

## ПРОБЛЕМА ВРОЖДЕННОЙ ЦИТОМЕГАЛОВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

Р.А. Иванова<sup>1</sup>, В.В. Васильев<sup>1,2</sup>, С.М. Вихнина<sup>3</sup>, М.Ю. Бобошко<sup>3</sup>, Г.М. Ушакова<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Научно-исследовательский институт детских инфекций, Санкт-Петербург, Россия

<sup>2</sup>Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия

<sup>3</sup>Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

### The problem of congenital cytomegalovirus infection.

R.A. Ivanova<sup>1</sup>, V.V. Vasiliev<sup>1,2</sup>, S.M. Vikhnina<sup>3</sup>, M.Yu. Boboshko<sup>3</sup>, G.M. Ushakova<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Science Research Institute of Children's Infections, Saint-Petersburg, Russia

<sup>2</sup>North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint-Petersburg, Russia

<sup>3</sup>First Saint-Petersburg State Medical University named after I.P. Pavlov, Saint-Petersburg, Russia

### Резюме

В данной статье представлен обзор современной литературы, посвященной проблеме врожденной цитомегаловирусной инфекции, рассмотрена ее эпидемиология, основные механизмы патогенеза. Сообщается об особенностях и вариантах клинического течения заболевания и его возможных осложнениях, в том числе отсроченных. Значительное внимание уделяется проблемам, которые касаются своевременной диагностики врожденных инфекций на этапе беременности, предложены меры по улучшению качества диагностики. Рассмотрены основные моменты лабораторной верификации цитомегаловирусной инфекции у плода и новорожденного с учетом особенностей иммунной системы у детей раннего возраста. Также освещены вопросы этиотропной терапии врожденной цитомегаловирусной инфекции. Представлены основные группы противовирусных препаратов и показания к их применению в зависимости от варианта течения заболевания и вероятности развития осложнений. Большое внимание уделяется значимости профилактических мер по предотвращению распространения цитомегаловирусной инфекции среди беременных. С учетом широкой распространенности цитомегаловирусной инфекции среди взрослого населения, высокой вероятности ее рецидивирования у беременных с возможностью поражения плода, акцент делается на необходимости повышения квалификации врачей-педиатров, неонатологов. Это связано с тем, что ввиду превалирования субклинических форм течения врожденной цитомегаловирусной инфекции ее диагностика зачастую является запоздалой, а это, в свою очередь, приводит к развитию многих осложнений. Также обосновывается необходимость внедрения всеобщего неонатального скрининга на цитомегаловирусную инфекцию. Таким образом, в этой статье, наряду с систематизацией существующей информации о врожденной цитомегаловирусной инфекции, обозначается основной круг проблем, касающихся своевременной диагностики и лечения врожденных инфекций на всех этапах.

**Ключевые слова:** врожденная инфекция, внутриутробная инфекция, цитомегаловирусная инфекция.

### Abstract

This paper comprises a review of up-to-date literature devoted to the problem of congenital cytomegalovirus infection, its epidemiology and pathogenesis. The paper includes one report on features and variants of clinical presentation of congenital cytomegalovirus infection and its sequelae, including late-onset complications. We pay attention to the problems related to timely diagnostics of congenital infections during pregnancy and suggest measures that can improve the quality of the survey. The basic aspects of laboratorial verification of cytomegalovirus infection in fetus and newborn are reviewed in the light of peculiarities of the features of the newborns' immune system. In addition, significant points of etiotropic therapy are emphasized. Principal groups of antiviral drugs are delineated in this review, with proposal for their administration according to the clinical course and sequelae development. Furthermore, in this review we pay attention to the importance of preventive measures for reducing prevalence of cytomegalovirus in pregnant women. In view of its high prevalence among adult population and likelihood of recurrent clinical course in pregnant women, we specifically focus on necessity of further professional development of pediatricians and neonatologists. This necessity is determined by the prevalence of latent course of congenital cytomegalovirus infection, as its diagnostics is frequently retarded and, consequently, provokes development of severe complications. In this paper the indispensability of universal neonatal cytomegalovirus screening embedding is proven. Therefore, this review presents contemporary data about the problem of congenital cytomegalovirus infection and highlights general problems related to timely diagnostics and treatment of intrauterine infections.

