



Врожденная цитомегаловирусная инфекция: рекомендации ICCRG и аспекты менеджмента, находящиеся на этапе клинических испытаний

For cite: Zdorov'e Rebenka. 2018;13(2):187-193. doi: 10.22141/2224-0551.13.2.2018.129553

Резюме. Врожденная цитомегаловирусная (ЦМВ) инфекция остается наименее распознаваемой причиной сенсоневральной потери слуха и аномалий развития нервной системы у новорожденных в развитых странах мира. Отсутствие унифицированных рекомендаций негативно отражается на глобальных усилиях снизить частоту врожденных аномалий, ассоциированных с ЦМВ. Собственные катамнестические наблюдения за детьми с мальформациями нервной системы и сенсоневральными нарушениями, а также оценка иммунологического ответа на ЦМВ у беременных и в период новорожденности инициировали проведение углубленного анализа современной мировой литературы. В статье представлены направления минимизации риска врожденной цитомегаловирусной инфекции, которые реализуются в клинических рекомендациях, основанных на заключениях ведущих мировых экспертов по выявлению и менеджменту врожденной цитомегаловирусной инфекции у беременных и новорожденных, также очерчены перспективы менеджмента, находящиеся на этапе клинических испытаний.

Ключевые слова: врожденная цитомегаловирусная инфекция; ЦМВ; дети; беременные; новорожденные

Введением скрининга беременных и вакцинации против краснухи женщин детородного возраста было предупреждено значительное количество мальформаций. В отличие от врожденной краснухи, врожденная цитомегаловирусная (ЦМВ) инфекция остается редко диагностируемой как в развитых, так и в развивающихся странах мира, несмотря на то, что цитомегаловирус становится основной инфекционной причиной сенсоневральной потери слуха и аномалий развития нервной системы. На сегодняшний день цитомегаловирусная инфекция диагностируется у 0,2–2,0 % (в среднем около 0,64 %) беременных [1, 2]. В 2011 году закончено эпидемиологическое исследование частоты сероконверсии у женщин детородного возраста (от 12 до 42 лет) из Австралии, Бельгии, Бразилии, Канады, Чили, Англии, Финляндии, Франции, Германии, Ганы, Индии, Израиля, Италии, Японии, Шотландии, Южной Африки, Испании, Швеции, Тайваня, Турции и Соединенных Штатов

(результаты представлены на рис. 1 прямоугольниками разного цвета с обозначением частоты встречаемости). Кроме того, в этих же странах проведено исследование методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) слюны и мочи у новорожденных (выборка не менее 1000 новорожденных). Процентное соотношение было получено путем деления числа врожденно инфицированных новорожденных на общее число тестируемых новорожденных (результаты представлены на рис. 1 окружностями разного цвета с обозначением частоты встречаемости) [35].

Остановимся на основных клинических характеристиках цитомегаловирусной инфекции. Цитомегаловирус человека — β -герпесвирус, который может вызывать первичную инфекцию с половым, плацентарным путем передачи. Трансмиссия ЦМВ может проходить с грудным молоком, через слюну и переливание крови, во время трансплантации внутренних органов и гемопоэтических стволовых клеток. После

перенесенной инфекции часто трансформируется в латентную форму с периодической реактивацией в организме хозяина [3]. У иммунокомпетентных людей цитомегаловирусная инфекция протекает бессимптомно, у части пациентов имеет клинические проявления инфекционного мононуклеоза и спленомегалии.

Эксперты по менеджменту врожденной цитомегаловирусной инфекции (Informal International Congenital Cytomegalovirus Recommendations Group, ICCRG) еще в 2015 году определили основные факторы риска заболеваемости, которые включают:

- отсутствие скрининговых программ у беременных и новорожденных;
- низкий уровень информативности рутинных тестов среди новорожденных группы риска;
- ограниченность знаний родителей, а иногда клиницистов о клинике инфицирования на протяжении беременности;
- недостаточная эффективность и токсичность настоящего лечения;
- отсутствие лицензированных вакцин.

Профилактические меры в течение беременности, раннее этиотропное лечение детей с сенсоревральными нарушениями слуха, эффективное использование иммуноглобулинов у беременных и новорожденных диктует необходимость более внимательного отношения к врожденной цитомегаловирусной инфекции среди клиницистов и общества.

Мониторинг беременных женщин. Анализ пренатального наблюдения беременных женщин показал, что ни в одной стране мира рутинное тестирование беременных женщин на цитомегаловирусную инфекцию не является обязательным. Однако некоторыми врачами в странах Европы, Израиля, Австралии, США независимо от официальных программ

проводится выборочное тестирование беременных женщин [4].

