

STUDII ȘI SINTEZE

INFECȚIA CU CYTOMEGALOVIRUS CONGENITALĂ – ASPECTE CLINICO-EPIDEMIOLOGICE MODERNE, DIAGNOSTIC, TRATAMENT, PROGNOSTIC

Ludmila Bîrca, dr. în medicină, conf. cerc., *Constantin Spînu*, dr. hab. în medicină, prof. univ., *Galina Rusu*, dr. în medicină, conf. univ., *I. Spînu*, cerc. șt.

Centrul Național de Sănătate Publică
USMF „Nicolae Testemițanu”, Catedra Boli infecțioase la copii

Infecția cu Cytomegalovirus (CMV) se caracterizează prin polimorfism clinic, cu evoluție acută, latentă și subclinică, cu persistență virală și reactivări, cu potențial de generalizare direct proporțional gradului de imunodeficiență. Actualmente infecția cu CMV este o problema de sănătate publică prin infecțiile congenitale frecvente, fiind considerată ca agent major al malformațiilor congenitale. Prevalența infecției cu CMV congenitale variază de la 0,3% la 2,4%, circa 90% din copiii infectați intrauterin nu prezintă simptomatologie clinică la naștere. Estimări ale impactului infecției cu CMV în Statele Unite includ infecții congenitale – circa 40000 pe an, inclusiv 280 de decese, 2380 de cazuri de retard mental, 900 de cazuri de paralizie cerebrală și 4800 de cazuri de surditate bilaterală [7].

CMV conține ADN și are efect citopatic caracteristic: celulele hipertrofiate cu nucleu mare și o incluziune citomegalică – „ochi de bufniță”. Virusul este prezent în sânge, salivă, lacrimi, spermă, urină, secreții de col uterin și în laptele mamelor seropozitive. CMV se transmite prin contact direct cu fluidele corporale, în timpul contactelor intime, manoperelor de îngrijire a copiilor mici, transfuziilor de sânge și transplantului de organe. În cazul în care seroprevalența printre mame este înaltă și alăptarea la sân este practică pe scară largă – circa 30% – 70% din sugari dobândesc CMV pe parcursul primului an de viață, aceasta, însă, nu are un efect negativ asupra dezvoltării neurologice a copiilor [46]. La prematuri, de rând cu riscul semnificativ de transmitere a infecției, este posibilă și dezvoltarea formelor severe, generalizate, de boală [27]. Copiii de vârstă preșcolară pot achiziționa CMV unii de la alții, în special în colectivitățile de copii, iar după suportarea infecției vor elimina virusul cu saliva și/sau urina timp de mai mulți ani [38].

Nu se cunoaște morbiditatea exactă prin această infecție datorită neobligativității declarării ei și a numeroaselor forme inaparente. Seroprevalența infecției cu CMV (prezența anticorpilor anti CMV) în populație este foarte variabilă, fiind dependentă de țară, vârstă, statutul socio-economic, comportamentul sexual și condițiile profesionale; cu cât nivelul socio-economic al țării este mai jos, cu atât contractarea infecției are loc la o vârstă mai fragedă. Astfel, în Israel seroprevalența infecției cu CMV (SICMV) constituie 80,5% -85% [50], în Iran – 90% - 100% [4], în Turcia – 94,9% [44]. Studii seroepidemiologice, efectuate în SUA, au determinat, că SICMV diferă în funcție de rasă/etnie, constituind la persoanele albe – 51,2%; la persoanele de culoare – 75,8%; și la americani mexicani – 81,7% [40].

În Republica Moldova, conform datelor Centrului Național de Sănătate Publică MS RM, SICMV printre persoane sănătoase, tinere (donatori de sânge) cu vârsta cuprinsă între 20 și 40 ani, constituie 98,2% [6]. Multiple studii au demonstrat, că SICMV la femeile de vârstă fertilă depinde de vârstă, paritate, apartenență etnică și statutul social [26], nu depinde de localizarea geografică [3, 10, 15, 49], dar are o valoare mai înaltă în zonele urbane comparativ cu cele rurale (în zonele rurale saliva este, probabil, principalul factor prin care virusul este transmis postnatal sugariilor, iar în zonele ur-