**Key words:** congenital infection, intrauterine infection, cytomegalovirus infection.

## Введение

Врожденные инфекции в настоящее время являются одной из ведущих патологий детского возраста. Они не только приводят к высокому проценту летальности, особенно в перинатальном периоде, но и являются в ряде случаев причиной глубокой инвалидности, обусловленной врожденными пороками развития и хроническими заболеваниями [1]. Существенный вклад в заболеваемость врожденными инфекциями вносит цитомегаловирус (ЦМВ). За последние десятилетия проблема врожденной цитомегаловирусной инфекции (ЦМВИ) приобретает все большую актуальность в практической медицине. Врожденная ЦМВИ занимает одно из ведущих мест в структуре перинатальной заболеваемости и смертности [2]. ЦМВИ — инфекция, вызываемая возбудителем из группы бета-герпес-вирусов, для которого основными клетками-мишенями в организме человека являются моноциты, макрофаги, гранулоциты, эпителиальные и эндотелиальные клетки, фибробласты, гладкомышечные клетки [3]. ЦМВИ признана серьезной проблемой в акушерстве и неонатологии в связи с широким ее распространением среди беременных женщин и возможностью передачи возбудителя плоду или новорожденному. Принимая во внимание важность проблемы, ВОЗ включила ЦМВИ в группу врожденных инфекций, TORCH (Toxoplasmosis, Others, Rubella, Cytomegalovirus, Herpes simplex), в который также вошли наиболее важные инфекции: токсоплазмоз, краснуха, ЦМВИ и др. [4] — их воздействие может вызывать внутриутробную гибель плода, множественные поражения органов и тканей или отсроченные осложнения, которые проявляются впоследствии, в процессе роста и развития ребенка.

## Распространенность

ЦМВИ имеет самый высокий удельный вес среди врожденных инфекций [3]. Значимым фактором в ее распространении является бессимптомное течение у большинства взрослых людей и малая осведомленность об опасности, которую влечет за собой заражение плода и новорожденного ребенка. ЦМВИ выявляется, по разным данным, у 0,18 — 2,5% новорожденных [5]. В России учет ее заболеваемости не ведется. Первичное инфицирование во время беременности встречается у 1 — 4% ранее серонегативных женщин, и риск передачи вируса плоду в этом случае составляет 30 — 40%. Реактивация вируса отмечается в 10 — 30% случаев с риском инфицирования плода 1 — 3% [6]. По другим данным [7], риск инфицирования плода при реактивации вируса еще ниже и составляет 0,1 — 0,2%, при этом необходимо учитывать возможность заражения «иммунных» к цитомегаловирусу женщин новым штаммом вируса. У женщин, сероположительных по ЦМВ до наступления беременности, вероят-

ность инфицирования плода значительно ниже [8]: это связано с тем, что высокоavidные материнские антитела защищают большую часть новорожденных от развития врожденной ЦМВИ [9].

## Патогенез

Вертикальная передача ЦМВ возможна в течение всей беременности. Для врожденной ЦМВИ характерно антенатальное инфицирование плода, частота интранатального инфицирования значительно ниже [10]. ЦМВ обладает тропизмом к различным клеткам человеческого организма (эпителий слюнных желез, клетки слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта и мочевой системы, печени, легких, селезенки, сердца, головного мозга и др.), вызывая их цитомегалическую трансформацию [7]. Наиболее часто в патологический процесс вовлекаются слюнные железы, почки, желудочно-кишечный тракт и ЦНС (центральная нервная система) [10]. Основными очагами латенции вируса являются моноциты/макрофаги, а также, видимо, Т-лимфоциты, стромальные клетки костного мозга и, возможно, эндотелий сосудов [7].

Механизм иммунопатогенеза при ЦМВИ сложен и до конца не ясен, но доказано, что этот вирус является мощным супрессором Т-клеточного иммунитета. ЦМВ влияет на спектр экспрессии клеточных белков и цитокинов, что позволяет ему оказывать общее иммуносупрессивное воздействие на весь организм. При активной репликации вируса в клетках экспрессия генов ЦМВ вызывает нарушение транспорта и быстрое разрушение HLA-1 (human leucocyte antigens), тем самым затрудняется презентация антигена и происходит снижение цитотоксической активности Т-клеток и нормальных киллеров. Вирус вызывает уменьшение продукции интерлейкинов (ИЛ-1, ИЛ-2) [3].