Одним из предложенных подходов к сокращению числа случаев врожденной цитомегаловирусной инфекции является *рутинное тестирование беременных женщин на цитомегаловирусную инфекцию* для диагностики первичной инфекции, так как первичная цитомегаловирусная инфекция у матери связана с высоким индивидуальным риском внутриутробной передачи инфекции [4]. Несколько исследований, целью которых было выявление серонегативных женщин с высоким риском сероконверсии, показали эффективность тестирования специфических IgG антител к ЦМВ у беременных женщин. Предоставленные этим женщинам рекомендации относительно профилактики ЦМВ-инфекции снижали риск заражения плода [5]. Однако имеются и неутешительные данные о высокой заболеваемости плода у серопозитивных матерей (непервичная цитомегаловирусная инфекция). Более 2/3 (около 75 %) всех случаев врожденной ЦМВ инфекции в США встречается у беременных из-за реактивации латентного вируса, повторного инфицирования новым штаммом ЦМВ или вследствие обоих факторов [6].

Так, ICCRG не рекомендует проведение рутинного скрининга беременных женщин, направленного на выявление первичной цитомегаловирусной инфекции (уровень доказательности В).

Диагностика цитомегаловирусной инфекции у беременных. При подозрении на первичную цитомегаловирусную инфекцию у беременных лабораторная диагностика может способствовать определению риска передачи ее плоду. Наряду с этим клинические симптомы неспецифичны (лихорадка, усталость, головная боль); у 25–50 % беременных цитомегаловирусная инфекция протекает бессимптомно. По-

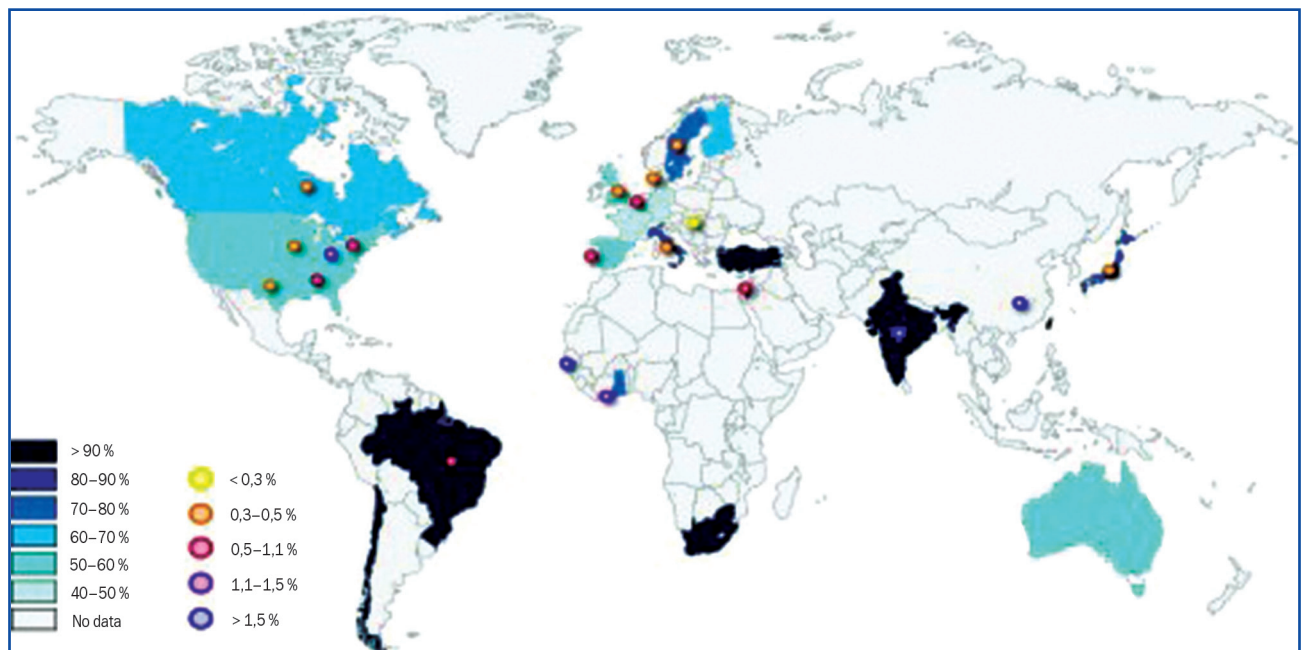


Рисунок 1. Показатели серопозитивности ЦМВ среди женщин репродуктивного возраста и распространенность врожденной ЦМВ-инфекции [35]

этому наиболее рациональным считается определение специфических антител класса IgG к впервые обнаруженной цитомегаловирусной инфекции в сыворотке ранее серонегативных беременных женщин (сероконверсия) [7]. На практике диагностика с помощью лишь сероконверсии используется редко из-за частого отсутствия, соответствующего базового отрицательного образца специфических антител класса IgG к цитомегаловирусной инфекции. Однако сравнение с сывороткой, если таковая имеется, взятой до беременности или на ранних сроках беременности, является наиболее предпочтительным. Когда иммунный статус на цитомегаловирус до беременности неизвестен, отдельное обнаружение низкой avidности антител IgG к цитомегаловирусу или выявление специфических антител IgM — единственные возможности диагностики материнской первичной инфекции. Обнаружение антител IgM к цитомегаловирусу или низкая avidность IgG к цитомегаловирусу является признаком недавнего инфицирования [8, 9].

