

years old. In the result of implementing the nonspecific preventive measures in the group of age 15 and more years old the morbidity of VHB was reduced from 50,0 ‰ in 1990 to 14,0 ‰ in 2005. There are presented the results of the morbidity analysis of VHB in the different area of the Republic of Moldova and by age and sex group.

## **INFECȚIA CONGENITALĂ CU *CYTOMEGALOVIRUS* – ASPECTE ACTUALE CLINICO-EPIDEMIOLOGICE, DE DIAGNOSTIC, TRATAMENT ȘI PROFILAXIE (REFERAT)**

**Ludmila Bîrca**, dr. în medicină, conf. cercet., Centrul Național Științifico-Practic de  
Medicină Preventivă

Infecția cu *Cytomegalovirus* (CMV) se caracterizează prin polimorfism clinic, condiționând forme localizate și generalizate, cu evoluție acută, latentă și subclinică, cu persistență virală și reactivări, cu potențial de generalizare direct proporțional gradului de imunodeficit. Agentul etiologic (CMV) are dimensiuni mari și este format din genom, nucleocapsidă, tegument și anvelopă lipidică [1]. Efectul citopatic al CMV este reprezentat de apariția unor celule mari cu incluziuni în formă de „ochi de bufniță”, decelabile în sedimentele de urină proaspete și spălături bronșice, pe frotiurile de secreții cervicale, preparate de țesut pulmonar.

Implicarea infecției cu CMV în patologia materno-fetală a fost recunoscută relativ nu demult, dar ea s-a dovedit a fi atât de semnificativă, încât a fost inclusă în așa-numitul sindrom de patologie infecțioasă intrauterină - TORCH, din care mai fac parte toxoplasmoza, rubeola și infecția cu *Herpes simplex virus*. Infecția cu CMV este o problemă actuală a infecțiilor congenitale, în SUA cauzând 0,7-4% din infecțiile intrauterine, în Franța - 1-2%. Mecanismele moleculare responsabile pentru patogenia și efectul citopatic al CMV sunt puțin studiate, în special, în cazul infecției congenitale. SNC este considerat drept cea mai importantă țintă a CMV la fătul în dezvoltare. Deoarece CMV are capacitatea de a infecta țesutul endotelial, se consideră că endarterita virală ar fi responsabilă pentru dereglarea fluxului de sânge în creierul în dezvoltare al fătului, cu rezultarea unui deficit neurologic marcat [26].

Nu se cunoaște exact morbiditatea prin această afecțiune datorită neobligativității declarării ei și a numeroaselor forme inaparente. Gradul de infectare al populației cu CMV este foarte înalt, atingând 95-100% din populația adultă, aceleași cifre fiind înregistrate și în Republica Moldova (conform datelor Centrului Virusologie al CNȘPMP) [19].

Seroprevalența (prezența anticorpilor anti CMV) este foarte variabilă, fiind dependentă de țară, vârstă, statutul socioeconomic, comportamentul sexual și condițiile profesionale; astfel, cu cât nivelul socioeconomic al țării este mai jos, cu atât trecerea prin infecție are loc la o vârstă mai fragedă, iar seropozitivitatea populației la acest virus este mai înaltă. În țările în curs de dezvoltare, majoritatea copiilor obțin infecția în copilăria fragedă, seroprevalența atingând 100% la depășirea vârstei de 17-18 ani. În contrast, în țările economic dezvoltate, la aceeași vârstă seroprevalența constituie doar 50% la tinerii din păturile economice dezvoltate [23]. Seroprevalența CMV este mult mai înaltă la femeile aflate la vârsta procreerii, variind în funcție de mediul socioeconomic și fiind mult mai înaltă la femeile care au început viața sexuală înaintea vârstei de 15 ani, au avut mulți parteneri sexuali și multe sarcini. Sursa de infecție este exclusiv omul, iar transmiterea CMV impune un contact interuman strâns. Căile de transmitere sunt multiple: respiratorie, sexuală, salivară, prin laptele matern sau urină, transplacentară, prin transfuzii de sânge proaspăt sau grefe de organe. Transmiterea materno-fetală a CMV se poate realiza în cursul primoinfecției, reactivării sau al reinfecției cu alte tulpini de CMV. Se consideră că 30% din gravide excretă CMV prin urină sau secreții sexuale, fapt datorat, se pare, reactivării infecției CMV în timpul sarcinii. Istoria naturală a infecției cu CMV cunoaște mai multe etape:

Primoinfecția, care are loc în copilărie, fiind în majoritatea cazurilor (90%) inaparent clinic,

provoacă leziuni de vasculită obliterantă ischemică și focare inflamatorii în țesuturile glandulare. Latența CMV – după primoinfecție CMV – persistă indefinit în stare latentă în unele limfocite, celule endoteliale și glandulare, fără a se replica și a exprima proteine virale. Reactivarea infecției cu CMV (apare mai frecvent la persoane cu imunodeficit de diverse etiologii și în unele condiții speciale – graviditate, prematuritate etc.) mai des este asimptomatică, dar poate fi însoțită de viremii secundare, diseminare hematogenă și transplacentară. Reinjecțiile cu CMV (cu altă tulpină virală) sunt posibile, dar foarte rare, fiind greu de diferențiat de reactivarea CMV (este necesară analiza moleculară a genomului viral).

Infecția congenitală se realizează prin transmiterea materno-fetală a CMV de la gravide seronegative (primoinfecție – riscul de infectare a fătului este de 40-50%) sau seropozitive (reactivare sau reinjecție - riscul de infectare a fătului rămâne incert) [3, 20]. În majoritatea cazurilor fătul este infectat în timpul viremiilor, prin pasajul transplacentar al CMV sau prin contiguitate, pe cale ascendentă, prin secrețiile cervicale [22]. Transmiterea materno-fetală a CMV se poate produce pe parcursul întregii perioade a gravidității. Consecințe mai grave va avea infectarea în prima jumătate a sarcinii [23]. Viremia fetală urmează peste 2-3 săptămâni de la infectare, urmată prin virurie și viramnie. Infecția fetală se poate manifesta prin anomalii multiple și nespecifice, care pot fi evidențiate în timpul sarcinii prin ecografie și/sau RMN fetal: retard al creșterii, oligoamnios, anasarca, dilatație ventriculară, calcificări intracraniene sau hidrocefalie, microcefalie, hepatosplenomegalie, calcificări intrahepatice, care pot duce la moartea in utero a fătului [11].

Forma simptomatică la naștere, cunoscută sub numele de boală cu incluziuni citomegalice, este rară (1:10000/1:20000 nașteri), dar foarte severă, manifestându-se prin prematuritate și hipotrofie, hepatosplenomegalie cu/sau fără icter, purpură trombocitopenică, semne de afectare a S.N.C. – convulsii, paralizii, microcefalie, hidrocefalie, pneumonie interstițială, chorioretinită etc. Mortalitatea este evaluată la 30%, iar 80-100% din supraviețuitori vor dezvolta sechele neurosenzoriale importante: surditate progresivă, chorioretinită, retard mental, microcefalie, atingere neuromusculară [7]. Hepatita CMV mai frecvent se depistează la sugari cu forma manifestă a infecției congenitale CMV sau ca un sindrom clinic aparte, manifestat prin cholangită și cholestază, cu/sau fără ciroză biliară. Tabloul clinic evoluează cu hepatosplenomegalie, hiperfermentemie (cu predominarea nivelului ASAT asupra nivelului ALAT), hiperbilirubinemie (cu predominarea fracției directe), sporirea fosfatazei alcaline. Uneori o hepatită CMV cronică poate evalua anicteric, pe parcurs agravându-se cu cholangită, cholestază obstructivă și insuficiență hepatică acută. Mulți cercetători [15, 2] atestă depistarea destul de frecventă (32%-46%) a marcerilor infecției cu CMV (ADN CMV, IgM CMV) la nou-născuți cu sindrom de cholestază neonatală, ceea ce presupune un procent mai mare de hepatită CMV congenitală decât relatează actualmente literatura de specialitate.