Патогенное действие вируса начинает проявляться еще на этапе внутриутробного развития: вирус поражает ткань плаценты, вызывая последовательно процессы воспаления, фиброза и некроза. Вследствие этого развивается плацентарная гипоксия [11]. Особое значение среди механизмов, приводящих к деструктивным нарушениям клетки, имеет апоптоз: заражение ЦМВ запускает внутриклеточные механизмы апоптоза параллельно с активацией антиапоптозных процессов для достижения полноценной репликации и продукции вируса [9].

Патогенез ЦМВ-ассоциированной сенсоневральной тугоухости (СНТ) точно не известен. Исследования I. Foulon et al. показали, что инфицирование плода в 1-м триместре беременности вызывает СНТ в 80% случаев и в 8% — при материнской инфекции во втором триместре [12]. Вирус и фрагменты вирусного ДНК были обнаружены в перилимфе пациентов с врожденной ЦМВИ [13]. Врожденная ЦМВИ, перенесенная в первые

7–8 недель беременности, вызывает развитие мальформации улитки, расширение водопровода и деформацию Мондини. Доказано, что инфекция проникает в эндолимфу через сосудистую полость, что подтверждено путем выделения вируса из перилимфы методом ПЦР (полимеразно-цепная реакция) [6].

По данным некоторых исследований, белок UL76, специфический для всего семейства герпес-вирусов, индуцирует мутацию клеточной ДНК [13]. Именно эти специфические поломки генома могут быть причиной морфологических изменений и, как следствие, развития СНТ [14].

### Клинические проявления

При первичной ЦМВИ матери частота клинически выраженной инфекции у новорожденных составляет 5–10%, при реинфекции – течение ЦМВИ у новорожденного чаще бессимптомное. Среди новорожденных с ЦМВИ отмечена высокая частота недоношенности (более 30%) [10]. ЦМВИ протекает манифестно в 10% случаев [15], а в 90% случаев – субклинически. При наличии тяжелой формы врожденной ЦМВИ прогноз неблагоприятен, заболевание нередко заканчивается летальным исходом в первые недели жизни. Летальность при манифестных вариантах врожденной ЦМВИ составляет 10–30%. ЦМВИ занимает одно из ведущих мест в структуре перинатальной смертности, являясь причиной смерти у 37,5% умерших новорожденных [16]. Однако в 90% случаев инфекция протекает в виде субклинической формы, которая диагностируется либо путем выявления вируса, его ДНК, иммуноглобулинов классов М и низкоавидных иммуноглобулинов класса G без клинических проявлений, либо после манифестации или развития осложнений [7]. По данным некоторых исследований, предиктором развития внутриутробной инфекции плода является высокий титр вируса в околоплодных водах [17].

У двух третей детей с манифестной формой инфекции происходит вовлечение в патологический процесс центральной нервной системы [6]. После диссеминированной формы поражения мозга в 90% случаев возникают серьезные неврологические нарушения [10]. При врожденной ЦМВИ часто развивается энцефалит с очагами некроза в периваскулярных зонах с последующим образованием кальцинатов. Последствиями внутриутробного энцефалита могут быть микроцефалия, гидроцефалия и прочие пороки. Другие органы и системы также могут вовлекаться в патологический процесс, однако чаще не так тяжело и необратимо [7].

Основными клиническими проявлениями ЦМВИ является классическая триада: желтуха (встречается в 62% случаев), петехии (58%) и гепатоспленомегалия (50%). Другими проявлениями

заболевания могут быть: недоношенность плода, задержка внутриутробного развития, асцит, гипотония, церебральная венрикуломегалия, формирование внутримозговых кальцинатов, микроцефалия, ретинопатия, реже – гепатит, пневмония, остеит, внутримозговые кровоизлияния и др. [15]. Многообразие клинических проявлений заболевания связано со способностью ЦМВ инфицировать практически все клетки организма [7].

