

# Цитомегаловирусный гепатит у детей: современное состояние проблемы

Г. С. Карпович<sup>1, 2, 3</sup>, ORCID: 0000-0003-0982-6952, karpovich.gleb@yandex.ru

А. Е. Шестаков<sup>1, 2</sup>, ORCID: 0000-0001-6402-6611, aleksandr.shestakov.1998@mail.ru

М. А. Михайленко<sup>2</sup>, ORCID: 0000-0002-1300-8445, dgkb3@nso.ru

Ю. С. Серова<sup>2</sup>, ORCID: 0000-0003-2521-4761, dgkb3@nso.ru

<sup>1</sup> ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России; 630091, Россия, Новосибирск, Красный проспект, 52

<sup>2</sup> ГБУЗ НСО ДГКБ № 3; 630040, Россия, Новосибирск, ул. Охотская, 81

<sup>3</sup> ООО «Главный пациент»; 630089, Россия, Новосибирск, ул. Бориса Богаткова, 217/1

**Резюме.** Цитомегаловирусная инфекция — инфекционное заболевание, обусловленное высокораспространенным вирусом герпеса 5-го типа, характеризующаяся политропностью поражений органов и систем, сложными иммунологическими реакциями со стороны макроорганизма, с формированием длительной, нередко пожизненной персистенции вируса в организме. В настоящее время отмечается рост заболеваемости цитомегаловирусной инфекцией во всех странах мира. Согласно эпидемиологическим данным, большинство людей в течение своей жизни инфицируются цитомегаловирусом. Так, в Европе и США серопозитивны по цитомегаловирусу 40–60% взрослого населения, в развивающихся странах распространенность цитомегаловирусной инфекции еще более высока — 80% детей и почти все взрослое население. Среди беременных специфические антитела к цитомегаловирусу определяются от 40% в развитых до 100% в развивающихся странах. Частота внутриутробной передачи цитомегаловируса колеблется в пределах 0,2–2,2%, в среднем составляя 1% в популяции. Многообразие клинических форм, от субклинического течения до развития тяжелых жизнеугрожающих форм у особых, иммунокомпроментированных групп пациентов, делает цитомегаловирусную инфекцию сложной и актуальной проблемой современной медицины. Одним из основных органов-мишеней для цитомегаловируса является гепатобилиарная система. Малое число наблюдений, ограниченные данные о патогенезе развития поражения печени при цитомегаловирусной инфекции у детей, а также отсутствие единых регламентирующих документов по диагностике и лечению указанных состояний в педиатрической практике послужили причиной для написания данной статьи. В работе приведены актуальные данные о патогенезе, клинической картине, диагностике, а также подходах к терапии цитомегаловирусного гепатита у детей.

**Ключевые слова:** цитомегаловирус, цитомегаловирусная инфекция, гепатит, инфекционные болезни, педиатрия.

**Для цитирования:** Карпович Г. С., Шестаков А. Е., Михайленко М. А., Серова Ю. С. Цитомегаловирусный гепатит у детей: современное состояние проблемы // Лечащий Врач. 2022; 1 (25): 25–29. DOI: 10.51793/OS.2022.25.1.004

## Cytomegaloviral hepatitis in children: current state of the problem

Gleb S. Karpovich<sup>1, 2, 3</sup>, ORCID: 0000-0003-0982-6952, karpovich.gleb@yandex.ru

Aleksandr E. Shestakov<sup>1, 2</sup>, ORCID: 0000-0001-6402-6611, aleksandr.shestakov.1998@mail.ru

Marina A. Mikhailenko<sup>2</sup>, ORCID: 0000-0002-1300-8445, dgkb3@nso.ru

Yulia S. Serova<sup>2</sup>, ORCID: 0000-0003-2521-4761, dgkb3@nso.ru

<sup>1</sup> FSBEI HE NMSU of the Ministry of Health of the Russian Federation; 52 Krasny Prospekt, Novosibirsk, 630091, Russia

<sup>2</sup> Children's city Hospital number 3; 81 Okhotskaya str., Novosibirsk, 630040, Russia