Таким образом, рационально проводить тесты на сероконверсию, а при отсутствии базового образца исследовать антитела класса IgM и индекс avidности IgG к цитомегаловирусу у беременных женщин при появлении гриппоподобных симптомов (лихорадка, усталость и головная боль), не относящихся к другой специфической инфекции, или при подозрении на инфицирование плода цитомегаловирусной инфекцией во время ультразвуковой визуализации или магнитно-резонансной томографии (уровень доказательности C). При подозрении на ЦМВ-инфекцию у беременной рекомендовано обратиться в специализированные центры дородового патронажа женщин с патологией беременности и экстрагенитальной патологии (уровень доказательности C) [10]. Достоверный диагноз цитомегаловирусной инфекции у плода устанавливается после 20–21 недели беременности и через 6 недель с момента материнского инфицирования путем ПЦР-диагностики амниотической жидкости на цитомегаловирус в реальном времени (уровень доказательности B).

Профилактика ЦМВ-инфекции у матери и вертикальной трансмиссии ЦМВ-инфекции. С 1999 года наивысшим приоритетом Американского института медицины было создание вакцины для профилактики врожденного ЦМВ [11]. В 2009 году успешно завершила клинические испытания II фазы субъединичная вакцина на основе ЦМВ гликопротеина В (gB), приготовленная с адьювантом MF59. Вакцина gB/MF59 показала 50% эффективность [12]. Двойное слепое плацебо-контролируемое исследование серонегативных девочек-подростков, завершённое в 2016 году, дало аналогичные результаты — 45% эффективность для сероконверсии после двух доз вакцинопрофилактики [12]. До 2019 года разрабатывается несколько цитомегаловирусных вакцин и ожидается завершение нескольких клинических испытаний (клинические регистрационные номера NCT02594566, NCT02396134, NCT02506933 и NCT01877655 на сайте ClinicalTrials.gov).

Особым фактором риска инфицирования материнским цитомегаловирусом является тесный контакт беременных с детьми в возрасте до 2 лет, поскольку выделение цитомегаловируса из слюны и мочи у детей раннего возраста может продолжаться в течение нескольких месяцев или лет [14, 15]. Примерно у 30 % матерей, имеющих детей до 2 лет, происходит видоизменение серологической специфичности в течение 1 года с момента начала посещения ребенком детского коллектива. Поэтому для предотвращения цитомегаловирусной инфекции у беременных женщин были рассмотрены влияние правил гигиены и норм поведения (уровень доказательности C). Результаты двух кластерных рандомизированных исследований и одного однокрупного исследования показали, что предоставление беременным женщинам информации по профилактике инфицирования ЦМВ в 6 раз снизило частоту сероконверсии (абсолютное снижение риска = 6,4 %; 95% доверительный интервал 3,2–9,6) [16]. Гигиенические мероприятия по профилактике ЦМВ-инфекции у беременной с риском заражения в семье представлены в табл. 1.

Пассивная иммунизация внутривенным иммуноглобулином, содержащим специфические антитела (прежде всего IgG) против возбудителя цитомегалии (цитотект), была исследована как потенциальное средство для предотвращения передачи цитомегаловируса плоду у беременных женщин с первичной цитомегаловирусной инфекцией. В четырех исследованиях оценивалась эффективность лечения специфическим иммуноглобулином. Результаты исследований сообщают о некоторой эффективности специфического иммуноглобулина для предотвращения вертикальной трансмиссии ЦМВ-инфекции [18]. У небольшой когорты исследуемых (30–60 беременных женщин с первичной цитомегаловирусной инфекцией) внутривенное введение специфического иммуноглобулина в дозе 200 Ед/кг в 12 раз снизило частоту симптомов врожденной ЦМВ-инфекции у новорожденных и в 4 раза уменьшило число случаев сенсоневральной глухоты, диагностируемой к 1-му году жизни [19, 20]. Однако в одном исследовании получены неутешительные результаты: преклампусия и ограничение роста плода выявлены у 7 (13 %) из 53 женщин в группе пациентов, получавших иммуноглобулин, по сравнению с 1 (2 %) из 51 женщины в группе плацебо ($p = 0,06$) [21]. В настоящее время проводится еще одно рандомизированное клиническое исследование (клинический регистрационный номер NCT01376778 на сайте ClinicalTrials.gov), что может прояснить роль профилактического лечения специфическим иммуноглобулином. Результаты этого испытания могут предоставить столь необходимые доказательства для противовирусной безопасности и эффективности лечения иммуноглобулином, содержащим специфические антитела (прежде всего IgG) против возбудителя цитомегалии в профилактике врожденной цитомегаловирусной инфекции.