În 90-95% cazuri, nou-născutul realizează o infecție asimptomatică la naștere, care inițial prezintă doar viremie, virurie, IgM și IgG anti-CMV. La acești copii sunt indicate examene complementare (sumarele sângelui, urinei, examene biochimice ale sângelui, RMN cerebral, EUS al organelor interne, examen oftalmologic) pentru evidențierea anemiilor, trombocitopeniilor, sindromului de citoliză hepatică, a anomaliilor cerebrale, oculare. Pe parcurs, 10-15% din acești copii vor prezenta un risc major de handicap prin retard psihomotor, surditate, leziuni oculare (chorioretinită, hipoplazie sau atrofie a nervului optic, microftalmie, anoftalmie, cataractă, strabism sau nistagm), trombocitopenii și leziuni hepatice.

Infectarea perinatală se realizează în timpul nașterii prin secreții cervicale sau postpartum prin intermediul laptelui matern și nu are consecințe negative asupra dezvoltării neuropsihice ulterioare a copiilor (laptele matern conține și IgA specifice), cu excepția prematurilor.

Diagnosticul clinic al infecției cu CMV se stabilește în contextul constatării formei clinice a bolii, perioadei și administrării tratamentului antiviral. Acest proces capătă o semnificație deosebită în cazul femeilor însărcinate și al celor care vor să conceapă o sarcină. Diagnosticul paraclinic se va baza pe investigații virusologice (depistarea CMV pe culturi celulare din urina și saliva copilului în primele zile de viață sau de boală; evidențierea genomului CMV în sânge și LCR prin PCR); serologice – aprecierea și evaluarea IgM și IgG anti-CMV în test ELISA, evaluate în complex (la mamă și la copil, cu repetarea lor pe parcurs) [23].

Infecția maternă primară (primoinfecția) cu CMV în timpul sarcinii, importantă pentru afectarea intrauterină a fătului și apariția formelor simptomatice la naștere, se determină dificil. O dovadă certă a primoinfecției CMV este surprinderea seroconversiei, adică pozitivarea serologiei CMV la o gravidă, care până atunci fusese negativă. În cazul în care nu este cunoscut statusul serologic al gravidei până la concepere, una dintre opțiuni este determinarea avidității IgG anti-CMV. O aviditate redusă (<35%), care se va menține timp de 20 de săptămâni după infectare, semnifică infecția recentă, în timp ce o aviditate mare (>65%) indică o infecție veche. În scopul aprecierii riscului infecției congenitale cu CMV la făt, la gravidele cu infecție primară cu CMV, se recomandă examenul virusologic (izolarea virusului pe culturi celulare și/sau evidențierea ADN CMV prin PCR în lichidul amniotic) la 21-23 de săptămâni ale sarcinii. Ambele proceduri indicate mai sus pot contribui la diferențierea unui făt infectat de unul neinfestat, dar nu pot determina prognosticul. În acest caz se recomandă a stabili încărcătura virală prin PCR cantitativ; în cazul unui nivel înalt al ADN CMV în lichidul amniotic se va aprecia un risc major; în cazul unui nivel jos un risc minor de infecție CMV la făt [11]. Determinarea încărcăturii virale în lichidul amniotic poate deveni în perspectivă unul din argumentele de bază pentru stabilirea unor criterii de indicare a tratamentului antiviral în sarcină.