bane – transmiterea sexuală pare să fie principala cale de infectare). Alți factori care sporesc SICMV sunt numărul de gestații, statutul social (imigrația) al persoanelor [22] și eficiența majoră a transmiterii bărbat-femeie [11, 28]. Rata transmiterii materno-fetală a CMV de la mame cu infecție primară și recurentă în sarcină a fost de 32% și 1,4%, respectiv [2]. Screening-ul la prima vizită prenatală și la naștere a definit două grupuri de risc potențial pentru infecția congenitală cu CMV: femeile cu seroconversie în timpul sarcinii și cele cu anticorpi IgM la prima testare prenatală, factorii de risc fiind statutul socio-economic jos, prematuritatea și tratamentul în secții de reanimare și terapie intensivă [29]. În pofida informațiilor publicate anterior, precum că imunitatea maternă preexistentă (anticoncepțională) ar reduce substanțial transmiterea transplacentară și severitatea infecției congenitale cu CMV la nou-născuți – ponderea nou-născuților infectați cu CMV (0,5%-5,4%) a crescut odată cu seroprevalența preconcepțională a femeilor, iar imunitatea anti CMV preconcepțională nu a influențat semnificativ consecințele infecției congenitale [1, 11, 13, 20, 39, 42].

Istoria naturală a infecției cu CMV parcurge mai multe etape: primoinfecția, care are loc în copilărie, fiind în majoritatea cazurilor (90%) inaparentă clinic; reactivarea infecției cu CMV, care mai frecvent este asimptomatică și reinfecțiile cu CMV (cu altă tulpină virală), fiind greu de diferențiat de reactivarea CMV.

În majoritatea cazurilor, fătul este infectat în timpul viremiilor, prin pasajul transplacentar al CMV sau prin contiguitate, pe cale ascendentă, de la secrețiile cervicale. Transmiterea materno-fetală a CMV se poate produce pe parcursul întregii perioade a gravidității. Peste 2-3 săptămâni de la infectare va urma viremia fetală, apoi viruria și viramnia. Consecințe mai grave va avea infectarea în prima jumătate a sarcinii [48], cu implicarea sistemului nervos central al fătului, ceea ce se va manifesta prin surditate neurosenzorială progresivă, tetraplegie spastică, retard mental, dereglări oftalmice etc. [47].

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, retard mental, microcefalie, atingere neuromusculară [19]. În 90-95% din totalul infecțiilor congenitale cu CMV, nou-născutul realizează o infecție asimptomatică la naștere, care inițial prezintă doar viremie, virurie, IgM și IgG anti-CMV. Pe parcurs, 10-15% din acești copii vor prezenta un risc major de handicap prin retard psihomotor, surditate, leziuni oculare, trombocitopenii și leziuni hepatice. Infectarea cu CMV 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, cu excepția prematurilor.

Stabilirea diagnosticului clinic de infecție cu CMV este complicat în contextul constatării formei clinice a bolii, perioadei și prioritizării oportunității tratamentului antiviral. Acest proces capătă o semnificație deosebită în cazul femeilor însărcinate și celor care vor să conceapă o sarcină. Diagnosticul clinic al infecției CMV la copii impune colectarea minuțioasă a anamneșticului bolii și gravidității, cu elucidarea tuturor momentelor epidemiologice menționate mai sus, examenul clinic în consiliu al pediatrului, infecționistului, neurologului, oftalmologului. Diagnosticul confirmat se va baza pe investigații virusologice (depistarea CMV pe culturi celulare din urină și saliva copilului în primele 2-3 săptămâni de viață; de biologie moleculară (evidențierea genomului CMV în urină, 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).

Infecția maternă primară (primoinfecția) cu CMV în timpul sarcinii va fi diagnosticată în baza surprinderii seroconversiei, adică prin pozitivarea serologiei CMV la o gravidă, care până atunci fusese negativă. În cazul în care statutul serologic al gravidei nu este cunoscut până la concepere – una dintre opțiuni este determinarea avidității IgG anti CMV. O aviditate joasă (<35%), care se va menține timp de

