дозы, ни схемы лечения. Опубликованы результаты рандомизированного исследования, в котором не найдено никакой значимой пользы от введения иммуноглобулина, но выявлены акушерские осложнения (преждевременные роды, преэклампсия, задержка роста плода) у 7 (13%) из 53 женщин в группе, получавшей ЦМВ-иммуноглобулин (в сравнении с 1 (2%) из 51 женщины в группе плацебо). Рандомизированные исследования эффективности ЦМВ-иммуноглобулина у беременных в настоящее время в мире продолжают. Согласно рекомендациям Консенсуса 2017, анти-ЦМВ-иммуноглобулин не следует вводить беременным женщинам с первичной ЦМВИ для профилактики врожденной инфекции плода в связи недостаточностью доказательств (уровень доказательности 2c). Если же такое лечение проводится, результаты следует отслеживать для дальнейшего понимания безопасности этого подхода [19, 21–23].

Преимущества и вред противовирусных препаратов для предотвращения вертикальной передачи у беременных женщин исследованы мало. В настоящее время в одном рандомизированном, двойном слепом клиническом исследовании продолжается оценка эффективности валацикловира для предотвращения вертикальной передачи ЦМВ при первичной инфекции матери. Результаты этого исследования могут предоставить доказательства безопасности и эффективности противовирусной терапии во время беременности. Согласно же современным рекомендациям Консенсуса 2017, противовирусная терапия для предотвращения врожденной ЦМВИ плода также не рекомендуется на основе недостаточности текущих данных (уровень доказательности 3) [19].

### **Аntenатальное лечение врожденной ЦМВИ плода**

Такие препараты, как ганцикловир, валганцикловир, фоскарнет, цидофовир, доказано эффективны в лечении ЦМВИ у пациентов с ослабленным иммунитетом. Однако фоскарнет и цидофовир непригодны для лечения во время беременности, так как нефротоксичны и потенциально канцерогенны. Данные же о безопасности и эффективности ганцикловира и валганцикловира при беременности ограничены: опубликованы результаты применения ганцикловира у беременных реципиентов трансплантаций и у пациентки с ВИЧ/СПИДом — в обоих случаях тератогенных эффектов выявлено не было [24, 25]. Тем не менее из-за результатов исследования на животных (риск гонадного дисгенеза и нейтропении у плода) ганцикловир в настоящее время не рекомендуется для использования во время беременности. Результаты двух небольших наблюдательных исследований с выявленной низкой частотой неблагоприятных эффектов при беременности и слабой анти-ЦМВ-активностью стали основой для применения у беременных ацикловира и валацикловира в качестве профилактики ЦМВИ плода. Предполагается, что лечение валацикловиrom может способствовать снижению вирусной нагрузки ЦМВ в фетальной крови, хотя окончательный результат пока не ясен [26–27]. Согласно консенсусу 2017, противовирусная терапия для предотвращения или лечения врожденной ЦМВИ плода также не рекомендуется в связи с недостаточными доказательствами безопасности и эффективности (уровень доказательности 2c).

### **Лечение ЦМВИ новорожденных**

Несмотря на токсичность противовирусных анти-ЦМВ препаратов при развитии у ребенка угрожающей жизни манифестной генерализованной ЦМВИ применение ганцикловира и валганцикловира показано и необходимо после обязательного предварительного анализа риска и пользы. Ганцикловир впервые применен в лечении новорожденных в конце 1980-х гг.; в последующем было многократно показано, что в целом он безопасен, хорошо переносится детьми и эффективен особенно при ЦМВ-поражении центральной нервной системы и глаз. Препарат назначается в дозе 5–6 мг/кг два раза в день в среднем в течение 6 недель. Ограничения применения ганцикловира на практике связаны не столько с токсичностью, сколько с необходимостью постоянных катетеров для его инфузии. Альтернативой к инвазивному использованию ганцикловира стало введение валганцикловира, рандомизированное исследование эффективности которого завершено в 2015 г. [28]. Согласно Консенсусу 2017, лечение валганцикловиrom (моновалиловый эфир — пролекарство ганцикловира с высокой пероральной биодоступностью) показано детям со среднетяжелой врожденной ЦМВИ — 16 мг/кг 2 раза в сутки, до (но не более) 6 месяцев [19, 28]. Во время лечения обязательны контроль нейтрофилов (еженедельно до 6 недель, затем на 8-й неделе, затем ежемесячно) и трансаминаз (ежемесячно). Аудиологическое обследование необходимо проводить 1 раз в 6 месяцев — до 3 лет, затем — в подростковом возрасте (10–12 лет). Противовирусная терапия не рекомендована новорожденным с бессимптомной и легкой врожденной ЦМВИ, а также с изолированной сенсоневральной глухотой [29].