Противовирусные препараты, такие как внутривенный ганцикловир (ганцикловир-Фармекс, ци-

мевен), внутривенный фоскарнет (фоскавир), цидофовир (цидофовир), пероральный валганцикловир (вальцит) не рекомендованы для лечения во время беременности из-за нефротоксичности, негативного влияния на онтогенез и потенциальной канцерогенности, а также минимальных данных о безопасности препаратов. Ганцикловир, валганцикловир, фоскарнет и цидофовир в настоящее время относят к категории С по классификации The Food and Drug Administration (FDA).

Напротив, ацикловир и пероральный валацикловир используются в качестве профилактики цитомегаловирусной инфекции у пациентов с ВИЧ/СПИДом или после трансплантации органов [22]. Предпосылкой для использования ацикловира и валацикловира во время беременности является низкая частота неблагоприятных эффектов, хотя они имеют слабую активность против цитомегаловируса. На сегодняшний день оценка исследований эффективности и безопасности ацикловира и валацикловира противоречива, что, вероятно, обусловлено небольшими размерами выборки [23]. Опубликованные в 2016 году результаты II фазы нерандомизированного исследования подтвердили эффективность валацикловира у 43 беременных с подтвержденной фетальной цитомегаловирусной инфекцией. Первично инфицированные беременные получали валацикловир в дозе 8 г/сутки, из них у 79 % были рождены дети без клинических симптомов, что указывает на эффективность валацикловира, хотя эти выводы не являются окончательными [24]. Во II фазе находится рандомизированное исследование по изучению эффективности и безопасности валацикловира в предотвращении вертикальной передачи цитомегаловирусной инфекции при первичном заражении матери (клинический регистрационный номер NCT02351102 на сайте ClinicalTrials.gov). Результаты этого исследования могут предоставить столь необходимые доказательства по противовирусной эффективности и безопасности препарата в профилактике врожденной ЦМВ-инфекции.

Так, ICCRG предлагает рутинное проведение образовательных курсов по профилактике цитомегаловирусной инфекции для педиатров, семейных врачей, акушеров-гинекологов с использованием

локальных и интернет-ресурсов (уровень доказательности В). Учитывая потенциальный риск ЦМВ у всех беременных, женщины должны быть осведомлены о клинических проявлениях заболевания и превентивных мерах (табл. 1) (уровень доказательности В). Вакцинопрофилактика врожденной цитомегаловирусной инфекции, по предварительным данным, эффективна, однако находится на стадии клинических испытаний. ICCRG рекомендует, однако, с осторожностью основываясь на недостаточной доказательной базе, использование иммуноглобулина, содержащего специфические антитела против возбудителя цитомегалии у беременных (уровень доказательности С). Рутинная противовирусная терапия для предупреждения врожденной цитомегаловирусной инфекции во время беременности в настоящее время не рекомендуется в связи с недостаточностью доказательной базы (уровень доказательности С).

Скрининг врожденной цитомегаловирусной инфекции в неонатальном периоде. Врожденная цитомегаловирусная инфекция может проявляться клинически и иметь бессимптомное течение (табл. 2). Прогноз неблагоприятных исходов различен: от минимального неврологического дефицита с односторонней сенсоневральной глухотой до мальформаций нервной системы и смерти пациентов. Скрининг слуха, который выполняется во многих развитых странах, успешно диагностирует врожденное нарушение слуха у новорожденных и рекомендован при подозрении на врожденную ЦМВ-инфекцию, причем экономическая выгода получена как от рутинной ПЦР-диагностики всех новорожденных, так и от обследования на ЦМВ у детей, имеющих симптоматику заболевания [25–28]. Однако 10 % случаев асимптоматической врожденной цитомегаловирусной инфекции развивают потерю слуха после неонатального периода, что снижает возможность выявления заболевания, так как скрининг слуха у детей раннего возраста рутинно не проводится [29].

Анализ данных показал необходимость скринирования всех новорожденных с сенсоневральной потерей слуха и задержкой внутриутробного развития с целью раннего выявления врожденной цитомегаловирусной инфекции (уровень доказательности В). В лабораторной диагностике врожденной цитомегало-

Таблица 1. Профилактические меры по предупреждению цитомегаловирусной инфекции у беременных, имеющих детей раннего возраста [17]

Меры	Рекомендации
Основные	Беременной женщине не рекомендуется доедать и допивать, использовать посуду ребенка раннего возраста. Не рекомендовано облизывать соски и ложки ребенка раннего возраста. Рекомендовано избегать контакта со слюной во время поцелуя ребенка. Рекомендовано тщательно (15–20 секунд) мыть руки с мылом и водой, особенно после смены подгузников, кормления маленького ребенка или вытирания носа или слюны у ребенка
Второстепенные, желательные	Рекомендовано поддерживать в чистоте игрушки, столешницы и другие поверхности, которые вступают в контакт с детской мочой или слюной. Не использовать для собственной гигиены зубную щетку ребенка раннего возраста

вирусной инфекции у новорожденных обязательным является проведение ПЦР слюны и мочи или исследование обоих образцов в реальном времени не позднее первых 3 недель жизни, причем слюна является более предпочтительным образцом (уровень доказательности В).