20 de săptămâni după infectare, semnifică infecția recentă, în timp ce o aviditate înaltă (>65%) – indică o infecție veche. Examenul ultrasonografic nu sunt îndeajuns de sensibile pentru a detecta semnele infecției CMV fetale. În scopul aprecierii riscului infecției congenitale cu CMV la făt la gravidele cu infecție primară cu CMV, se recomandă a efectua diagnosticul prenatal în perioada 21-23 de săptămâni ale sarcinii, prin detectarea CMV în lichidul amniotic prin metoda virusologică clasică sau ADN-ului CMV prin PCR [34]. Ambele proceduri ar putea contribui la diferențierea unui făt infectat de unul neinfestat, dar nu și determina prognosticul. Rezultate fals negative pot să apară atunci, când testul este efectuat prea devreme, înainte de momentul, când fătul începe să elimine CMV cu urina [36]. În cazul unui rezultat pozitiv se recomandă a se determina încărcătura virală (ÎV) prin PCR cantitativ. O ÎV depășind 10^3 copii genomice/ml semnaleză că fătul este infectat în 100% din cazuri; o ÎV peste 10^5 copii genomice/ml este asociată cu infecție CMV simptomatică la naștere [24]. Consecințele fetale, corelând direct cu nivelul ÎV în lichidul amniotic, mai depind și de vârsta gestațională, termenul testării, și intervalul de timp din debutul infecției cu CMV materne [37, 43]. De menționat, că la copiii gemeni, aprecierea prenatală a ÎV înalte în lichidul amniotic al unui geamăn (negativ la al doilea) indică o infecție simptomatică sau asimptomatică (în dependență de nivelul ÎV) la ambii nou-născuți [25].

Astfel, determinarea ÎV CMV în lichidul amniotic poate deveni în perspectivă unul dintre argumentele de bază pentru prioritizarea tratamentului antiviral în sarcină și pronosticarea consecințelor fetale.

Standardul de aur pentru diagnosticul de infecție congenitală cu CMV la nou-născuți rămâne izolarea virusului din urină, salivă și/sau sânge în primele 2-3 săptămâni de viață (termen necesar pentru diferențierea infecțiilor cu CMV (perinatală și congenitală). Dacă examenul virusologic va fi negativ – copilul va fi considerat neinfestat și nu va mai necesita teste suplimentare. Revello și al. [35] au studiat valoarea diagnostică și prognostică a ÎV CMV în sângele nou-născuților cu infecție congenitală. Sensibilitatea și specificitatea ADN-emiei au fost de 100%. La sugarii cu infecție CMV congenitală simptomatică, ÎV CMV era semnificativ mai înaltă și se menținea mai mult timp decât la cei cu infecție asimptomatică la naștere. Dacă copilul este considerat infectat la naștere – va fi supus mai multor investigații (clinice, biochimice, imagistice); va fi clasificat ca simptomatic sau asimptomatic și va necesita monitorizare pe parcursul primilor 7 ani de viață, cu reexaminări succesive (la 1, 3, 6 și 12 luni de viață și apoi anual, până la vârsta școlară), care includ: evaluarea dezvoltării fizice și psihoneurologice, examene auditive, examene ale fundului de ochi, hemoleucograme complete, examene biochimice și prelevări de urină pentru depistarea CMV/ADN CMV [14, 45].

În ultimii ani, unul dintre subiectele cele mai discutate în managementul infecției congenitale cu CMV este descoperirea unor markeri (virusologici, imagistici etc.) cu semnificația pronostică pentru evoluția infecției CMV și dezvoltarea sechelelor tardive. Acest lucru ar oferi o serie de avantaje, inclusiv consilierea corespunzătoare a mamei și punerea în aplicare a unor intervenții prompte pentru copiii cu risc major de handicap. Pacienții ar putea fi, de asemenea, stratificați în funcție de riscul de sechele neurologice și auditive, prioritizându-se tactica de tratament antiviral. Astfel, s-a constatat că unele manifestări clinice (purpura trombocitopenică, hepatosplenomegalia) și modificări imagistice (calcinatele intracerebrale, mai puțin – ventriculomegalia) pot servi drept markeri prognostici pentru sechele neurologice tardive [41]. Alte studii [23, 17] relatează, că gradul ÎV (mai înaltă de 10000 de copii / 10^5 RMNLs CMV) corelează cu riscul de sechele.

După naștere, copiii infectați vor elimina timp îndelungat (luni, ani) CMV cu urina, nedepistându-se o diferență statistic semnificativă privind durata excreției urinare la copiii cu infecție CMV simptomatică (în medie 2,97 ani) și infecție CMV asimptomatică (în medie 4,55 ani) la naștere. Totuși, numărul de copii care sufereau de surditate neurosenzorială era mai mare în grupul celor la care durata excreției virale urinare depășea 4 ani [31].

