

**Ассоциация специалистов в области перинатальной медицины, оказания
помощи беременной женщине и плоду, новорожденному и ребенку в
возрасте до 3-х лет (АСПМ+)**

Российское общество неонатологов (РОН)

**ОКАЗАНИЕ АМБУЛАТОРНО-ПОЛИКЛИНИЧЕСКОЙ ПОМОЩИ
ДЕТЯМ
С ВРОЖДЕННОЙ ЦИТОМЕГАЛОВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ**

Методические рекомендации

Москва, 2024

Оглавление

Список сокращений.....	3
Введение.....	4
Краткая информация о врожденной цитомегаловирусной инфекции	6
Классификация по МКБ 10	6
Возможные проявления и симптомы у детей с врожденной ЦМВИ.....	6
Классификация по степеням тяжести	7
Диагностический поиск на амбулаторном этапе	9
Осложнения и последствия вЦМВИ	10
Лечение вЦМВИ.....	11
Порядок проведения терапии на амбулаторном этапе.....	12
Диспансерное наблюдение ребенка с вЦМВИ на амбулаторном этапе	15
Принципы диспансерного наблюдения.....	16
Наблюдение врача-невролога на амбулаторном этапе.....	17
Наблюдение врача-сурдолога-оториноларинголога	21
Наблюдение врача-офтальмолога	24
Резюме. Основные этапы амбулаторно-поликлинической помощи детям с вЦМВИ	27
Список литературы	28
Приложения к клиническим рекомендациям	33
Приложение 1. Состав рабочей группы	33
Приложение 2. Схема диспансерного наблюдения детей с вЦМВИ	36
Приложение 3. Признаки нарушения слуха у детей разного возраста.....	37
Приложение 4. Поведенческая ориентировочная (безусловно-рефлекторная) аудиометрия	38
Приложение 5. Данные анамнеза матери, позволяющие заподозрить у ребенка субклиническое течение вЦМВИ.	39
Приложение 6. Лечение антенатальной ЦМВИ у новорожденных.....	40

Список сокращений

- вЦМВИ - врожденная цитомегаловирусная инфекция
Г-КСФ - гранулоцитарные колониестимулирующие факторы
ДН - диспансерное наблюдение
КР - клинические рекомендации
КТ - компьютерная томография
КСВП - коротколатентные слуховые вызванные потенциалы
МРТ - магнитно-резонансная томография
НСГ - нейросонография
ОАЭ - отоакустическая эмиссия
ПЦР - полимеразная цепная реакция
РН - ретинопатия недоношенных
СНТ - сенсоневральная тугоухость
ЦНС - центральная нервная система

Введение

В соответствии с пунктом 3 и 4 части 9 статьи 37 Федерального закона от 21 ноября 2011 г. N 323-ФЗ "Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации" медицинская помощь организуется и оказывается на основе клинических рекомендаций и стандартов медицинской помощи. По постановлению Правительства РФ № 1968 от 17 ноября 2021 г "Об утверждении Правил поэтапного перехода медицинских организаций к оказанию медицинской помощи на основе клинических рекомендаций, разработанных и утвержденных в соответствии с частями 3, 4, 6 - 9 и 11 статьи 37 Федерального закона "Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации" переход медицинских организаций к оказанию медицинской помощи на основе клинических рекомендаций осуществляется поэтапно. Утвержденные некоммерческими медицинскими ассоциациями Общероссийской общественной организацией содействия развитию неонатологии «Российское общество неонатологов» (РОН) и Общественной организацией «Российская ассоциация специалистов перинатальной медицины» (РАСПМ), одобренные Научно-практическим Советом Минздрава России и размещенные в рубрикаторе Минздрава России Клинические рекомендации «Врожденная цитомегаловирусная инфекция» [1] становятся обязательными к исполнению с 1 января 2024 года.