ЦМВИ вносит существенный вклад в структуру общей заболеваемости СНТ, составляя от 15 до 21% от всех регистрируемых случаев снижения слуха у детей [5]. По данным ретроспективного исследования было установлено, что 10% детей с врожденной СНТ и 35% с развившимися впоследствии нарушениями слуха были инфицированы ЦМВ при рождении [18]. Частота встречаемости СНТ составляет 10–15% среди всех инфицированных детей: 30–40% среди детей, перенесших острую форму ЦМВИ, и 5–10% – субклиническую. По другим данным, СНТ развивается у каждого пятого инфицированного ЦМВ новорожденного. Среди детей с тяжелой двусторонней СНТ у одного из пяти причиной является ЦМВИ. Это делает ЦМВИ одной из основных причин развития генетически недетерминированной тугоухости [19]. Тугоухость может проявляться сразу после рождения или отсроченно, иметь различную степень тяжести, может быть одно- или двусторонней, флюктуирующей или прогрессирующей [18]. Вследствие перенесенной ЦМВИ может возникать поражение как периферического отдела слухового анализатора с развитием СНТ, так и центрального – с возникновением центральных слуховых расстройств.

### Диагностика

В РФ отсутствуют официальные клинические рекомендации по диагностике и ведению беременных с риском развития врожденной ЦМВИ. Следствием этого является низкая медицинская активность в период беременности с целью как уточнения факта заражения, так и снижения риска трансплацентарной передачи вируса и минимизации последствий его передачи. В связи с этим необходимо обучение работников женских консультаций и родильных домов современным знаниям об инфекционном процессе [2].

При первичной инфекции у беременной вирусную ДНК можно выявить в фетоплацентарной ткани с помощью ПЦР. В случае выявления патологии плода при проведении ультразвукового исследования в конце второго триместра целесообразно проводить кордоцентез или биопсию плаценты, которые, кроме выделения ДНК вируса методом ПЦР, дают возможность быстро определить кариотип. Доказать наличие антител класса IgM в крови плода удается только в 60–70% случаев. Поскольку при отрицательной ПЦР нельзя уверенно исключить ни

развитие ЦМВИ у плода к более позднему моменту времени, ни ложноотрицательные результаты, в этих случаях необходим дальнейший серологический и сонографический контроль [20].

Диагностика первичной ЦМВИ обычно основывается на определении сероконверсии, наличия высокого титра специфических IgM или четырехкратного возрастания титра IgG. В связи с тем, что момент сероконверсии диагностировать достаточно трудно, IgM являются основными маркерами для верификации острой инфекции. Однако у некоторых больных IgM сохраняются очень долго, что приводит к гипердиагностике первичной инфекции. В этом случае на первый план выступает определение авидности антител класса IgG, так как низкоавидные антитела выявляются при недавнем инфицировании, а высокоавидные антитела — при длительно текущей инфекции. Таким образом, использование теста на авидность позволяет подтвердить или исключить наличие первичной ЦМВИ [21].

Диагностика ЦМВИ у новорожденных часто представляет собой сложную задачу в связи с отсутствием типичных симптомов и признаков заболевания, а также из-за особенностей их иммунной системы. У недоношенных и маловесных новорожденных с клиническими симптомами прямые маркеры выявляются в 90% случаев. Для достижения эффективности выявления ЦМВИ у детей раннего возраста необходимо комплексное обследование, включающее как минимум два метода [9]. При подозрении на врожденную ЦМВИ обследуют ребенка и его мать. Врожденная инфекция может быть подтверждена либо путем выделения вируса из глоточного мазка или мочи, взятых в течение первых 3 недель жизни новорожденного [10, 22], спинномозговой жидкости, ткани плаценты [23], либо путем обнаружения IgM в крови младенца или в пуповинной крови методом ИФА (реакция иммунофлюоресценции) [6, 10]. Основными материнскими антителами, циркулирующими в крови новорожденного, являются IgG, а потому наличие в крови IgM свидетельствует о развитии внутриутробной инфекции, так как данный вид антител не проникает через плаценту [6]. До 3-месячного возраста предпочтительнее ПЦР, специфические IgM появляются позже [10].