Consecințele infecției cu CMV congenitale sunt diferite. Astfel, dintre nou-născuții cu infecție CMV congenitală 10-15% vor avea simptome severe la naștere și cei mai mulți dintre ei vor dezvolta se-

chele (scăderea auzului, retard cognitiv, paralizii centrale). Printre cei 85-90% cu infecție CMV asimptomatică la naștere 10-15% vor avea sechele, mai frecvent surditate neurosenzorială. În ambele grupuri – simptomatice și asimptomatice la naștere – consecințele sau sechelele apar mai târziu, peste luni sau chiar ani. Astfel, Fowler și al. au raportat rezultatele supravegherii copiilor cu infecție cu CMV timp de 4,7 ani, în care au demonstrat, că 25% din copiii cu infecție CMV din mame cu primoinfecție CMV în sarcină și 8% din mame cu infecție recurentă cu CMV dezvoltă una sau mai multe sechele [11]. Modificări oftalmice (atrofia nervului optic, chorioretinită etc.) de lungă durată au fost depistate la 22% din copiii cu infecție cu CMV simptomatică la naștere și la 7% din cei cu infecție cu CMV asimptomatică la naștere [32]. În SUA, în perioada 1999-2004, în rezultatul investigării a 572 de nou-născuți, s-a stabilit că infecția cu CMV congenitală a fost prezentă la 6% din nou-născuții cu deficiențe auditive confirmate. Identificarea tuturor nou-născuților, care suferă de infecție congenitală cu CMV și sunt expuși riscului de pierdere a auzului, screening-ul universal la infecția cu CMV la naștere [8, 51, 52].

Tratamentul etiologic al infecției CMV reprezintă actualmente o problemă mai puțin rezolvată. International Herpes Management Forum (IHMF) recomandă Ganciclovirul pentru tratamentul infecției CMV la sugarii cu forme grave, manifeste, menționându-se, totodată, toxicitatea lui destul de înaltă și efectele adverse importante. Ganciclovirul [16] este utilizat în doze de 10-15 mg/kg/24 de ore, cu o durată a tratamentului de 2-8 săptămâni. În majoritatea cazurilor, în urma acestui tratament culturile virale se negativează și evoluția clinică este benefică [21]. În ciuda unui risc potențial de toxicitate medulară și hepatică, acest tratament este bine tolerat de copii în plan clinic și biologic; la sistarea tratamentului – leucopenia și trombocitopenia sunt reversibile. 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 [18]. 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-CMV Cytotect (Immunoglobulin 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 de ore în perfuzie cu scorul de 5-7 ml/oră [30]. Posibili candidați pentru tratamentul etiologic al infecției CMV pot deveni derivații ribonucleosidei benzimidazole. Eficacitatea aciclovirului în infecția CMV este controversată.

Autorii ruși [51] recomandă tratamentul cu preparate de interferon recombinant (Viferon, Rofeiron A, intron A) conform schemei, în cazuri grave – în combinație cu Cytotect sau Ganciclovir. 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. Totuși, prezența simptomatologiei clinice la naștere este un argument hotărâtor pentru inițierea tratamentului antiviral și prognosticarea multipleror 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 anti-CMV în sarcină, în caz de primoinfecție cu CMV [30], a cărei administrare ar fi redus riscul infectării fătului până la 3% la gravide cu primoinfecție CMV, comparativ cu 50% – în grupul de control. De menționat, că studii privind utilizarea imunoglobulinei specifice anti-CMV sunt puține, rezultatele rămân a fi disputate, iar recomandările privind administrarea acestor preparate nu sunt unanim recunoscute și standardizate [33]. Pentru gravidele

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

Astfel, drept strategie-cheie pentru studiile prospective în infecția cu CMV sunt necesare: Screening-ul matern și diagnosticul prenatal al infecției CMV; screening-ul nou-născuților și diagnosticul infecției congenitale la naștere; tratamentul antiviral al nou-născuților; profilaxia infecției materne și congenitale cu CMV.