Все врачи первичного звена здравоохранения, оказывающие помощь детям первого года жизни, в обязательном порядке должны быть ознакомлены с указанными КР «Врожденная цитомегаловирусная инфекция», регламентирующими обследование и лечение в условиях стационара и дающими основные направления дальнейшего ведения ребенка с вЦМВИ. Настоящие Методические рекомендации разработаны с целью соблюдения преемственности в оказании помощи всем детям с вЦМВИ врачами амбулаторной службы (участковый врач-педиатр, врач-инфекционист, врач-

невролог, врач-офтальмолог, врач-оториноларинголог-сурдолог), на которых лежит ответственность за продолжение обследования и лечения детей после выписки. Основными задачами лечащего врача на амбулаторном (участковый педиатр, врач общей практики) этапе являются:

1. Включение в план наблюдения всех детей с установленным диагнозом вЦМВИ вне зависимости от формы тяжести (тяжелая и среднетяжелая, легкая, субклиническая или с изолированным снижением слуха).
2. Организация получения специфического противовирусного препарата для продолжения начатой в стационаре терапии и контроль анализов во время лечения.
3. Организация наблюдения за пациентом узкими специалистами (инфекционист, невролог, сурдолог, офтальмолог) для своевременного выявления и лечения осложнений.
4. Первичная диагностика вЦМВИ на амбулаторном этапе путем обследования детей группы риска.

Правильно организованная амбулаторная помощь очень важна для снижения рисков развития тяжелых отдаленных последствий у детей с вЦМВИ, нередко требующих длительного лечения и реабилитации на амбулаторном этапе в течение всего детского возраста.

Особенности течения вЦМВИ таковы, что отдаленные неблагоприятные последствия, приводящие к инвалидизирующим осложнениям у антенатально инфицированного ребенка, могут манифестировать в любом возрасте. В связи с этим важно не ослаблять контроль за состоянием здоровья всех детей с диагнозом «врожденная цитомегаловирусная инфекция» независимо от перенесенной формы на протяжении всего детского возраста и своевременно координировать участие смежных специалистов в обследовании и лечении.

Важным фактором сохранения здоровья ребенка является активное участие родителей в процессе лечения и наблюдения, своевременное

выявление отклонений в неврологическом развитии, функционировании органов зрения и слуха. Необходимо проинформировать родителей ребенка с ВЦМВИ об особенностях данной инфекции и вероятности развития последствий на протяжении всего детского возраста.

Краткая информация о врожденной цитомегаловирусной инфекции

ВЦМВИ широко распространена и может приводить к развитию тяжелого генерализованного заболевания у новорожденного, вплоть до летального исхода, или необратимых отдаленных инвалидизирующих поражений, таких как сенсоневральная тугоухость (СНТ), слепота, детский церебральный паралич, задержка нервно-психического развития.

Классификация по МКБ 10

- P35.1 Врожденная цитомегаловирусная инфекция
- B25.0 Цитомегаловирусный пневмонит (J17.1*)
- B25.1 Цитомегаловирусный гепатит (K77.0*)
- B25.2 Цитомегаловирусный панкреатит (K87.1*)
- B25.8 Другие цитомегаловирусные болезни
- B25.9 Цитомегаловирусная болезнь неуточненная

Возможные проявления и симптомы у детей с врожденной ЦМВИ

Малый вес для гестационного срока (масса тела при рождении $< - 2 SD$ для ГВ), микроцефалия (окружность головы $< - 2 SD$ для ГВ), петехии или пурпура (выявляются в течение первых часов после рождения и могут персистировать несколько недель), сыпь по типу «черничного кекса» (внутрикожный гематопоз), желтуха (ЦМВ-ассоциированная: появляется в первые сутки после рождения и персистирует дольше физиологической), гепатомегалия и/или спленомегалия, неврологические симптомы (угнетение

безусловно-рефлекторной деятельности, слабо вызываемые рефлексы, судороги).