<sup>3</sup> Private clinic «Main patient»; 217/1 Boris Bogatkov str., Novosibirsk, 630089, Russia

**Abstract.** Cytomegalovirus infection is an infectious disease caused by the highly common herpes virus type 5, characterized by polytropic lesions of organs and systems, complex immunological reactions on the part of the macroorganism, with the formation of a long, often lifelong persistence of the virus in the body. Currently, there is an increase in the incidence of cytomegalovirus infection in all countries of the world. According to epidemiological data, most people become infected with cytomegalovirus during their lives. Thus, in Europe and the United States, 40–60% of the adult population is seropositive for cytomegalovirus; in developing countries, the prevalence of cytomegalovirus infection is even higher — 80% of children and almost the entire adult population. Among pregnant women, specific antibodies to cytomegalovirus are determined from 40% in developed to 100% in developing countries. The frequency of intrauterine transmission of cytomegalovirus ranges from 0,2–2,2%, averaging 1% in the population. The variety of clinical forms, from a subclinical course to the development of severe life-threatening forms in special, immunocompromised groups of patients, makes cytomegalovirus infection a complex and urgent problem of modern medicine. One of the main «target organs» for cytomegalovirus is the hepatobiliary

system. A small number of observations, limited data on the pathogenesis of the development of liver damage in cytomegalovirus infection in children, as well as the lack of uniform regulatory documents for the diagnosis and treatment of these conditions in pediatric practice served as the basis for writing this article. The paper provides relevant data on the pathogenesis, clinical picture, diagnosis, as well as approaches to the treatment of cytomegalovirus hepatitis in children.

**Keywords:** cytomegalovirus, cytomegalovirus infection, hepatitis, infectious diseases, pediatrics.

**For citation:** Karpovich G. S., Shestakov A. E., Mihajlenko M. A., Serova Yu. S. Cytomegaloviral hepatitis in children: current state of the problem // *Lechaschi Vrach*. 2022; 1 (25): 25-29. DOI: 10.51793/OS.2022.25.1.004

**Ц**итомегаловирусная инфекция (ЦМВИ) — инфекционное заболевание, вызванное герпесвирусом 5-го типа (*Cytomegalovirus*). Характеризуется полиморфной клинической симптоматикой и специфичной морфологической картиной с присутствием цитомегалических клеток на фоне лимфогистиоцитарных инфильтратов. В настоящее время ЦМВИ является одной из наиболее актуальных вирусных проблем инфекционной патологии, что обусловлено ее широким распространением, многообразием путей передачи, чрезвычайно большим спектром клинических проявлений, а также частым развитием тяжелых форм инфекции в определенных группах пациентов. Европейским региональным бюро Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) ЦМВИ отнесена к числу болезней, которые определяют будущее инфекционной патологии. Многие эксперты считают необходимым принципиально изменить отношение к цитомегаловирусу (ЦМВ) и усилить борьбу с его распространением [2, 3].

## Общие сведения

У людей с эффективным иммунитетом ЦМВИ в большинстве случаев характеризуется латентным течением. Клиническая манифестация заболевания с возможным развитием крайне тяжелых форм происходит относительно редко и зачастую у пациентов с приобретенными или врожденными иммунодефицитными состояниями (ИДС) [4]. В настоящее время, учитывая развитие биомедицинских технологий, в частности разработку и широкое использование цитостатических препаратов, а также высокоактивной биологической терапии, перманентный рост заболеваемости ВИЧ-инфекцией, рост онкопатологии и числа тяжелых аутоиммунных патологий, актуальность ЦМВИ не вызывает сомнений. Это одна из наиболее частых причин самопроизвольных выкидышей, преждевременных родов, врожденных пороков развития и фетопатий [4, 5].

Сегодня отмечается рост заболеваемости ЦМВИ во всех странах мира, что связано как с улучшением качества диагностики, так и с указанными выше причинами [5]. Согласно эпидемиологическим данным, большинство людей в течение жизни инфицируются ЦМВ. Так, в Европе и США 40-60% взрослого населения серопозитивны по ЦМВ, в развивающихся странах распространенность ЦМВИ еще выше — 80% детей и почти все взрослое население. Среди беременных специфические антитела к ЦМВ определяются от 40% в развитых до 100% в развивающихся странах. Частота внутриутробной передачи ЦМВ колеблется в пределах 0,2-2,2%, в среднем составляя 1% в популяции [2].