Referințe bibliografice

1. Ahlfors K, Ivarsson SA, Harris S. Report on a long-term study of maternal and congenital cytomegalovirus infection in Sweden. *Scand J Infect Dis.* 1999; 31(5): 443-57.
2. Aileen Kenneson, Michael J. Cannon. Review and meta-analysis of the epidemiology of congenital cytomegalovirus (CMV) infection. *Reviews in Medical Virology 2007, Volume 17 Issue 4, Pages 253 – 276.*
3. Alanen A, Kahala K, Vahlberg T, Koskela P, Vainionpaa R. Seroprevalence, incidence of prenatal infections and reliability of maternal history of varicella zoster virus, cytomegalovirus, herpes simplex virus and parvovirus B19 infection in South-Western Finland. *BJOG.* 2005;112(1):50-6.
4. Arabpour, M., Kaviyane, K., Jankhah, A. and Yaghobi, R. Human cytomegalovirus infection in women of childbearing age throughout Fars Province - Iran: a population-based cohort study. *Malaysian Journal of Microbiology, Vol 3(2) 2007, pp. 23-28.*
5. Boppa SB, Fowler KB, Britt WJ, Stagno S, Pass RF. Symptomatic congenital cytomegalovirus infection in infants born to mothers with preexisting immunity to cytomegalovirus. *Pediatrics* 1999;104(1 Pt 1):55-60).
6. C. Spânu, L. Bîrca, I. Spânu, V. Vutcarionv, M. Ciobanu. Studiu privind seroprevalența markerilor virusurilor herpetice la donatorii de sânge din Republica Moldova. *Profilaxia maladiilor – Garanția sănătății, Chișinău, 2007, p.139-140.*
7. Damato E.G., Winnen C.W. Cytomegalovirus infection: perinatal implications. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs.* 2002;31:86–92.
8. Elizabeth K. Stehel, Angela G. Shoup, Kristine E. Owen, et al. Newborn Hearing Screening and Detection of Congenital Cytomegalovirus Infection *Pediatrics* 2008;121;970-975.
9. Fernando A.B. Colugnati, Stephanie et al. Incidence of cytomegalovirus infection among the general population and pregnant women in the United States. *BMC Infect Dis.* 2007; 7: 71.
10. Forbes, B.A. Acquisition of Cytomegalovirus Infection: an Update. *Rev Clin Microbiol*(1989). 2: 204 –216.
11. Fowler K.B., Stagno S., Pass R.F., Britt W.J., Boll T.J., Alford C.A. The outcome of congenital cytomegalovirus infection in relation to maternal antibody status. *N Engl J Med.* 1992; 326(10): 663-7.
12. Gail J. Demmler “Screening for congenital Cytomegalovirus infection: a tapestry of controversies” *The Journal of Pediatrics* 2005 146:162.
13. Gaytant, M. A., E. A. Steegers, B. A. Semmekrot, H. M. Merkus, and J. M. Galama. Congenital cytomegalovirus infection: review of the epidemiology and outcome. *Obstet. Gynecol. Surv.* 2002; 57:245–256.
14. Grangeot-Keros L, Cointe D. Diagnosis and prognostic markers of HCMV infection. *J Clin Virol* 2001; 21: 213–221.
15. Gratacap, C.B., Bosson, J.L., Morand, P., et al.. Cytomegalovirus seroprevalence in French pregnant women: Parity and place of birth as major predictive factors. *European Journal of Epidemiology.* 1998, 14(2):147 – 152.
16. Griffiths, P.D. „The treatment of cytomegalovirus infection”, *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 2002, 49, 243–253).
17. Grosse S.D., Ross D.S., Dollard S.C. Congenital cytomegalovirus (CMV) infection as a cause of permanent bilateral hearing loss: a quantitative assessment. *J Clin Virol.* 2008; 41(2):57-62.
18. Guillermet Ch., Burguet A. „L infection perinatale a cytomegalovirus” *Journee Nationales* 2002.