Лечение врожденной цитомегаловирусной инфекции у новорожденных. Высокий риск нейтропении, гонадального дисгенеза, канцерогенность диктует необходимость балансировать потенциальное преимущество и возможные риски перед применением противовирусных препаратов у новорожденных. Изучена эффективность внутривенного ганцикловира и перорального валганцикловира. В 1997 г. опубликованы первые результаты II фазы исследования по изучению эффективности ганцикловира в дозе 8 и 12 мг/кг, применяемого в течение 6 недель. У 16 % детей с врожденной цитомегаловирусной инфекцией спустя 6 недель лечения ганцикловиrom в дозе 12 мг/кг произошло улучшение показателей слуха [31]. Последующие исследования показали способность ганцикловира предотвращать прогрессирование глухоты через 6 месяцев — 1 год после начала лечения [32]. Дополнительный анализ показал, что ганцикловиrom может также улучшать когнитивное развитие, однако наблюдалась ассоциация лечения ганцикловиrom нейтропении [33]. В последнее время результаты рандомизированных плацебо-контролируемых исследо-

ваний показали статистически значительную пользу от лечения валганцикловиrom [34]. Все инфицированные цитомегаловирусом новорожденные получали валганцикловиrom в течение 6 недель и затем были рандомизированы в группу плацебо или продолжали лечение валганцикловиrom до 6 месяцев. Те новорожденные, которые получали валганцикловиrom в течение 6 месяцев, в 6 раз чаще улучшали показатели слуха и когнитивную функцию на протяжении первых 24 месяцев жизни. Валганцикловиrom вызывал нейтропению, хотя выраженность ее была значительно ниже в сравнении с лечением ганцикловиrom. Продолжено исследование эффективности валганцикловира с курсом терапии в течение 12 недель (клинический регистрационный номер NCT02005822 на сайте ClinicalTrials.gov). В начальной стадии находится II фаза рандомизированного контролируемого исследования эффективности и безопасности лечения валганцикловиrom детей с врожденной цитомегаловирусной инфекцией с оценкой неврологической и сенсорной функции у детей 4 и 12 лет (клинические регистрационные номера NCT01649869, NCT02606266 на сайте ClinicalTrials.gov).

Так, новорожденным с врожденной цитомегаловирусной инфекцией рекомендовано начать лечение в течение первого месяца жизни. Новорожденным с бессимптомной врожденной цитомегаловирусной инфекцией с нарушениями слуха и без них, а также

Таблица 2. Классификация врожденной цитомегаловирусной инфекции и заболевания по клиническим проявлениям [30]

Степень тяжести	Клинические проявления
<i>Клинически манифестируемая врожденная цитомегаловирусная инфекция</i>	
Средняя и тяжелая степень тяжести	Полиорганные проявления, характерные для врожденной цитомегаловирусной инфекции: тромбоцитопения, петехии, гепатомегалия, спленомегалия, задержка внутриутробного развития, гепатит (повышенные уровни трансаминаз или билирубина в сыворотке крови), кардит* или Поражение центральной нервной системы (микроцефалия, вентрикуломегалия, кальцификаты, кортикальная или мозжечковые мальформации), хориоретинит, сенсоневральная глухота или Положительный результат ПЦР к ЦМВ в спинномозговой жидкости
Легкая степень тяжести	Один или два изолированных клинических синдрома, умеренная гепатомегалия или тромбоцитопения, или повышение уровня аланинаминотрансфераз. Отличительной особенностью легкой степени тяжести является изолированность клинических проявлений!
<i>Асимптоматическая врожденная цитомегаловирусная инфекция с изолированными сенсоневральными нарушениями слуха</i>	
	Нет явных мальформаций, однако выявляется сенсорная потеря слуха (≥ 21 децибел)
<i>Асимптоматическая врожденная цитомегаловирусная инфекция</i>	
	Нет явных мальформаций, нет потери слуха. Устанавливается на основании ПЦР, иммуноферментного анализа

Примечание: * — клиническое наблюдение врожденного кардита ЦМВ-этиологии, диагностированного в Харьковском региональном перинатальном центре, представлено для написания статьи исследователями д.м.н. М.А. Гончарь и к.м.н. И.Ю. Кондратовой.