Учитывая, что ЦМВ характеризуется политропностью, клиническая картина может включать различные синдромы, однако одним из наиболее частых проявлений является синдром поражения печени. Наиболее распро-

страненным заболеванием печени, связанным с ЦМВ, является острый гепатит, тяжесть которого варьирует от бессимптомного повышения аланиновой аминотрансферазы (АЛТ) и аспартатаминотрансферазы (АСТ), а также самоограничивающегося гепатита до тяжелого поражения печени с развитием острой печеночной недостаточности (ОПЧН). Кроме того, могут наблюдаться и нетипичные проявления, такие как холестатические формы острого гепатита, развитие хронического гепатита, а также вероятный дебют аутоиммунного гепатита [6, 7].

В зависимости от времени инфицирования ЦМВ выделяют врожденный и приобретенный гепатит. Поражение печени — характерный признак врожденной ЦМВ-инфекции — встречается у 40-63,3% больных [8, 9]. Врожденный ЦМВ-гепатит (ЦМВГ) всегда развивается как первично-хронический процесс. Поражение печени часто сочетается с другими пороками развития: атрезией желчевыводящих путей, поражением нервной системы, легких, почек и др. [10, 11]. В этиологической структуре неонатальных гепатитов ЦМВ-этиология составляет до 40% [12]. К концу первого года жизни поражение печени при врожденной ЦМВИ отмечается редко — примерно в 2% случаев [13]. Приобретенный ЦМВГ может протекать в форме острой инфекции в рамках моноклеозоподобного синдрома, а также как самостоятельное заболевание, заканчиваясь выздоровлением с полным восстановлением функционального состояния печени или первично-хроническим процессом [12-14].

## Эпидемиология

ЦМВ-инфекция широко распространена: у 70-80% взрослых в крови обнаруживаются вируснейтрализующие антитела. Среди новорожденных, умерших от различных причин, признаки генерализованной ЦМВ-инфекции выявляются в 5-15% случаев. ЦМВГ составляет до 1-6% в этиологической структуре острых гепатитов вирусной этиологии [15]. Таким образом, герпесвирусы и в особенности ЦМВ имеют особое значение в этиологической структуре, особенно в педиатрической практике [14]. Изменения со стороны печени, характерные для ЦМВИ, включают холангит, гепатит, внутридольковый холестаз, цирроз печени. На первом месте среди всех циррозов печени инфекционной природы у детей старше 1 месяца жизни находятся циррозы печени, связанные с ЦМВ-инфекцией [7, 8]. ЦМВ-гепатит описан не только у иммунокомпрометированных лиц, но и у иммунокомпетентных больных [15-17]. Появляются сообщения об увеличении числа случаев ЦМВ-гепатита в последние годы [17]. Источником ЦМВИ служит только человек — больной или вирусоноситель. Передача осуществляется контактным, реже — воздушно-капельным и энтеральным путями. Кроме того, заражение может происходить парентерально,

в том числе при переливании препаратов крови. Такой путь передачи встречается, по-видимому, чаще, чем принято считать, что подтверждается частым обнаружением ЦМВ у доноров (до 60%). Данный факт крайне важен и подразумевает необходимость скорейшего введения обследования доноров на наличие ЦМВ, особенно с учетом того, что гемотрансфузии зачастую проводятся тяжелым, ослабленным в иммунном смысле пациентам. Достоверно доказан и трансплацентарный путь передачи инфекции. Заражение плода происходит от матери — носительницы вируса. Инфекция передается непосредственно через плаценту или интранатально во время прохождения ребенка по родовым путям. Новорожденные могут инфицироваться также и через молоко матери [1-15].