### Лечение

В настоящее время при своевременной постановке диагноза есть возможность рано назначить этиотропную терапию и тем самым предупредить прогрессирование болезни и развитие осложнений [7]. Дискутабельным остается выбор показаний для назначения этиотропной терапии у детей раннего возраста. По данным зарубежной литературы, ганцикловир назначают для профилактики прогрессирующей СНТ и уменьшения психонев-

рологических исходов манифестной ЦМВИ с поражением ЦНС. Выбор адекватной эффективной терапевтической тактики для новорожденных и детей раннего возраста с ЦМВИ остается важной, сложной и во многом не решенной проблемой, поскольку химиотерапевтические средства с противовирусной активностью в отношении ЦМВ являются токсичными препаратами [16]. В остром периоде ЦМВИ у новорожденных и детей раннего возраста показано лечение препаратами рекомбинантного интерферона (виферон, интрон-А, роферон-А) или индукторами интерферона (ридостин, неовир) [10]. Также для лечения врожденной ЦМВИ применяют специфические гипериммунные иммуноглобулины: неоцитотект (цитотект) и неогепатект, обогащенный антителами к HbsAg. Неоцитотект применяется у беременных для снижения риска антенатальной передачи вируса плоду и поражения плода, а также для лечения активной ЦМВИ у новорожденных и детей раннего возраста. Применение этого препарата предотвращает развитие вирус-индуцированной лимфопролиферации [24].

Для лечения генерализованной формы ЦМВИ применяются противовирусные препараты: ганцикловир (цимевен) или валганцикловир [10, 25]. Ганцикловир был первым препаратом, синтезированным специально для лечения ЦМВИ. При легкой форме ЦМВИ проводится лечение препаратами интерферона или стимуляторами интерферогенеза [10]. Вопрос о необходимости проведения терапии у больных с бессимптомной формой инфекции остается открытым [6]. При возникновении органной патологии дополнительно проводится лечение в соответствии с учетом степени тяжести. Выздоровление констатируется на основании отсутствия клинической симптоматики и при стойких отрицательных результатах обследования на ЦМВ-антиген в моче и крови, геном ЦМВ [10].

### Заключение

В связи с высокой распространенностью ЦМВИ среди новорожденных, риском осложнений, процентом инвалидизации и летальных исходов, необходимо уделить должное внимание профилактическим мерам. В первую очередь требуется повышение квалификации врачей акушеров-гинекологов для того, чтобы осуществлялась своевременная диагностика случаев первичного инфицирования и реинфекции ЦМВИ среди беременных. При ведении беременных необходимо проводить многократное исследование, направленное на установление возможной сероконверсии, подсчет титра IgM и IgG с определением их авидности. В этом случае возможно применение профилактических мер по снижению риска инфицирования плода, мониторинга его состояния и включения ново-

рожденного в группу риска по ЦМВИ. Это может снизить процент заболеваемости среди новорожденных и повысить процент раннего выявления латентной формы ЦМВИ.

Самым простым и доступным мероприятием по предотвращению первичного инфицирования беременных является распространение информации об опасности, которую влечет за собой врожденная ЦМВИ, на этапе женской консультации. Как правило, этого не происходит, а потому многие женщины оказываются неосведомленными [11].

В связи с высокой процентной долей бессимптомного течения врожденной ЦМВИ обязательным является проведение всеобщего вирусологического скрининга новорожденных. Это позволит на раннем этапе выявить инфекцию, провести своевременное лечение и тем самым предотвратить развитие отдаленных осложнений. Несмотря на превалирование субклинической формы заболевания и опасность отсроченных осложнений, в России скрининг новорожденных на ЦМВИ пока не проводится. В результате имеет место запоздалая диагностика ЦМВИ, когда развитие многих осложнений уже не является обратимым.

Дети с верифицированной внутриутробной ЦМВИ должны находиться под динамическим наблюдением инфекционистов, неврологов, сурдологов и других специалистов для своевременного выявления и лечения заболевания и его осложнений. В случаях с СНТ речь идет о ее своевременной компенсации, что имеет огромное значение для гармоничного слухоречевого развития ребенка. Внедрение неонатального скрининга на ЦМВИ является такой же необходимостью, как проведение аудиологического обследования всем новорожденным. Это позволило бы провести превентивную терапию и предотвратить развитие осложнений врожденной ЦМВИ.