Actualmente conceptul privind importanța primoinfecției la gravide întru realizarea infecției congenitale cu CMV la făt este revăzut [17]. Drept premisă a servit depistarea frecventă a infecției congenitale cu CMV la copii în țările în curs de dezvoltare, în contrast cu ipoteza că populația din aceste regiuni trece și este infectată la o vârstă precoce. Respectiv, la vârsta de concepere majoritatea femeilor dețin IgG CMV, adică nu vor face primoinfecție CMV în sarcină. În același sens, se presupune o circulație destul de intensă a diferitor tulpini de CMV, în special în mediile social defavorizate cu risc de reinfecție cu altă tulpină virală sau reactivare în timpul sarcinii [25]. Studiile recent efectuate [28] pe un lot reprezentativ de gravide (n=440) au scos în evidență o pondere mai înaltă a formelor latente și a reactivărilor (94,7%) vizavi de primoinfecția cu CMV (5,3%) în sarcină. Infecția cu CMV a condiționat (în 58,8% cazuri de infecție cronică CMV și în 83,3% cazuri de primoinfecție CMV) o evoluție complicată a sarcinii, infecție intrauterină și patologie a fătului. Alți autori menționează aceeași frecvență a complicațiilor în sarcină și la naștere la gravidele cu infecție cronică latentă cu CMV sau primoinfecție CMV. Problema reinfectării cu o nouă tulpină de CMV în sarcină este puțin studiată, afirmându-se că ultima poate duce la transmiterea intrauterină a CMV la copii din mame cu imunitate preconcepțională contra CMV [21]. Totuși frecvența unei reinfecții cu CMV la femei anterior seropozitive și consecințele ei necesită studii prospective.

În studii recente [9] s-a cercetat corelația dintre nivelul viremiei CMV în sângele nou-născuților în raport cu riscul de sechele, apreciat la vârsta de un an (99 de nou-născuți din mame cu infecție cu CMV primară, recurentă și indefinită, dintre care 58 s-au dovedit a fi cu infecție simptomatică sau asimptomatică la naștere). S-a constatat că gradul încărcăturii virale CMV corelează cu riscul de sechele. Astfel, în grupul nou-născuților cu încărcătura virală mai înaltă de 10000 copii /  $10^5$  RMNLs sechelele (psihomotorii și scăderea auzului) au fost depistate în 70% cazuri, iar la cei cu încărcătura virală mai mică de 1000 copii /  $10^5$  RMNLs doar în cazuri unice.

Tratamentul etiologic al infecției CMV reprezintă actualmente o problemă puțin cercetată. *International Herpes Management Forum* (IHMF) recomandă Ganciclovirul, Foscarnetul și Cidofovirul pentru tratamentul infecției CMV la sugari cu forme grave, manifeste, menționându-se, totodată, toxicitatea lor înaltă și efectele adverse importante. Ganciclovirul este utilizat în doze de 10-15 mg/kg/24 ore, endovenos, cu o durată a tratamentului de 2-8 săptămâni [5, 24]. În majoritatea cazurilor, în urma acestui tratament culturile virale se negativează, iar evoluția clinică este benefică [8]. În ciuda unui risc potențial de toxicitate medulară și hepatică, acest tratament este bine tolerat în planurile clinic și biologic, iar la sistarea tratamentului leucopenia și trombocitopenia sunt reversibile [10]. Totuși tratamentul cu Ganciclovir nu este la fel de important pentru toate formele clinice ale infecției cu CMV congenitale. În formele diseminate cu atingeri cerebrale severe, tratamentul postnatal nu va avea mari beneficii. Din contra, pentru copiii cu atingeri mai puțin severe și în formele tardive perinatale sau postnatale ganciclovirul ar putea limita gradul leziunilor [6]. Astfel, după IHMF pentru tratamentul cu ganciclovir în cazul infecției cu CMV congenitale există argumente pro- (efect antiviral-țintă, posibilitate de a preîntâmpina decesul și a ameliora starea pacientului, inexistența altor preparate înalt

active pe CMV) și contra- (cele mai importante leziuni sunt produse până la naștere; efectul antiviral in vivo este limitat; preparatul posedă toxicitate importantă și nu este îndeajuns demonstrat beneficiul tratamentului, în special în forma asimptomatică la naștere).