### Патогенез

ЦМВИ может протекать в виде первичной инфекции у ранее неинфицированных (серонегативных) пациентов, реинфекции или реактивации у инфицированных (серопозитивных) людей; может вызывать острое, латентное и хроническое течение врожденных или приобретенных форм болезни. При острой ЦМВИ могут поражаться практически все типы клеток человеческого организма — эндотелиальные, эпителиальные, гладкомышечные, фибробласты, нейроны, гепатоциты, трофобласты, моноциты/макрофаги, дендритные клетки и многие другие, то есть вирус не имеет избирательной клеточной цели, что объясняет многообразие клинических форм поражения у различных групп пациентов [18].

Патогенез ЦМВГ до настоящего времени не до конца ясен. Традиционно считается, что ЦМВ поражает желчные протоки с развитием холестатического гепатита. Однако обнаружено, что вирус оказывает и прямое цитопатическое действие непосредственно на паренхиму печени, таким образом, ЦМВ является прямым гепатотропным агентом.

В формировании изолированного поражения гепатоцитов при ЦМВГ важную роль может играть непосредственное попадание возбудителя в кровь (парентеральный механизм инфицирования). Возбудитель сразу оказывается в системном кровотоке, откуда и попадает в паренхиму печени, где оказывает цитопатическое действие на клетки печени.

В патогенезе изолированного ЦМВГ нельзя исключить и роль различных генотипов ЦМВ, а также полиморфизма генов-кандидатов главного комплекса гистосовместимости (HLA-система) на хромосоме 6 восприимчивого индивидуума [19-21]. В процессе формирования патологических изменений возникают интерстициальное воспаление, васкулиты, дистрофические изменения в окружающих тканях, сопровождающиеся лимфоидно-гистиоцитарной инфильтрацией. Изменения могут иметь локальный или диффузный характер и различную степень выраженности. Поражение клеток ретикулоэндотелиальной системы и развитие гепатолиенального синдрома может сопровождаться анемией, лимфопенией и тромбоцитопенией. Специфичность морфологической картины при ЦМВГ, в том числе и в паренхиме печени, определяют цитомегалические клетки типа «совиный глаз» и лимфогистиоцитарные инфильтраты [22].

Образующиеся по ходу инфекции специфические антигены соединяются с вирусными антигенами и формируют

иммунные комплексы, вовлекающие в патологический процесс другие органы и системы [21, 22].

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 [23]. Указанные изменения в иммунной системе приводят к формированию неэффективного иммунного ответа, что ухудшает течение основного патологического процесса, приводит к формированию предрасположенности к развитию вторичных вирусных и бактериальных инфекций.

### Подходы к диагностике

Диагноз ЦМВГ устанавливают после тщательного анализа клинико-anamnestических данных, лабораторных и инструментальных методов обследования.

Ведущими методами этиологической диагностики являются определение антител (anti-CMV IgM, anti-CMV IgG + IEA IgG с определением авидности), а также качественная и количественная полимеразная цепная реакция (ПЦР) для определения ДНК вируса в крови, слюне и моче и некоторых других средах [24].

Первым в сыворотке крови появляется IgM, сохраняющийся в среднем около 4 недель. В последующем возможно выявление IgG, для которых обязательно определение авидности. Данный показатель указывает на давность течения инфекционного процесса. Стоит отметить, что серодиагностика позволяет установить диагноз не во всех случаях [16]. При использовании серологических методов для диагностики острых ЦМВГ возможна перекрестная реакция с вирусом Эпштейна—Барр и гепатита E [24].

У новорожденных серологические исследования редко информативны, особенно при манифестной клинике, так как врожденная иммунная система ко времени требуемого серологического ответа еще не эффективна. Отсутствие специфических фетальных IgM даже на фоне острой тяжелой ЦМВИ (серологическая ниша) — общая черта этого онтогенетического периода. Указанные маркеры начинают продуцироваться только через несколько месяцев [25].