#### Литература

1. Цинзерлинг, В.А. Внутриутробные инфекции: современный взгляд на проблему / В.А. Цинзерлинг // Журнал инфектологии. — 2014. — Т. 6. — С. 5–10.
2. Туктарова, А.Ю. Врожденная цитомегаловирусная инфекция (клинический случай) / А.Ю. Туктарова, В.В. Васильев, И.А. Иващенко, Г.М. Ушакова // Журнал инфектологии. — 2014. — Т. 6, №4. — С. 93–97.
3. Марданлы, С.Г. Цитомегаловирусная инфекция. Этиология, эпидемиология, патогенез, клиника, лабораторная диагностика, лечение, профилактика / С.Г. Марданлы, Г.И. Кирпичникова, В.А. Неверов. — Электрогорск: ЗАО «Эко-лаб», 2011. — 32 с.
4. Смирнова, А.И. Роль цитомегаловирусов в акушерской патологии и неонатологии / А.И. Смирнова, Е.В. Росихина, Н.С. Дюпин // Вятский медицинский вестник. — 2010. — № 4. — С. 41–47.
5. Ross DS, Fowler KB. Cytomegalovirus: A major cause of hearing loss in children. The ASHA leader. 2008;13(6):14-7.
6. Buonsenso D, Serranti D, Gargiullo L, et al. Congenital cytomegalovirus infection: current strategies and future perspectives. European Review for Medical and Pharmacological Sciences. 2012;16(7):919-35.
7. Германенко, И.П. Цитомегаловирусная инфекция у детей / И.П. Германенко, А.П. Кудин. — Минск: БГМУ, 2009. — 34 с.
8. Nyholm JL, Schleiss MR. Prevention of maternal cytomegalovirus infection: current status and future prospects. International Journal of Women's Health. 2010;2:23–35.
9. Меджидова, М.Г. Выявление маркеров цитомегаловируса у новорожденных и детей раннего возраста. Развитие апоптоза при цитомегаловирусной инфекции: автореф. дис. кандидата биологических наук / М.Г. Меджидова. — М.: ГУ НИИ вирусологии им. Д.И. Ивановского, 2005. — 28 с.
10. Васильев, В.В. Клинические рекомендации по диагностике и лечению врожденных инфекций центральной нервной системы / В.В. Васильев, Н.В. Скритенко, В.И. Гусева // Детская неврология, вып. 3: клинические рекомендации. — М.: ООО «МК», 2015. — Гл. 14. — С. 240–263с.
11. Vossen A, de Vries J, van der Zeijst B. The 2008 congenital cytomegalovirus conference; 5-7 november, centers for disease control and prevention, Atlanta: Eurosurveillance; c2009. p. 1-2
12. Артемчик, Т.А. Врожденная цитомегаловирусная инфекция — как проблема нейросенсорной тугоухости у детей / Т.А. Артемчик, А.М. Левая-Смоляк, Н.В. Беляева, С.У. Реут // Медицинская панорама. — 2011. — № 2. — С. 1–4.
13. Nystad M, Fagerheim T, Brox V, et al. Human cytomegalovirus (HCMV) and hearing impairment: infection of fibroblast cells with HCMV induces chromosome breaks at 1q23.3, between loci DFNA7 and DFNA49 — both involved in dominantly inherited, sensorineural hearing impairment. Mutat Res. 2008;637(1-2):56-65.
14. Siew VK, Duh ChY, Wang ShK. Human cytomegalovirus UL76 induces chromosome aberrations. J Biomed Sci. 2009;25(16):107.
15. Swanson EC. Congenital cytomegalovirus infection: new prospects for prevention and therapy. Pediatr Clin North Am. 2013;60(2):335-49.
16. Артемчик, Т.А. Врожденная цитомегаловирусная инфекция. Скрытая угроза / Т.А. Артемчик // Минск.: БГМУ, 2012. — 12 с.
17. Boppana SB, Fowler KB, Pass RF, et al. Congenital cytomegalovirus infection: association between virus burden and hearing loss. J Pediatr. 2005;146(6):817-23.
18. Morton CC, Walter NE. Newborn Hearing Screening — A silent revolution. New Eng J Med. 2006;354:2151-64.
19. Barbi M, Binda S, Caroppo S, et al. Multicity Italian Study of Congenital Cytomegalovirus Infection. Pediatr Infect Dis J. 2006;25:156-9.
20. Фризе, К. Инфекционные заболевания беременных и новорожденных / К. Фризе, В. Кахель. — М.: Медицина, 2003. — 422 с.
21. Обрядина А.П. Авидность антител в диагностике инфекционных заболеваний / А.П. Обрядина, Е.О. Копнина // Медлайн Экспресс. — 2006. — № 1. — С. 64-8.
22. Barkai G, Barzilai A, Mendelson E, et al. Newborn screening of cytomegalovirus using real-time polymerase chain reaction in umbilical cord blood. Isr Med Assoc J. 2013;15(6):279-83.
23. Folkins AK, Chisholm KM, Guo FP, et al. Diagnosis of congenital CMV using PCR performed on formalin-fixed, paraffin-embedded placental tissue. Am J Surg Pathol. 2013;37(9):1413-20.
24. Кондратенко, И.В. Внутриутробные иммуноглобулины: что и когда? / И.В. Кондратенко, А.А. Заплатников, А.А. Бологов // Детская больница. — 2010. — № 4. — С. 56–60.
25. Lipitz S, Hoffman C, Feldman B, et al. Value of prenatal ultrasound and magnetic resonance imaging in assessment of