Efecte pozitive au fost menționate în încercările de tratament cu imunoglobulină specifică anti-citomegalovirală Cytotect (Imunoglobulin Cytomegalovirus - soluție perfuzabilă, care conține circa 95% anticorpi anti-CMV, livrată în fiole de 10 ml, 20 ml și de 50 ml în flacoane). Preparatul se indică în doză de 2 ml/kg/24 ore endovenos în perfuzie [13, 18, 27]. Posibil, candidați pentru tratamentul etiologic al infecției CMV pot deveni derivații ribonucleosidei benzimidazole. Eficacitatea aciclovirului în infecția CMV este controversată, preparatul totuși păstrându-și pozițiile în pofida unei sensibilități reduse a CMV față de AV, date fiind efectele adverse minimale comparativ cu gancyclovirul, foscarnetul sau cidofovirul. Este actual și tratamentul cu preparate de interferon recombinat (Viferon, Roferon A, Intron A), în cazuri grave în combinație cu Cytotect. De notat că astfel de scheme se recomandă pentru utilizare la gravide, nou-născuți și prematuri.

Actualmente prezintă interes produsele antivirale obținute din substanțe biologice active de origine vegetală, în special glicozidele steroide din grupa furastanolului, care pe lângă efectele terapeutice benefice, totalmente nu demonstrează efecte adverse asupra macroorganismului. În acest context, devine reală posibilitatea utilizării acestui produs în sarcină, unde riscul aplicării altor derivați din grupul aciclovirului este major. Din categoria acestor produse fac parte compuși chimici naturali cu activitate biologică înaltă, prezenți într-un spectru extins de plante seculare, inclusiv din familiile: *Liliacee*, *Solanoceae*, *Dioscoraceae*, *Scrufulaceae*, *Glycyrrhiza* etc. Spectrul acestor produse, inclusiv Pacovirina, demonstrează activitate antivirală în infecția cu *Herpes simplex*. Extrapolând aceste date asupra altor categorii de bolnavi, unde infecția herpetică este cauzată de *Cytomegalovirus*, s-ar putea constata ipotetic posibilitatea utilizării acestor produse și în tratamentul acelor patologii, unde utilizarea altor categorii de preparate este problematică. Credem că aceasta este o problemă de perspectivă, care cere rezolvare în timpul apropiat. Până la moment unele studii preliminare privind utilizarea acestor produse antivirale de origine vegetală sunt inițiate în Laboratorul Științifico-Practic Virusologie Generală al CNȘPMP în comun cu colaboratorii Catedrei Boli infecțioase la copii a USMF „Nicolae Testemițanu”.

Astfel, pentru a aprecia eficacitatea reală a tratamentului antiviral, a prioritiza beneficiile și a măsura prejudiciul posibil al acestui tratament, sunt necesare studii prospective multicentrice, randomizate. Prezența simptomatologiei clinice la naștere este un argument hotărâtor pentru inițierea tratamentului și prognosticarea multiplelor sechele îndepărtate.

**Profilaxie.** Actualmente nu există un vaccin eficace anti-CMV. Tratamentul antiviral anti-CMV nu este avizat pentru a fi aplicat la gravide. În literatura de profil, actualmente se dispută eficacitatea tratamentului cu imunoglobulină specifică antivirală în sarcină în caz de primoinfecție cu CMV [13]. Se atestă că administrarea imunoglobulinei hiperimune anti-CMV a micșorat riscul infectării fătului până la 3% în grupul de studiu (gravide cu primoinfecție CMV), comparativ cu 50% în grupul de control (gravide cu primoinfecție CMV, cărora din diferite motive nu li s-a administrat globulină hiperimună anti-CMV). De menționat că studii privind utilizarea globulinelor hiperimune anti-CMV sunt puține, rezultatele rămân a fi disputate, iar recomandările privind administrarea acestor preparate nu sunt unanim recunoscute și standardizate [16].