На настоящем этапе золотым стандартом диагностики ЦМВИ, в том числе и ЦМВГ, является ПЦР-диагностика. Количественная ПЦР служит методом раннего выявления и способствует своевременному лечению ЦМВИ. Данная методика полностью заменила культуральный метод, который в настоящее время не используется из-за своей сложности и чрезмерной длительности. Положительная ПЦР на ДНК ЦМВ, наряду с наличием IgM или повышением IgG более чем в 4 раза, в большинстве случаев указывает на активную ЦМВИ [24-26]. Диагностически значимой средой с точки зрения ПЦР-диагностики, безусловно, является кровь. Обнаружение ДНК ЦМВ в крови свидетельствует о виремии — активном течении инфекционного процесса, а наличие ДНК в слюне и моче при «положительной» крови в отсутствие количественного результата ПЦР косвенно свидетельствует о высокой вирусной нагрузке.



В свою очередь наличие ДНК ЦМВ в слюне и моче при отсутствии генома в крови свидетельствует скорее о персистенции вируса без выраженной активности инфекционного процесса.

Если лабораторная диагностика не дала результата, методом выбора, как и при любом неуточненном гепатите, является биопсия печени. Гистологически ЦМВГ характеризуется классическим цитопатическим действием вируса на гепатоциты, эпителий билиарного тракта, эндотелиальные клетки и клетки Купфера. Инфицированные клетки имеют как цитоплазматическое, так и ядерное увеличение с цитоплазматическими и внутриядерными включениями. Другие неспецифические изменения предполагают умеренный лобулярный гепатит, гепатоцеллюлярный некроз, портальную мононуклеарную инфильтрацию и микроабсцессы [26]. Также в некоторых случаях возможно использование иммуногистохимического исследования. Следует отметить, что биопсия печени, как перкутанная, так и трансъюгулярная, на настоящем этапе считается малоинвазивной процедурой и не несет высоких рисков, что позволяет считать ее решающим методом обследования, особенно при неуточненных поражениях печени.

### Подходы к лечению

Учитывая, что в основе патогенеза ЦМВГ лежит прямое вирусное поражение, ведущее значение принадлежит этиотропной терапии. Несмотря на токсичность противовирусных анти-ЦМВ-препаратов при развитии у ребенка угрожающей жизни манифестной ЦМВИ, в частности острого ЦМВГ, применение ганцикловира и валганцикловира показано и необходимо после обязательного предварительного анализа риска и пользы. Ганцикловир впервые применен у новорожденных в конце 1980-х гг., в последующем было многократно показано, что он хорошо переносится в том числе и детьми, а также эффективен при лечении манифестных форм ЦМВИ. Препарат назначают в дозе 5–6 мг/кг два раза в сутки в среднем в течение 6 недель. Стоит отметить, что препарат обладает выраженными токсическими свойствами, поэтому применяется при наличии строгих показаний. Ограничения применения ганцикловира также связаны с необходимостью реализации для его инфузии венозного доступа с массивным кровотоком, у детей зачастую — центрального венозного катетера.

Альтернативой к инвазивному использованию ганцикловира стало введение валганцикловира, рандомизированное исследование эффективности которого завершено в 2015 г. Препарат обладает менее выраженными токсическими свойствами. Согласно международному Консенсусу 2017 г., лечение валганцикловиром показано детям со среднетяжелой врожденной ЦМВИ — 16 мг/кг 2 раза в сутки до 6 месяцев.

При развитии у пациента резистентности к аналогам нуклеотидов/нуклеозидов показано применение фоскарнета. Во время лечения обязателен контроль нейтрофилов (еженедельно до 6 недель, затем на 8-й неделе, после чего 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 детям с бессимптомной и легкой ЦМВИ, а также с изолированной сенсоневральной глухотой [1, 27, 28].

Использование анти-ЦМВ-иммуноглобулина оправдано при наличии у пациента противопоказаний к применению противовирусных препаратов, развитии резистентности, в качестве терапии тяжелых затяжных форм ЦМВИ [1]. При лечении манифестных форм ЦМВГ, как в рамках врожденной, так и приобретенной инфекции, рационально применение вышеуказанных прямых противовирусных препаратов при отсутствии противопоказаний и тщательного соотношения риска пользы и вреда.

С патогенетической точки зрения важна гепатопротективная терапия. Наиболее доказанным в этом отношении препаратом является урсодезоксихолевая кислота, которая назначается в дозе 10 мг/кг 1 раз в сутки, курс зависит от динамики холестатического и цитолитического синдрома, а также от течения основного заболевания в целом.