19. James F. Bale, Lonnie Miner, Susan J. Petheram „Congenital Cytomegalovirus Infection” Current Treatment Options in Neurology 2002, 4: 225-230.
20. Kaye S, Miles D, Antoine P, Burny W, Ojuola B, Kaye P et al. Virological and immunological correlates of mother-to-child transmission of cytomegalovirus in The Gambia. *J Infect Dis.* 2008;197(9):1307-14.
21. 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, 2000.
22. Knowles SJ, Grundy K, Cahill I, Cafferkey MT, Geary M. Low cytomegalovirus sero-prevalence in Irish pregnant women. *Ir Med J.* 2005; 98(7): 210-2.
23. Lanari M., Lazzarotto T., Venturi V., et all. „Neonatal Cytomegalovirus Blood Load and Risk of Sequelae in Symptomatic and Asymptomatic Congenitally Infected Newborns”, *PEDIATRICS* Vol. 117 No. 1 January 2006, pp. e76-e83 (doi:10.1542/peds.2005-0629).
24. Lazzarotto T, Varani S, Guerra B, Nicolosi A, Lanari M, Landini MP. Prenatal indicators of congenital cytomegalovirus infection. *J Pediatr* 2000;137:90–95.
25. Lazzarotto Tiziana, Liliana Gabrielli, Maria Pia Foschini, et al. Congenital Cytomegalovirus Infection in Twin Pregnancies: Viral Load in the Amniotic Fluid and Pregnancy Outcome *Landini Pediatrics* 2003; 112; e153-e 157.
26. Ludwig A., Hengel H. Epidemiological impact and disease burden of congenital Cytomegalovirus in Europe. *EUROSURVEILLANCE.* Vol . 14. Issue 9. 2009, p. 1-7.
27. Meier Johannes, Lienicke Uta, Tschirch Edda et al. Human Cytomegalovirus Reactivation during Lactation and Mother-to-Child Transmission in Preterm Infants. *Clin Microbiol.* 2005 March; 43(3): 1318–1324.
28. Munro S. C., Hall B., Whybin L. R., Leader L., Robertson P., G. T. Maine, and W. D. Rawlinson. Diagnosis of and Screening for Cytomegalovirus Infection in Pregnant Women. *J Clin Microbiol.* 2005 September; 43(9).
29. 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;146:193-6.
30. Nigro Giovanni, La Torre Renato, Pentimalli Henny, et al. Regression of fetal cerebral abnormalities by primary cytomegalovirus infection following hyperimmunoglobulin therapy. *Prenatal Diagnosis, Volume 28, Issue 6, Date: June 2008, Pages: 512-517.*
31. NOYOLA, DANIEL E. MD; DEMMLER, GAIL J. MD; et al. Cytomegalovirus urinary excretion and long term outcome in children with congenital cytomegalovirus infection. *Pediatric Infectious Disease Journal.* 19(6):505-510, June 2000.
32. Pass RF, Stagno S, Myers GJ, Alford CA. Outcome of symptomatic congenital cytomegalovirus infection: results of long-term longitudinal follow-up. *Pediatrics.* 1980;66:758-762.
33. Patrick Duff „Immunotherapy for Congenital Cytomegalovirus Infection” *The New England Journal of Medicine* Number 13, 2005, Volume 353:1402-1404.
34. Rahav G. Congenital cytomegalovirus infection - a question of screening. *Isr Med Assoc J.* 2007;9(5):392-4.
35. 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, No. 4, p. 680-715.
36. Revello MG, Gerna G. Pathogenesis and prenatal diagnosis of human cytomegalovirus infection. *J Clin Virol.* 2004;29(2):71-83.
37. S. Gouarin, E. Gault, A. Vabret, D. Cointe, F. Rozenberg, L. Grangeot-Keros, P. Barjot, A. Garbarg-Chenon, P. Lebon, F. Freymuth. Real-Time PCR Quantification of Human Cytomegalovirus DNA in Amniotic Fluid Samples from Mothers with Primary Infection. *JOURNAL OF CLINICAL MICROBIOLOGY, VOL. 40, 2002, p. 1767–1772.*
38. Sandstrom E, Whitley RJ (eds). The increasing importance of cytomegalovirus, Epstein-Barr virus, and the human herpesviruses types 6, 7 and 8. 64 p. 2004.
39. Stagno S, Pass RF, Cloud G, Britt WJ, Henderson RE, Walton PD, et al. Primary cytomegalovirus infection in pregnancy. Incidence, transmission to fetus, and clinical outcome. *JAMA* 1986; 256:1904-8.
40. Staras SA, Dollard SC, Radford KW, Flanders WD, Pass RF, Cannon MJ. Seroprevalence of cytomegalovirus infection in the United States, 1988–1994. *Clin Infect Dis* 2006;43:1143–1151.
41. Suresh B. Boppana, Karen B. Fowler, Yoginder Vaid, Gary Hedlund, Sergio Stagno, William J. Britt and Robert F. Pass. Neuroradiographic Findings in the Newborn Period and Long-term Outcome in Children With Symptomatic Congenital Cytomegalovirus Infection *Pediatrics* 1997; 99:409–414.
42. Suresh Fowler, B. Boppana, M.D., Lisa B. Rivera, M.P.H., M.B.A., Karen B. Dr.P.H., Michael Mach,

Ph.D., and William J. Britt, M.D. "Intrauterine Transmission of Cytomegalovirus to Infants of Women with Pre-conceptual Immunity", The New England Journal of Medicine, Number 18, 2001 Volume 344:1366-1371.