ЦМВ-інфекцією легкої ступеня тяжкості необхідним є ретельний підхід до противірусної терапії з визначенням потенціального переваги та можливих ризиків (рівень доказовості А). Препаратом вибору лікування вродженої цитомегаловірусної інфекції є пероральний валганцикловір 16 мг/кг/разово, який призначається два рази на день до зникнення клінічних симптомів. Лікування проводиться протягом не більше 6 місяців (рівень доказовості А). Наряду з такою терапією цитомегаловірусної інфекції у недоношених дітей, новонароджених може передбачувати пасивну імунізацію внутрішньовенним імуноглобуліном, що містить специфічні антитіла проти збудителя цитомегалії, разова доза імуноглобуліна становить 2 мл (100 Ед) на 1 кг маси тіла. Препарат вводять кожні 48 годин до зникнення клінічних симптомів.

В постнеонатальний моніторинг дітей з вродженою цитомегаловірусною інфекцією важливо включати спостереження педіатра, невролога, офтальмолога, сурдолога. Щотижня до 6 тижнів лікування, на 8-й тижні та потім щомісячно рекомендується моніторинг абсолютної кількості нейтрофілів крові та рівня трансаминаз. На офтальмологічне обстеження обов'язково направляти в початку терапії новонародженого, потім — за показаннями. С інтервалом в 6 місяців в період перших трьох років життя дитини та щорічно до підліткового віку оцінюється нейропсихічне, фізичне розвиток та виконується аудіологічне тестування.

Висновки

1. Вроджена цитомегаловірусна інфекція залишається рідко діагностованою інфекційною причиною сенсорно-нервової втрати слуху та аномалій розвитку нервової системи. Тому важливими аспектами є профілактика розвитку цитомегалії у вагітних, попередження її вертикальної передачі к плоду, раннє виявлення та лікування захворювання у новонародженого.

2. Результати аналізу клінічних досліджень дали можливість розробити рекомендації (ICCRG), які включають показання до поглибленої діагностики ЦМВ-інфекції у вагітній, ІФА-діагностику та ПЦР амніотичної рідини, що корисно в перинатальному нагляді.

3. Практичну значимість мають профілактичні заходи з попередження ЦМВ-інфекції у вагітних, які мають дітей раннього віку, профілактика вертикальної передачі шляхом введення вагітній внутрішньовенного імуноглобуліна, що містить специфічні антитіла проти збудителя цитомегалії.

4. Особливу увагу приділяється вродженій ЦМВ-інфекції у новонароджених, яка може клінічно проявлятися або мати бессимптомне перебіг. У зв'язі з цим всім дітям з сенсорно-нервовою втратою слуху та затримкою внутрішньочеревного розвитку

рекомендується проводити скринінг на ЦМВ-інфекцію (ПЦР-діагностика слюни та сечі).

5. Можливості лікування вродженої ЦМВ-інфекції обмежені та включають пероральний валганцикловір та пасивну імунізацію специфічним внутрішньовенним імуноглобуліном. Клінічні дослідження продовжуються, нарабатуються практичні досвід лікування цитомегалії, що з часом впливатиме на зміну поточних рекомендацій.

Конфлікт інтересів. Авторі заявляють про відсутність будь-якого конфлікту інтересів при підготовці даної статті.