Pentru gravidele tinere, în special la prima sarcină, se impun măsuri profilactice nespecifice: evitarea contactului apropiat cu copiii mici, a contactelor sexuale neprotejate și a partenerilor multipli; evitarea transfuziilor sau utilizarea de sânge testat pentru CMV, efectuarea unei serologii CMV la primul consult prenatal. Screening-ul serologic și virusologic al gravidelor și nou-născuților pare să fie util, pentru prognosticarea infecției CMV manifeste la naștere și a riscului de apariție a atingerilor nervoase și surdității [4, 12]. La diagnosticarea primoinfecției materne cu CMV, gravida poate opta pentru întreruperea sarcinii, dacă se confirmă afectarea fătului.

### Concluzii

Infecția congenitală cu CMV reprezintă o problemă actuală imperioasă a sănătății publice, puțin studiată, în special în Republica Moldova. Obiective stringente pentru studii științifice prospective

sunt: perfectarea diagnosticului prenatal al infecției cu CMV; optimizarea criteriilor de diagnostic al infecției congenitale la nou-născuți și sugari; perfecționarea tratamentului antiviral al nou-născuților; profilaxia infecției materne și congenitale cu CMV. Obiectivele nominalizate pot fi abordate doar în comun cu specialiștii de diferit profil: infecționiști, virusologi, epidemiologi, ginecologi, pediatri, neonatologi, neurologi, oftalmologi, imagiști.

### Bibliografie selectivă

1. Aramă V., Cercel A., *Infecții cu Herpesvirusuri*, București, 2002, 470 p.
2. Fischler B., Ehrnst A., Orvell C., Nemeth A., *The viral association of neonatal cholestasis in Sweden: a possible link between cytomegalovirus infection and extra hepatic biliary atrezia* // J Pediatr Gastroenterol Nutr, 1998; 27; p. 57-64.
3. Fowler KB, Stagno S., Pass R.F., *Maternal immunity and prevention of congenital Cytomegalovirus infection* // JAMA, 2003; 289: 1008-1011.
4. Gail J. Demmler, *Screening for congenital Cytomegalovirus infection: a tapestry of controversies* // The Journal of Pediatrics, 2005, 146:162.
5. Griffiths, P. D., *The treatment of cytomegalovirus infection* // Journal of Antimicrobial Chemotherapy, 2002, 49, 243-253).
6. Guillermet Ch., Burguet A., *L infection perinatale a cytomegalovirus* // Journee Nationales, 2002.
7. James F.Bale, Lonnie Miner, Susan J.Petheram, *Congenital Cytomegalovirus Infection* // Current Treatment Options in Neurology, 2002, 4:225-230.
8. Kimberlin DW et al., *Ganciclovir (GCV) treatment of symptomatic congenital cytomegalovirus (CMV) infection: results of a phase III randomized trial*. Abstract presented at the 40th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy; Toronto, ON. September, 17-20, 2000.
9. Lanari M., Lazzarotto T., Venturi V. et al., *Neonatal Cytomegalovirus Blood Load and Risk of Sequelae in Symptomatic and Asymptomatic Congenitally Infected Newborns* // PEDIATRICS, vol. 117, Nr. 1 January, 2006, pp. e76-e83 (doi:10.1542/peds.2005-0629).
10. Liberek A., Rytewska M., Szlagatys-Sidorkiewicz A. et al., *Cytomegalovirus disease and infants – clinical prezentatiomn, diagnostic and therapeutic problems – own experience* // Med Sci Monit, 2002; 8 (12): CR815-820.
11. M. Paola Landini, T. Lazzarotto, *Prenatal Diagnosis of Congenital CMV Infection Light and Shade* // HERPES, 6:2 1999, p. 45-49.
12. Naessens A., Casteels A., Decatte L., Foulon F., *A serologic strategy for detecting neonates at risk for congenital cytomegalovirus infection* // The Journal of Pediatrics, 2005, 146:193-696.
13. Nigro G., Adler S., La Tore R., et al., *Passive Immunization during Pregnancy for Congenital Cytomegalovirus Infection* // The New England Journal of Medicine, 2005, volume 353, Nr. 13, 1350-1362.
14. Nigro G., La Torre R., Anceschi M.M. et al., *Hyperimmunoglobulin therapy for a twin fetus with cytomegalovirus infection and growth restriction* // Am J Obstetr Gynecol, 1999, 180:1222-1226.
15. Oliveira N.L., Kanawaty F.R., Costa S.C., Hessel G., *Infection by Cytomegalovirus in patients with neonatal cholestasis* // Arq Gastroenterol, v. 39, nr.2, 2002, p. 132-136.
16. Patrick Duff, *Immunotherapy for Congenital Cytomegalovirus Infection* // The New England Journal of Medicine Number 13, 2005, vol. 353:1402-1404.
17. Revello M.G., Gerna G., *Diagnosis and Management of Human Cytomegalovirus Infection in the Mother, Fetus, and Newborn Infant*, Clinical Microbiology Reviews, October 2002, vol. 15, Nr. 4, p. 680-715.
18. Snyderman D.R., Werner B.G., Meissner H.C. et al., *Use of cytomegalovirus immunoglobulin in multiple transfused premature neonates* // Pediatr Infect Dis J., 1995, 14:34-40.
19. Spinu C., Birca L., Vutcariov V., Holban T., Spinu I., Rimis C., *Seroprevalence of herpesviruses in blood donors from the Republic of Moldova* // IHMF Annual Meeting Abstracts • HERPES 27-29.02.2004, Amsterdam, Netherlands, p.22.