## Отношение к грудному вскармливанию

ЦМВ был впервые выделен из грудного молока матери в 1967 г., длительное время трансмиссия вируса в молоке рассматривалась как естественная иммунизация без развития клинически значимых форм ЦМВИ. С течением времени выяснилось, что проблему может составлять грудное вскармливание младенцев с экстремально низким весом при рождении (менее 1500 г). Сегодня при выборе вскармливания рекомендовано учитывать, что потенциальные преимущества материнского молока превышают риск развития острой ЦМВИ. Замораживание и пастеризация грудного молока могут снизить риск передачи вируса; при этом кратковременная пастеризация (5 с, 62 °С) оказалась более эффективной, чем замораживание [30].

## Профилактика ЦМВИ матери и ребенка

Вакцинация: несколько ЦМВ-вакцин находятся сегодня в фазе клинических испытаний, завершение которых ожидается между 2017 и 2019 гг. Эффективность рекомбинантной ЦМВ-вакцины против гликопротеина В была исследована у серонегативных женщин, продемонстрировав 50% эффективность в достижении сероконверсии. Однако долгосрочная эффективность этой вакцины вызывает много вопросов, в связи с поступательным ослаблением приобретенного иммунитета. Близкие результаты получены и у подростков, в рандомизированном, двойном слепом, плацебо-контролируемом исследовании фазы 2 этой вакцины [31].

## Гигиеническая профилактика ЦМВИ у беременных

Фактор высокого риска инфицирования беременных женщин — контакт с инфицированными детьми первых лет жизни, которые могут длительно выделять ЦМВ в слюне и моче. В многочисленных исследованиях показано, что только изменение гигиенических поведенческих навыков с уменьшением контактов беременной женщины с инфицированными жидкостями (моча, слюна, кровь) детей раннего возраста сокращают частоту сероконверсии к ЦМВ, а значит, и риск врожденной ЦМВИ плода. Согласно Консенсусу 2017, все медицинские работники должны обладать знаниями о ЦМВИ и ее профилактике. Учитывая потенциальный риск врожденной ЦМВИ у беременных, все беременные женщины должны получать информацию о ЦМВИ и ее профилактике [19, 29].

## Заключение

Клиническая диагностика ЦМВИ представляет большие трудности. При наличии у ребенка клиники врожденной инфекции с поражением разных органов и систем в план дифференциально-диагностического поиска необходимо включать обследование на ЦМВИ. При этом большое значение имеют анамнестические данные (мать — плод), результаты клинических и инструментальных методов обследования, патоморфологические исследования плаценты, плодных оболочек, пуповины. Выявление в крови и/или моче ДНК ЦМВ в высокой или средней концентрации методом ПЦР в сочетании с определением специфических IgM (у новорожденных выявляются редко) и низкоавидных IgG методом ИФА. Применение противовирусных препаратов с доказанной клинической эффективностью — ганцикловира и валганцикловира показано детям с тяжелой ЦМВИ при угрозе для жизни и при высокой вероятности потери функции органов.