Изменения при лабораторных и инструментальных исследованиях: анемия, тромбоцитопения, лейкопения, нейтропения, повышение активности трансаминаз (аланин- и/или аспаратаминотрансфераза), конъюгированная гипербилирубинемия, патологические изменения в спинномозговой жидкости (повышения уровня белка, плеоцитоз, обнаружение ДНК ЦМВ методом ПЦР), изменения при нейровизуализации (НСГ, КТ, МРТ): кальцификаты, перивентрикулярные кисты, вентрикулодилатация, субэпендимальные кисты, аномалии белого вещества, атрофия коры, нарушение миграции серого и белого вещества, гипоплазия мозжечка, лентикюлостриарная васкулопатия.

В сочетании с вышеуказанными симптомами или изолированно могут отмечаться СНТ вплоть до глухоты одно- или двусторонняя, патология со стороны органа зрения: хориоретинит, атрофия и аномалии развития зрительного нерва, микрофтальм, катаракта, глаукома, кератопатия.

Классификация по степеням тяжести

К среднетяжелой и тяжелой форме относятся клинические и инструментальные проявления поражения ЦНС, жизнеугрожающее течение болезни [2] или множественные проявления, характерные для врожденной ЦМВИ:

- малый размер к сроку гестации,
- тромбоцитопения, петехии,
- гепато- и спленомегалия,
- гепатит (повышение трансаминаз и/или билирубина)
- сепсис-подобное состояние,
- пневмонит,
- эзофагит, колит, панкреатит
- хориоретинит,
- клинические признаки менингоэнцефалита, в том числе судороги,

- микроцефалия,
- выявленные при нейросонографии, компьютерной томографии или магнитно-резонансной томографии характерные нарушения структуры головного мозга (кальцификаты, перивентрикулярные кисты, вентрикулодилатация, субэпендимальные псевдокисты, аномалии белого вещества, атрофия коры, нарушение миграции серого и белого вещества, гипоплазия мозжечка, мозговая гипоплазия, дисплазия гипокампа, лентикюлостриарная васкулопатия).

К легкой форме относятся изолированные проявления (не более двух), клинически незначимые или транзиторные, такие как невыраженная гепатомегалия, либо однократное снижение количества тромбоцитов или однократное повышение аланинаминотрансферазы.

Диагноз «вЦМВИ, субклиническая форма» устанавливается только при наличии ДНК ЦМВ в биологических жидкостях (кровь, моча, слюна) при отсутствии клинически значимых признаков заболевания, изменений в гемограмме, биохимическом профиле крови и при инструментальном обследовании. Также см. Приложение 4.

Врожденная ЦМВИ с изолированным снижением слуха. При данной форме отсутствуют клинические и лабораторные признаки заболевания, за исключением изолированного снижения слуха (равно или более 21 дБ) при лабораторно подтвержденном диагнозе вЦМВИ (см. далее) и исключении других причин тугоухости.

Диагноз вЦМВИ устанавливается при выявлении ДНК ЦМВ в одной или нескольких биологических жидкостях организма (слюна, моча, кровь, и/или спинномозговая жидкость) в первые 3 недели жизни ребенка. Первичное обследование на ЦМВ после 21 дня жизни уже не может исключить возможности интранатального или раннего постнатального заражения.

Диагностический поиск на амбулаторном этапе

Диагноз вЦМВИ может быть установлен как в учреждении родовспоможения или на последующем стационарном этапе, так и амбулаторно. Несмотря на растущую осведомленность и настороженность акушеров-гинекологов и неонатологов родовспомогательной службы и детских стационаров в отношении вЦМВИ, в ряде случаев ребенок с вЦМВИ может поступить под наблюдение участкового педиатра без установленного диагноза. В данной ситуации лечащий врач (участковый педиатр или врач общей практики) несет ответственность за своевременное обследование и выявление вЦМВИ у ребенка первых месяцев жизни.