congenital primary cytomegalovirus infection. Ultrasound in Obstetrics & Gynecology. 2010;36(6):709-17.

#### References

1. Cinzerling V.A. Vnutriurobnye infekcii: sovremennyy vzgljad na problemu / V.A. Cinzerling // Zhurnal infectologii. — 2014. — Т.6, № — S. 5-10.
2. Tuktarova A.Ju. Vrozhdannaja citomegalovirusnaja infekcija (klinicheskij sluchaj) / A.Ju. Tuktarova, V.V. Vasil'ev, I.A. Ivashhenko, G.M. Ushakova // Zhurnal infectologii. 2014. — Т.6, №4. — S. 93-7.
3. Mardanly S.G. Citomegalovirusnaja infekcija. Jetiologija, jepedemiologija, patogenez, klinika, laboratornaja diagnostika, lechenie, profilaktika / Mardanly S.G., Kirpichnikova G.I., Neverov V.A., // Jelektrogorsk: ZAO «Jekolab», 2011. — 32 s.
4. Smirnova A.I. Rol' citomegalovirusov v akusherskoj patologii i neonatologii. / A.I. Smirnova, E.V. Rossihina, N.S. Djupin // Vjatskij medicinskij vestnik. — 2010. — № 4. — S. 41-47.
5. Ross DS, Fowler KB. Cytomegalovirus: A major cause of hearing loss in children. The ASHA leader. 2008;13(6):14-7.
6. Buonsenso D, Serranti D, Gargiullo L, et al. Congenital cytomegalovirus infection: current strategies and future perspectives. European Review for Medical and Pharmacological Sciences. 2012;16(7):919-35.
7. Germanenko I.P. Citomegalovirusnaja infekcija u detej / I.P. Germanenko, P. Kudin // Minsk: BGMU, 2009. — 34 s.
8. Nyholm JL, Schleiss MR. Prevention of maternal cytomegalovirus infection: current status and future prospects. International Journal of Women's Health. 2010;2:23–35.
9. Medzhidova M.G. Vyjavlenie markerov citomegalovirusa u novorozhdennyh i detej rannego vozrasta. Razvitie apoptoza pri citomegalovirusnoj infekcii: avtoref. dis. kandidata biologicheskikh nauk / M.G. Medzhidova — M.: GU NII virusologii im. D.I. Ivanovskogo, 2005. — 28 s.
10. Vasil'ev V.V. Klinicheskie rekomendacii po diagnostike i lecheniju vrozhdennyh infekcij central'noj nervnoj sistemy / V.V. Vasil'ev, N.V. Skritenko, V.I. Guzeva // Detskaja nevrologija, vyp. 3: klinicheskie rekomendacii. — M.: OOO «МК», 2015. — gl. 14. — S. 240-263s.
11. Vossen A, de Vries J, van der Zeijst B. The 2008 congenital cytomegalovirus conference; 5-7 november, centers for disease control and prevention, Atlanta: Eurosurveillance; c2009. p. 1-2
12. Artemchik T.A. Vrozhdannaja citomegalovirusnaja infekcija — kak problema nejrosensornoj tugouhosti u detej / T.A. Artemchik, A.M. Levaja-Smoljak, N.V. Beljaeva, S.U. Reut // Medicinskaja panorama, 2011. — № 2. — S. 1-4.
13. Nystad M, Fagerheim T, Brox V, et al. Human cytomegalovirus (HCMV) and hearing impairment: infection of fibroblast cells with HCMV induces chromosome breaks at 1q23.3, between loci DFNA7 and DFNA49 — both involved in dominantly inherited, sensorineural hearing impairment. Mutat Res. 2008;637(1-2):56-65.'
14. Siew VK, Duh ChY, Wang ShK. Human cytomegalovirus UL76 induces chromosome aberrations. J Biomed Sci. 2009;25(16):107.