Учитывая иммунные нарушения, реализующиеся при ЦМВИ и проявляющиеся депрессией различных звеньев иммунитета, а особенно интерферонпродукции, рационально применение иммуномодулирующей терапии препаратами интерферона альфа-2 бета.

При реализации тяжелых форм ЦМВГ с развитием ОПЧНв терапии рационально применять стероиды (2 мг/кг по преднизолону) для купирования мезенхимально-воспалительного синдрома в паренхиме печени. При развитии печеночной энцефалопатии показаны препараты лактулозы. При отсутствии эффекта от проводимой терапии, прогрессировании ОПЧН, а также при формировании хронического гепатита с признаками развития цирроза печени показано проведение трансплантации органа при соответствии характеристик кандидата на трансплантацию. В свою очередь при лечении легких или бессимптомных форм ЦМВГ используется симптоматическая терапия [16, 28].

### Заключение

ЦМВИ — это крайне сложное патологическое состояние, характеризующееся поражением многих органов и систем. Одним из основных проявлений ЦМВИ является способность ЦМВ поражать гепатоциты с развитием ЦМВГ. Сложность клинической и лабораторной диагностики ЦМВГ, отсутствие единого подхода к терапии и диагностике, отсутствие дальнейшего диспансерного наблюдения за указанными пациентами требуют особого внимания практикующих специалистов к этому заболеванию. Прежнее мнение о «мягкой» природе ЦМВИ подлежит пересмотру в свете новых научных и клинических данных. ЦМВИ является одной из актуальнейших проблем современной педиатрии и инфектологии, необходимо дальнейшее совершенствование методов диагностики и лечения как изолированного поражения гепатобилиарной системы, так и ЦМВИ в целом для оптимизации оказания медицинской помощи данной категории пациентов. ■

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

CONFLICT OF INTERESTS. Not declared.

### Литература/References

1. «Клинические рекомендации (протокол лечения) оказания медицинской помощи детям, больным цитомегаловирусной инфекцией». ФГБУ НИИДИ ФМБА РОССИИ, Общественная организация «Евроазиатское общество по инфекционным болезням», Общественная организация