## Литература

1. Grose C., Johanson D. C. Transmission of Cytomegalovirus, Epstein–Barr Virus, and Herpes Simplex Virus Infections: From the Lucy Australopithecus Epoch to Modern-Day Netherlands // *The Journal Of Pediatrics*. 2016, vol. 170. [www.jpeds.com](http://www.jpeds.com).
2. Rook G. A. W., Raison C. L., Lowry C. A. Microbial ‘old friends’, immunoregulation and socioeconomic status // *Clinical and Experimental Immunology*. 2014; 177: 1–12.
3. Gandhi M. K., Khanna R. Human cytomegalovirus: clinical aspects, immune regulation, and emerging treatments // *Lancet Infect Dis*. 2004; 4: 725–738.
4. Gossman W. G., Bhimji S. S. Cytomegalovirus. [Updated 2017 Oct 22]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2017.
5. Jun van den Pol A. N. Cytomegalovirus Cell Tropism, Replication, and Gene Transfer in Brain // *The Journal of Neuroscience*. 1999, 19 (24): 10948–10965.
6. Kallemeijn M. J., Boots A. M. H., van der Klift M. Y. et al. Ageing and latent CMV infection impact on maturation, differentiation and exhaustion profiles of T-cell receptor gamma-delta T-cells. [www.nature.com/scientificreports2017](http://www.nature.com/scientificreports2017).
7. Юлиш Е. И. Цитомегаловирусная инфекция у детей: подходы к лечению при различном течении инфекционного процесса // *Здоровье ребенка*. 2015, 4 (64).
8. Jones R. P., Goldeck D. Unexpected and unexplained increase in death due to neurological disorders in 2012 in England and Wales: Is cytomegalovirus implicated? // *Medical Hypotheses*. 2014, 83, 25–31.
9. Schleiss M. R. Congenital Cytomegalovirus Infection: Improved Understanding of Maternal Immune Responses That Reduce the Risk of Transplacental Transmission // *Clinical Infectious Diseases*. 2017, vol. 65, Issue 10, p. 1666–1669. <https://doi.org/10.1093/cid/cix626>.
10. Emery V. C., Lazzarotto T. Cytomegalovirus in pregnancy and the neonate [version 1; referees: 2 approved] // *F1000 Research*. 2017, 6 (F1000 Faculty Rev): 138. DOI: 10.12688/f1000.research.10276.1.