References

1. Manicklal S, Emery VC, Lazzarotto T, Boppana SB, Gupta RK. The "silent" global burden of congenital cytomegalovirus. *Clin Microbiol Rev.* 2013 Jan;26(1):86-102. doi: 10.1128/CMR.00062-12.
2. Hamilton ST, van Zuylen W, Shand A, et al. Prevention of congenital cytomegalovirus complications by maternal and neonatal treatments: a systematic review. *Rev Med Virol.* 2014 Nov;24(6):420-33. doi: 10.1002/rmv.1814.
3. Tey SK, Goodrum F, Khanna R. CD8+ T-cell recognition of human cytomegalovirus latency-associated determinant pUL138. *J Gen Virol.* 2010 Aug;91(Pt 8):2040-8. doi: 10.1099/vir.0.020982-0.
4. Douthett S. Reducing congenital cytomegalovirus infection through policy and legislation in the United States. *Microbiology Australia.* 2015;36(4):162-164. doi: 10.1071/MA15058.
5. Walker SP, Palma-Dias R, Wood EM, Shekleton P, Giles ML. Cytomegalovirus in pregnancy: to screen or not to screen. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2013 Apr 18;13:96. doi: 10.1186/1471-2393-13-96.
6. Revello MG, Tibaldi C, Masuelli G. Prevention of primary cytomegalovirus infection in pregnancy. *EBioMedicine.* 2015 Aug 6;2(9):1205-10. doi: 10.1016/j.ebiom.2015.08.003.
7. Wang C, Zhang X, Bialek S, Cannon MJ. Attribution of congenital cytomegalovirus infection to primary versus non-primary maternal infection. *Clin Infect Dis.* 2011 Jan 15;52(2):e11-3. doi: 10.1093/cid/ciq085.
8. Munro SC, Hall B, Whybin LR, et al. Diagnosis of and screening for cytomegalovirus infection in pregnant women. *J Clin Microbiol.* 2005 Sep;43(9):4713-8. doi: 10.1128/JCM.43.9.4713-4718.2005.
9. Prince HE, Lapé-Nixon M. Role of cytomegalovirus (CMV) IgG avidity testing in diagnosing primary CMV infection during pregnancy. *Clin Vaccine Immunol.* 2014 Oct;21(10):1377-84. doi: 10.1128/CVI.00487-14.
10. Leruez-Ville M, Stirnemann J, Sellier Y, et al. Feasibility of predicting the outcome of fetal infection with cytomegalovirus at the time of prenatal diagnosis. *Am J Obstet Gynecol.* 2016 Sep;215(3):342.e1-9. doi: 10.1016/j.ajog.2016.03.052.
11. Arvin AM, Fast P, Myers M, Plotkin S, Rabinovich R; National Vaccine Advisory Committee. Vaccine development to prevent cytomegalovirus disease: report from the National Vaccine Advisory Committee. *Clin Infect Dis.* 2004 Jul 15;39(2):233-9. doi: 10.1086/421999.
12. Pass RF, Zhang C, Evans A, et al. Vaccine prevention of maternal cytomegalovirus infection. *N Engl J Med.* 2009 Mar 19;360(12):1191-9. doi: 10.1056/NEJMoa0804749.
13. Bernstein DI, Munoz FM, Callahan ST, et al. Safety and efficacy of a cytomegalovirus glycoprotein B (gB) vaccine in adolescent girls: a randomized clinical trial. *Vaccine.* 2016 Jan 12;34(3):313-9. doi: 10.1016/j.vaccine.2015.11.056.
14. Adler SP. Cytomegalovirus and child day care: risk factors for maternal infection. *Pediatr Infect Dis J.* 1991 Aug;10(8):590-4.
15. Grosjean J, Trape L, Hantz S, et al. Human cytomegalovirus quantification in toddler's saliva from day care centers and emergency unit: a feasibility study. *J Clin Virol.* 2014 Nov;61(3):371-7. doi: 10.1016/j.jcv.2014.07.020.
16. Boppana SB, Ross SA, Shimamura M, et al. Saliva polymerase-chain-reaction assay for cytomegalovirus screening in newborns. *N Engl J Med.* 2011 Jun 2;364(22):2111-8. doi: 10.1056/NEJMoa1006561.

17. Revello MG, Tibaldi C, Masuelli G. Prevention of primary cytomegalovirus infection in pregnancy. *EBioMedicine*. 2015 Aug 6;2(9):1205-10. doi: 10.1016/j.ebiom.2015.08.003.
18. Buxmann H, Stackelberg OM, Schlößer RL, et al. Use of cytomegalovirus hyperimmunoglobulin for prevention of congenital cytomegalovirus disease: a retrospective analysis. *J Perinat Med*. 2012 Mar 27;40(4):439-46. doi: 10.1515/jpm-2011-0257.
19. 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 Sep 29;353(13):1350-62. doi: 10.1056/NEJMoa043337.
20. Visentin S, Manara R, Milanese L, et al. Early primary cytomegalovirus infection in pregnancy: maternal hyperimmunoglobulin therapy improves outcomes among infants at 1 year of age. *Clin Infect Dis*. 2012 Aug;55(4):497-503. doi: 10.1093/cid/cis423.
21. Nigro G, Capretti I, Manganello AM, Best AM, Adler SP. 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 Jan;28(2):168-71. doi: 10.3109/14767058.2014.907265.
22. Lowance D, Neumayer HH, Legendre CM, et al. Valacyclovir for the prevention of cytomegalovirus disease after renal transplantation. International Valacyclovir Cytomegalovirus Prophylaxis Transplantation Study Group. *N Engl J Med*. 1999 May 13;340(19):1462-70. doi: 10.1056/NEJM199905133401903.
23. Pasternak B, Hviid A. Use of acyclovir, valacyclovir, and famciclovir in the first trimester of pregnancy and the risk of birth defects. *JAMA*. 2010 Aug 25;304(8):859-66. doi: 10.1001/jama.2010.1206.
24. Leruez-Ville M, Ghout I, Bussièrès 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 Oct;215(4):462.e1-462.e10. doi: 10.1016/j.ajog.2016.04.003.
25. Williams EJ, Gray J, Luck S, et al. First estimates of the potential cost and cost saving of protecting childhood hearing from damage caused by congenital CMV infection. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2015 Nov;100(6):F501-6. doi: 10.1136/archdischild-2014-306756.
26. 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 Feb;38(2):209-16. doi: 10.1016/j.braindev.2015.08.003.
27. Bergevin A, Zick CD, McVicar SB, Park AH. Cost-benefit analysis of targeted hearing directed early testing for congenital cytomegalovirus infection. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2015 Dec;79(12):2090-3. doi: 10.1016/j.ijporl.2015.09.019.
28. Gantt S, Dionne F, Kozak FK. Cost-effectiveness of universal and targeted newborn screening for congenital cytomegalovirus infection. *JAMA Pediatr*. 2016 Dec 1;170(12):1173-1180. doi: 10.1001/jamapediatrics.2016.2016.
29. Goderis J, De Leenheer E, Smets K, Van Hoecke H, Keymeulen A, Dhooze I. Hearing loss and congenital CMV infection: a systematic review. *Pediatrics*. 2014 Nov;134(5):972-82. doi: 10.1542/peds.2014-1173.
30. Rawlinson WD, Boppana SB, Fowler KB, et al. Congenital cytomegalovirus infection in pregnancy and the neonate: consensus recommendations for prevention, diagnosis, and therapy. *Lancet Infect Dis*. 2017 Jun;17(6):e177-e188. doi: 10.1016/S1473-3099(17)30143-3.
31. Whitley RJ, Cloud G, Gruber W, et al. Ganciclovir treatment of symptomatic congenital cytomegalovirus infection: results of a phase II study. National Institute of Allergy and Infectious Diseases Collaborative Antiviral Study Group. *J Infect Dis*. 1997 May;175(5):1080-6.
32. Kimberlin DW, Lin CY, Sánchez PJ, et al. Effect of ganciclovir therapy on hearing in symptomatic congenital cytomegalovirus disease involving the central nervous system: a randomized, controlled trial. *J Pediatr*. 2003 Jul;143(1):16-25.
33. Oliver SE, Cloud GA, Sánchez PJ, et al. Neurodevelopmental outcomes following ganciclovir therapy in symptomatic congenital cytomegalovirus infections involving the central nervous system. *J Clin Virol*. 2009 Dec;46 Suppl 4:S22-6. doi: 10.1016/j.jcv.2009.08.012.
34. Kimberlin DW, Jester PM, Sánchez PJ, et al. Valganciclovir for symptomatic congenital cytomegalovirus disease. *N Engl J Med*. 2015 Mar 5;372(10):933-43. doi: 10.1056/NEJMoa1404599.
35. Cannon MJ, Schmid DS, Hyde TB. Review of cytomegalovirus seroprevalence and demographic characteristics associated with infection. *Rev Med Virol*. 2010 Jul;20(4):202-13. doi: 10.1002/rmv.655.