- «Ассоциация врачей инфекционистов Санкт-Петербурга и Ленинградской области», 2015.
- [«Clinical guidelines (treatment protocol) for the provision of medical care to children with cytomegalovirus infection». FGBU NIIDI FMBA ROSSII, Obshchestvennaya organizatsiya «Yevroaziatskoye obshchestvo po infektsionnym boleznyam», Obshchestvennaya organizatsiya «Assotsiatsiya vrachey infektsionistov Sankt-Peterburga i Leningradskoy oblasti», 2015.]
2. Fowler K. B., Boppana S. B. Congenital cytomegalovirus infection // *Semin Perinatol.* 2018; 42 (3): 149-154. DOI: 10.1053/j.semper.2018.02.002.
  3. Söderberg-Nauclér C. Indirect Effects of Cytomegalovirus // *European Haematology.* 2008; 2 (1): 64-66.
  4. Tezer H., Kanik Yüksek S., Gülhan B., Özkaya Parlakay A. N., Tuna Kırışçioğlu C. Cytomegalovirus hepatitis in 49 pediatric patients with normal immunity // *Turkish Journal Of Medical Sciences.* 2016; 46, 1629-1633. DOI: 10.3906/sag-1507-1.
  5. Яцык Г. В., Одинаева Н. Д., Беляева И. А. Цитомегаловирусная инфекция // *Практика педиатра.* 2009. Октябрь. С. 5-11. [Yatsyk G. V., Odinaeva N. D., Belyaeva I. A. Cytomegalovirus infection // *Praktika Pediatra.* 2009. Oktyabr. S. 5-11. (In Russ.)]
  6. Fakhreddine A. Y., Frenette C. T., Konijeti G. G. A Practical Review of Cytomegalovirus in Gastroenterology and Hepatology // *Gastroenterol Res Pract.* 2019; 2019: 6156581.
  7. Noor A., Panwala A., Forouhar F., et al. Hepatitis caused by herpes viruses: a review // *J Dig Dis.* 2018; 19 (8): 446-455.
  8. Bilavsky E., Schwarz M., Bar-Sever Z., Pardo J., Amir J. Hepatic involvement in congenital cytomegalovirus infection – infrequent yet significant // *J Viral Hepat.* 2015; 22 (9): 763-768. DOI: 10.1111/jvh.12374.
  9. Samedi V. M., Skappak C., Jantzie L., et al. Comparison of presentation, course, and outcome of congenital and acquired cytomegalovirus infection in twins // *AJP Rep.* 2016; 6 (1): e1-5. DOI: 10.1055/s-0035-1563387.
  10. Efremova N. A., Goryacheva L. G., Rogozina N. V., Alekseeva L. A., Kotiv M. Y. Clinical and laboratory features of neonatal hepatitis of various etiology // *Children infections.* 2012; 11 (2): 8-11. (In Russ.)
  11. Smirnov A. V., Chuelov S. B., Bryusova I. B., et al. Clinic variants of cytomegalovirus hepatitis disease course // *Children infections.* 2008; 7 (1): 18-22. (In Russ.)
  12. Tezer H., Kanik Yüksek S., Gülhan B., Özkaya Parlakay A. N., Tuna Kırışçioğlu C. Cytomegalovirus hepatitis in 49 pediatric patients with normal immunity // *Turk J Med Sci.* 2016; 46 (6): 1629-1633. DOI: 10.3906/sag-1507-161.
  13. Smirnov A. V., Chuelov S. B., Bryusova I. B., et al. Treatment of chronic herpesvirus hepatitis // *Children infections.* 2012; 11 (2): 31-34. (In Russ.)
  14. Kanik-Yukse S., Gülhan B., Tezer H., Özkaya-Parlakay A. A perinatal cytomegalovirus infection in an immunocompetent patient with chorioretinitis // *J Trop Pediatr.* 2014; 60 (5): 401-403. DOI: 10.1093/tropej/fmu024.
  15. Min C. Y., Song J. Y., Jeong S. J. Characteristics and prognosis of hepatic cytomegalovirus infection in children: 10 years of experience at a university hospital in Korea // *Korean J Pediatr.* 2017; 60 (8): 261-265. DOI: 10.3345/kjp.2017.60.8.261.
  16. Gupta P., Suryadevara M., Das A. Cytomegalovirus-induced hepatitis in an immunocompetent patient // *Am J Case Rep.* 2014; 15: 447-449. DOI: 10.12659/AJCR.890945. PMID: 25325934; PMCID: PMC4206484.
  17. Agarwal S. K., Kalra V., Dinda A. et al. Fibrosing Qiolestatic hepatitis in Renal Transplant Recipient with CMV Infection: A Case Report // *Int. Urol. Nephrol.* 2004; 36: 433-435.
  18. Gossman W. G., Bhimji S. S. Cytomegalovirus. [Updated 2017 Oct 22]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2017.
  19. Bentata-Pessayre M., Beaugrand M., Callard P. et al. Granulomatous hepatitis in Cytomegalovirus Infection in healthy Adults. // *Ann. Med. Interne (Paris).* 1987; 138 (5): 353-357.
  20. Bonkowsky H. L., Lee R. V., Klatskin G. Acute Granulomatous hepatitis. Occurrence in Cytomegalovirus Mononucleosis // *JAMA.* 1975; 233 (12): 1284-1288.
  21. Ziemann M., Thiele T. Transfusion-transmitted CMV infection – current knowledge and future perspectives // *Transfus Med.* 2017; 27 (4): 238-248. DOI: 10.1111/tme.12437.
  22. Краснов В. В. и др. Клинические и лабораторные маркеры цитомегаловирусной инфекции у детей, подходы к лечению // *Ремедиум.* 2006; 10: 158. [Krasnov V. V. i dr. Clinical and laboratory markers of cytomegalovirus infection in children, approaches to treatment // *Remedium.* 2006; 10: 158.]
  23. Юлиш Е. И. Цитомегаловирусная инфекция у детей: подходы к лечению при различном течении инфекционного процесса // *Здоровье ребенка.* 2015, 4 (64). [Yulish Ye. I. Cytomegalovirus infection in children: approaches to treatment for different courses of the infectious process // *Zdorov'ye rebenka.* 2015, 4 (64).]
  24. Kotton C. N., Kumar D., Caliendo A. M., et al. The third international consensus guidelines on the management of cytomegalovirus in solid-organ transplantation // *Transplantation.* 2018; 102 (6): 900-931.
  25. 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).
  26. Noor A., Panwala A., Forouhar F., et al. Hepatitis caused by herpes viruses: a review // *J Dig Dis.* 2018; 19 (8): 446-455.
  27. 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.
  28. Marsico C., Kimberlin D. W. Congenital Cytomegalovirus infection: advances and challenges in diagnosis, prevention and treatment // *Italian Journal of Pediatrics.* 2017, 43: 38.