11. Dreher A. M., Arora N., Fowler K. B. et al. Spectrum of Disease and Outcome in Children with Symptomatic Congenital Cytomegalovirus Infection // *J Pediatr*. 2014. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpeds.2013.12.007>.
12. Malinger G., Lev D., Lerman-Sagie T. Imaging of fetal cytomegalovirus infection // *Fetal Diagn Ther*. 2011; 29 (2): 117–126.
13. Lazzarotto T., Guerra B., Gabrielli L., Lanari M., Landini M. P. Update on the prevention, diagnosis and management of cytomegalovirus infection during pregnancy // *Clin Microbiol Infect: the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. 2011; 17 (9): 1285–1293.
14. McGregor Alastair. Diagnostics in fever of unknown origin — an introduction. Новости с конгресса ECCMID 2017. Сессия «Встреча с экспертом», 23 апреля 2017.
15. Toriyabe K., Morikawa F., Minematsu T. Anti-cytomegalovirus immunoglobulin M titer for congenital infection in first-trimester pregnancy with primary infection: a multicenter prospective cohort study // *Journal of Perinatology*, 2017, 12 October. DOI: 10.1038/jp.2017.133.
16. Tanimura K., Tairaku S. et al. Prediction of congenital cytomegalovirus infection in high-risk pregnant women // *Clin Infect Dis*. 2017; 64 (2): 159–165. DOI: <https://doi.org/10.1093/cid/ciw707>.
17. Tanimura K., Tairaku S., Morioka I. et al. Universal screening with use of IgG avidity for congenital cytomegalovirus infection // *Clin Infect Dis*. 2017; 65 (10). <https://doi.org/10.1093/cid/cix626>.
18. Sonoyama A., Ebina Y., Morioka I. et al. Low IgG avidity and ultrasound fetal abnormality predict congenital cytomegalovirus infection // *J Med Virol*. 2012; 84 (12): 1928–1933.
19. Rawlinson W. D., Boppana S. B., Fowler K. B., Kimberlin D. W. et al. Congenital cytomegalovirus infection in pregnancy and the neonate: consensus recommendations for prevention, diagnosis, and therapy // *Lancet Infect Dis*. 2017. [http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(17\)30143-3](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(17)30143-3).
20. Nishida K., Morioka I., Nakamachi Y. et al. Neurological outcomes in symptomatic congenital cytomegalovirus-infected infants after introduction of newborn urine screening and antiviral treatment // *Brain Dev*. 2016; 38 (2): 209–216.
21. Nigro G., Capretti I., Manganello A. M., Best A. M., Adler S. P. Primary maternal cytomegalovirus infections during pregnancy: association of CMV hyperimmune globulin with gestational age at birth and birth weight // *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2015; 28: 1–4.
22. Revello M. G. et al. A randomized, phase 2 trial of prevention of congenital cytomegalovirus // *N Engl J Med*. 2014, Apr 2; 370: 1316. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1310214>.
23. Blázquez-Gamero D. et al. Prevention and treatment of fetal cytomegalovirus infection with cytomegalovirus hyperimmune globulin: a multicenter study in Madrid // *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. 2017, Oct, p. 1–9. <http://dx.doi.org/10.1080/14767058.2017.1387890>.
24. Puliyananda D. P., Silverman N. S., Lehman D. et al. Successful use of oral ganciclovir for the treatment of intrauterine cytomegalovirus infection in a renal allograft recipient // *Transpl Infect Dis*. 2005; 7: 71–74.
25. Brandy R. C., Schleiss M. R., Witte D. P., Siddiqi T. A., Fame P. T. Placental transfer of ganciclovir in a woman with acquired immunodeficiency syndrome and cytomegalovirus disease // *Pediatr Infect Dis. J*. 2002; 21: 796–797.
26. Jacquemard F., Yamamoto M., Costa J. M. et al. Maternal administration of valaciclovir in symptomatic intrauterine cytomegalovirus infection // *BJOG*. 2007; 114: 1113–1121.
27. Leruez-Ville M., Ghout I., Bussières L. et al. In utero treatment of congenital cytomegalovirus infection with valacyclovir in a multicenter, open-label, phase II study // *Am J Obstet Gynecol*. 2016; 215: 462 e1–462.
28. Kimberlin D. W., Jester P. M., Sanchez P. J. et al. Valganciclovir for symptomatic congenital cytomegalovirus disease // *N Engl J Med*. 2015; 372: 933–943.
29. Marsico C., Kimberlin D. W. Congenital Cytomegalovirus infection: advances and challenges in diagnosis, prevention and treatment // *Italian Journal of Pediatrics*. 2017, 43: 38.
30. Hamprecht K., Goelz R. Postnatal Cytomegalovirus Infection Through Human Milk in Preterm Infants // *Clinics in Perinatology*. 2016, vol. 44, is. 1, p. 121–130.
31. Schleiss M. R., Permar S. R., Plotkin S. A. Progress Toward Development of a Vaccine Against Congenital Cytomegalovirus Infection // *Clin. Vaccine Immunol*. 2017. DOI: 10.1128/CVI.00268–17.

---

**И. Я. Извекова**<sup>1</sup>, доктор медицинских наук, профессор

**М. А. Михайленко**

**Е. И. Краснова**, доктор медицинских наук, профессор

**ФГБОУ ВО НГМУ МЗ РФ, Новосибирск**

<sup>1</sup> Контактная информация: [izvekova@inbox.ru](mailto:izvekova@inbox.ru)

Цитомегаловирусная инфекция в практике врача: современный алгоритм диагностики и лечения/ И. Я. Извекова, М. А. Михайленко, Е. И. Краснова

Для цитирования: Лечащий врач № 4/2018; Номера страниц в выпуске: 90-95

Теги: новорожденные, беременность, инфекция, персистенция

---

© «Открытые системы», 1992-2018. Все права  
защищены.