43. T. Goegebuer, B. Van Meensel, K. Beuselinck, V. Cossey, M. Van Ranst, M. Hanssens, K. Lagrou. Clinical Predictive Value of Real-Time PCR Quantification of Human Cytomegalovirus DNA in Amniotic Fluid Samples. JOURNAL OF CLINICAL MICROBIOLOGY, Mar. 2009, p. 660–665.

44. Tamer GS, Dundar D, Caliskan E. Seroprevalence of Toxoplasma gondii, rubella and cytomegalovirus among pregnant women in western region of Turkey. Clin Invest Med. 2009; 32(1): E43-E47.

45. Tiziana Lazzarotto, Maria Paola Landini Diagnosis of Maternal and Congenital Cytomegalovirus Infection. Congenital and Other Related Infectious Diseases of the Newborn. 2007, Elsevier B.V. DOI 10.1016/S0168-7069(06)13001-3.

46. Vollmer B, Seibold-Weiger K, Schmitz-Salue C, Hamprecht K, Goelz R, Krageloh-Mann I, Speer CP. Postnatally acquired cytomegalovirus infection via breast milk: effects on hearing and development in pre-term infants. Pediatr Infect Dis J. 2004 Apr; 23(4): 322-7.

47. Watemberg N, Vardi O, Lev D, Vinkler C, Lerman-Sagie T. Congenital cytomegalovirus infection presenting as an apparent neurodegenerative disorder. Clin Pediatr (Phila). 2002; 41(7): 519-22.

48. Weber T, Whitley RJ „HERPESVIRUS INFECTIONS IN PREGNANCY”. 1999, p. 89.

49. Wen, L., Wu, S. and Lu, S.. The epidemiological study on human cytomegalovirus infection in pregnant women and maternal-fetal transmission in three Chinese metropolis. Chung Hua Fuchar Ko Tsa Chih, 1996, 31(12): 714 – 717.

50. Y Schlesinger, D Halle, A I Eidelman, D Reich, D Dayan, B Rudensky, D Raveh, D Branski, M Kaplan, V Shefer and D Miron. Urine polymerase chain reaction as a screening tool for the detection of congenital cytomegalovirus infection. Archives of Disease in Childhood Fetal and Neonatal Edition 2003; 88:F371.

51. Долгушина Н.В., Макацария А.Д. «Вирусные инфекции у беременных», «Триада-Х», Москва 2004, 144 стр.

Rezumat

În lucrare este prezentată o imagine de ansamblu asupra unor studii epidemiologice relevante privind seroprevalența infecției cu Cytomegalovirus, strategiilor de screening și abordărilor preventive; perfectării diagnosticului prenatal al infecției cu Cytomegalovirus; optimizării criteriilor de diagnostic al infecției congenitale la nou-născuți și sugari; tratamentului antiviral al nou-născuților; profilaxiei infecției materne și congenitale cu Cytomegalovirus.

Summary

The work presents an overview about a variety of European and other relevant studies regarding Cytomegalovirus seroprevalence, congenital Cytomegalovirus infection and disease as well as screening strategies and preventive approaches; improvement methods of prenatal diagnostics of Cytomegalovirus infection, criteria on congenital infection of newborn and babies, improvement antivirus treatments newborns, prophylactic of congenital infection and mothers infection.

ANALIZA COMPARATIVĂ A EPIDEMIILOR DE OREION ÎN REPUBLICA MOLDOVA

Natalia Caterinciuc, dr în medicină, cerc. șt. super., *Victoria Bucov*, dr. hab. în medicină, prof. cerc., șef laborator, *Anatolie Melnic* dr. în medicină, șef secție

Centrul Național de Sănătate Publică

Introducere. Din anii '80 ai secolului trecut, în cadrul programelor de imunizare a fost inițiată vaccinarea împotriva oreionului, care în prezent a ocupat un loc stabil în calendarele de vaccinare în majoritatea statelor lumii, ceea ce a condiționat o micșorare evidentă a morbidității prin oreion. În baza acestor succese, mai cu seamă a calendarului de imunizări cu două doze de vaccin, în unele