15. Swanson EC. Congenital cytomegalovirus infection: new prospects for prevention and therapy. Pediatr Clin North AM. 2013;60(2):335-49.
16. Artemchik T.A. Vrozhdannaja citomegalovirusnaja infekcija. Skrytaja ugroza / T.A. Artemchik. // Minsk: BGMU, 2012. — 12 s.
17. Boppana SB, Fowler KB, Pass RF, et al. Congenital cytomegalovirus infection: association between virus burden and hearing loss. J Pediatr. 2005;146(6):817-23.
18. Morton CC, Walter NE. Newborn Hearing Screening — A silent revolution. New Eng J Med. 2006;354:2151-64.
19. Barbi M, Binda S, Caroppo S, et al. Multicity Italian Study of Congenital Cytomegalovirus Infection. Pediatr Infect Dis J. 2006;25:156-9.
20. Frize K. Infekcionnie zabojevanija beremennyh i novorozhdennyh / K. Frize, V. Kahel' — M.: Medicina, 2003. — 422 s.
21. Obryadina A.P. Avidnost' antitel v diagnostike infekcionnyh zabojevanij / A.P. Obryadina, E.O. Kopnina // Medlajn Jekspress. — 2006. — № 1. — S. 64-8.
22. Barkai G, Barzilai A, Mendelson E, et al. Newborn screening of cytomegalovirus using real-time polymerase chain reaction in umbilical cord blood. Isr Med Assoc J. 2013;15(6):279-83.
23. Folkins AK, Chisholm KM, Guo FP, et al. Diagnosis of congenital CMV using PCR performed on formalin-fixed, paraffin-embedded placental tissue. Am J Surg Pathol. 2013;37(9):1413-20.
24. Kondratenko I.V. Vnutrivennye immunoglobuliny: chto i kogda? / I.V. Kondratenko, A.L. Zaplatnikov, A.A. Bologov // Detskaja bol'nica. — 2010. — № 4. — S. 56-60.
25. Lipitz S, Hoffman C, Feldman B, et al. Value of prenatal ultrasound and magnetic resonance imaging in assessment of congenital primary cytomegalovirus infection. Ultrasound in Obstetrics & Gynecology. 2010;36(6):709-17.

#### Авторский коллектив:

*Иванова Регина Анатольевна* — научный сотрудник отдела врожденной инфекционной патологии Научно-исследовательского института детских инфекций, к.м.н.; тел.: +7-921-786-29-50; e-mail: reg-iv@mail.ru

*Васильев Валерий Викторович* — руководитель отдела врожденной инфекционной патологии Научно-исследовательского института детских инфекций; профессор кафедры инфекционных болезней Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова, д.м.н.; тел.: +7-921-940-93-84, e-mail: vcubed@ya.ru

*Вихнина Софья Могестовна* — врач сурдолог-оториноларинголог, аспирант лаборатории слуха и речи Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им И.П. Павлова; тел.: 8(812)338-60-34, +7-921-316-68-33, e-mail: almaarot@mail.ru

*Бобошко Мария Юрьевна* — заведующий лабораторией слуха и речи Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. И.П. Павлова, д.м.н.; тел.: 8(812)338-60-34, +7-921-999-57-35, e-mail: boboshkom@gmail.com

*Ушакова Галина Михайловна* — младший научный сотрудник отдела врожденной инфекционной патологии Научно-исследовательского института детских инфекций, к.м.н.; тел.: +7-911-227-18-25.