Получено 27.02.2018 ■

Логвінова О.Л.^{1,2}, Помазуновська О.П.^{1,2}, Сокур О.С.¹¹Харківський національний медичний університет, м. Харків, Україна²КЗОЗ «Обласна дитяча клінічна лікарня», м. Харків, Україна

Вроджена цитомегаловірусна інфекція: рекомендації ICCRG та аспекти менеджменту, що знаходяться на етапі клінічних випробувань

Резюме. Вроджена цитомегаловірусна (ЦМВ) інфекція залишається причиною сенсоневральної втрати слуху і аномалій розвитку нервової системи у новонароджених в розвинених країнах світу, що рідко діагностується. Відсутність уніфікованих рекомендацій негативно відбивається на глобальних зусиллях знизити частоту вроджених аномалій, асоційованих із ЦМВ. Власні катамнестичні спостереження за дітьми з мальформаціями нервової системи і сенсоневральними порушеннями, а також оцінка імунологічної відповіді на ЦМВ у вагітних і в період новонародженості

ініціювали проведення поглибленого аналізу сучасної світової літератури. У статті подані напрямки мінімізації ризику вродженої цитомегаловірусної інфекції, що реалізуються в клінічних рекомендаціях, заснованих на висновках провідних світових експертів з виявлення та менеджменту вродженої цитомегаловірусної інфекції у вагітних і новонароджених, також окреслені перспективи менеджменту, що знаходяться на етапі клінічних випробувань.

Ключові слова: вроджена цитомегаловірусна інфекція; ЦМВ; діти; вагітні; новонароджені

O.L. Logvinova^{1,2}, E.P. Pomazunovskaya^{1,2}, O.S. Sokur¹¹Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine²Regional Children's Clinical Hospital, Center Kharkiv, Ukraine

Congenital cytomegalovirus infection: ICCRG guidelines and management aspects that are at the stage of clinical trials

Abstract. Congenital cytomegalovirus (CMV) infection remains the least recognizable cause of sensorineural hearing loss and anomalies of the nervous system in newborns of developed countries. The lack of unified recommendations negatively affects the global effort to reduce the incidence of congenital anomalies associated with CMV. The own follow-up observations of children with nervous system malformations and sensorineural disorders, as well as the assessment of immunological response to CMV in women during pregnancy and neonatal

period determined the in-depth analysis of contemporary world literature. The article presents directions for minimizing the risk of congenital CMV, which are realized in clinical recommendations based on the conclusions of leading world experts on the identification and management of congenital cytomegalovirus infection in pregnant and newborns, and also outlines management perspectives that are at the stage of clinical trials.

Keywords: congenital cytomegalovirus infection; cytomegalovirus; children; pregnant women; newborns