# Сведения об авторах:

**Карпович Глеб Сергеевич**, ассистент кафедры инфекционных болезней ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России; 630091, Россия, Новосибирск, Красный проспект, 52; врач-инфекционист ГБУЗ НСО ДГКБ № 3; 630040, Россия, Новосибирск, ул. Охотская, 81; заведующий педиатрического отделения клиники «Главный пациент»; 630089, Россия, Новосибирск, ул. Бориса Богаткова, 217/1; [karpovich.gleb@yandex.ru](mailto:karpovich.gleb@yandex.ru)

**Шестаков Александр Евгеньевич**, ординатор кафедры инфекционных болезней ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России; 630091, Россия, Новосибирск, Красный проспект, 52; врач-стажер ГБУЗ НСО ДГКБ № 3; 630040, Россия, Новосибирск, ул. Охотская, 81; [aleksandr.shestakov.1998@mail.ru](mailto:aleksandr.shestakov.1998@mail.ru)

**Михайленко Марина Анатольевна**, заведующая детским инфекционным отделением № 4, врач-инфекционист ГБУЗ НСО ДГКБ № 3; 630040, Россия, Новосибирск, ул. Охотская, 81; [dgkb3@nso.ru](mailto:dgkb3@nso.ru)

**Серова Юлия Сергеевна**, врач-инфекционист ГБУЗ НСО ДГКБ № 3; 630040, Россия, Новосибирск, ул. Охотская, 81; [dgkb3@nso.ru](mailto:dgkb3@nso.ru)

# Information about the authors:

**Gleb S. Karpovich**, Assistant of the Department of Infectious Diseases of the FSBEI HE NMSU of the Ministry of Health of the Russian Federation; 52 Krasny Prospekt, Novosibirsk, 630091, Russia; Infectious Diseases Doctor of the Children's city Hospital number 3; 81 Okhotskaya str., Novosibirsk, 630040, Russia; Head of the pediatric department of the Private clinic «Main patient»; 217/1 Boris Bogatkov str., Novosibirsk, 630089, Russia; [karpovich.gleb@yandex.ru](mailto:karpovich.gleb@yandex.ru)

**Aleksandr E. Shestakov**, Resident of the Department of Infectious Diseases of the FSBEI HE NMSU of the Ministry of Health of the Russian Federation; 52 Krasny Prospekt, Novosibirsk, 630091, Russia; Resident of the Children's city Hospital number 3; 81 Okhotskaya str., Novosibirsk, 630040, Russia; [aleksandr.shestakov.1998@mail.ru](mailto:aleksandr.shestakov.1998@mail.ru)

**Marina A. Mikhaylenko**, Head of the Children's Infectious Diseases Department No. 4 of the Children's city Hospital number 3; 81 Okhotskaya str., Novosibirsk, 630040, Russia; [dgkb3@nso.ru](mailto:dgkb3@nso.ru)

**Yulia S. Serova**, Infectious Diseases Doctor of the the Children's city Hospital number 3; 81 Okhotskaya str., Novosibirsk, 630040, Russia; [dgkb3@nso.ru](mailto:dgkb3@nso.ru)