20. Stagno S., Cytomegalovirus, în: Remington J.S., Klein J.O., Eds, *Infections diseases of the fetus and newborn infant*, 5th ed. Philadelphia: W.B. Saunders, 2001: 389-424
21. Suresh B., Boppana M., Lisa D., Rivera B. et al., *Intrauterine Transmission of Cytomegalovirus to Infants of Women with Preconceptional Immunity* // The New England Journal of Medicine, Number 18, 2001, vol. 344:1366-1371.
22. Vial-Courmont M., Guerot-Boithias C., Audibert, F., Grangeot-Keros L., *Infection materno-foetale a cytomegalovirus* // *Medecine therapeutique / Pediatrie*. vol.1, Nr. 6, 1998, p. 489-498.
23. Weber T., Whitley R.J., *HERPESVIRUS INFECTIONS IN PREGNANCY* Recommendations from the IHMF Management Strategies Workshop and 7th Annual Meeting ISBN 0 904052 61 3 HE6217/05.00/7.0/PAREXEL MMS, 1999, p. 89.
24. Whitley R.J., 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):1080-1086 p.
25. Долгушина Н.В., Макацария А.Д., *Вирусные инфекции у беременных*, «Триада-Х», Москва, 2004, 144 стр.
26. Молочникова Е.А., *Состояние церебральной гемодинамики у детей раннего возраста с цитомегаловирусной и ассоциированной с ней инфекциями*. Автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, Москва, 2004, 22 стр.
27. *Протоколы диагностики, лечения и профилактики внутриутробных инфекций у новорожденных детей*, Москва, ГОУ ВУНМЦ МЗ РФ, 2001, 96 стр.
28. Шабанова Е., *Прогнозирование течения и исходов беременности у женщин с цитомегаловирусной инфекцией*, Автореферат дисс. на соискание ученой степени к. м. н., Иваново, 2003, стр. 23.

### Rezumat

În studiul prezentat au fost elucidate formele clinice ale infecției congenitale cu *Cytomegalovirus*, specificate principiile de diagnostic și posibilitățile de tratament. Sunt scoase în evidență obiectivele pentru studii științifice prospective: perfectarea diagnosticului prenatal al infecției cu CMV; optimizarea criteriilor de diagnostic al infecției congenitale la nou-născuți și sugari; perfecționarea tratamentului antiviral al nou-născuților; profilaxia infecției materne și congenitale cu CMV.

### Summary

In the work are submitted clinical forms congenital CMV infections, principles of diagnostics and treatment. In work are submitted primary goals of scientific researches devoted to improvement methods of prenatal diagnostics of CMV infection, criterion on congenital infection of newborn and babies, improvement antivirus treatments newborns, prophylactic of congenital infection and mothers infection.