В случае ранней выписки и/или отсроченной манифестации, при выявлении клинических, лабораторных и инструментальных признаков, характерных для ЦМВИ (желтуха, увеличение печени, изменения в гемограмме и т.д., подробнее см. выше раздел о возможных клинических проявлениях), необходимо обследовать ребенка на участке. При наличии у ребенка первых месяцев жизни симптомов, предполагающих наличие вЦМВИ, таких как малый размер к сроку гестации, микроцефалия, угнетение безусловно-рефлекторной деятельности, вялое сосание, плохой набор массы тела, затяжная или яркая желтуха, гепатомегалия, спленомегалия, экзантема, повышение трансаминаз, анемия, тромбоцитопения, лейкопения, нейтропения, изменения при проведении регистрации отоакустической эмиссии (ОАЭ), офтальмологического осмотра, нейросонографии, подозрение на вестибулярную дисфункцию, необходимо обследовать ребенка на наличие ЦМВ методом ПЦР в биологических средах (моча, слюна, периферическая кровь) с количественной оценкой содержания ДНК ЦМВ и установить клиническую форму в соответствии с Клиническими рекомендациями [1]. Принимая во внимание возможные технические сложности забора венозной крови и высокую чувствительность и специфичность диагностики ЦМВ в

слюне и моче, для первичного выявления на амбулаторном этапе следует предпочесть данные биологические среды. В случае выявления на амбулаторном этапе формы вЦМВИ, обязательно или вероятно требующей лечения противовирусными препаратами, ребенок должен быть госпитализирован в стационар для начала этиотропной терапии.

Осложнения и последствия вЦМВИ

Риск неблагоприятных отдаленных последствий наиболее высок при клинических формах вЦМВИ. Могут развиваться задержка психомоторного, умственного развития, микроцефалия, внутрижелудочковые кровоизлияния, судороги, парезы/параличи, сенсоневральная глухота или двустороннее снижение слуха, нарушение восприятия речи при сохранении слуха, поражением вестибулярного аппарата, нарушения зрения, косоглазие, хориоретинальные рубцы, корковые нарушения зрения, нистагм, атрофия зрительного нерва. В 25 – 40% случаев дети имеют интеллектуальные нарушения, проявляющиеся в более старшем возрасте: когнитивные нарушения, низкую обучаемость в школе, неспособность к чтению, гиперактивность в сочетании с невозможностью сосредоточиться, поведенческие проблемы. Могут формироваться хронический гепатит и цирроз печени, поражения почек (кистозные дисплазии, нефротический синдром), пневмосклероз.

Субклиническая ЦМВИ может приводить к формированию осложнений в виде ухудшения и потери слуха, нарушения вестибулярной функции различной степени, снижения зрения, судорожных расстройств, задержки в физическом и умственном развитии (4-5%), нейросенсорных нарушений, сложностей при обучении. Поражения ЦНС, связанные с вЦМВИ у ребенка, увеличивают уровень детской инвалидности, снижают показатели умственного, психического и физического развития ребенка.

В целом почти у половины детей с вЦМВИ с клиническими проявлениями и у каждого десятого из младенцев с субклинической вЦМВИ

развивается та или иная степень потери слуха, что делает вЦМВИ ведущей негенетической причиной сенсоневральной тугоухости у детей [3]. Около четверти случаев потери слуха у детей четырехлетнего возраста обусловлены вЦМВИ [4]. Возможно развитие вестибулярных нарушений, которые, могут нарастать с течением времени [5].

Снижение слуха (вплоть до глухоты) может прогрессировать в течение нескольких лет. У детей с вЦМВИ (в том числе, с субклинической формой) мониторинг функции слуха должен продолжаться до окончания школьного возраста, так как около 40% нарушений слуха формируются у детей с нормальным результатом слухового теста в неонатальном периоде. В 10-20% случаев субклинической формы вЦМВИ в периоде новорожденности в течение первых 3-6 месяцев жизни постепенно начинают формироваться задержка психомоторного развития, СНТ, хориоретинит («поздние» проявления вЦМВИ).

Лечение вЦМВИ

Обязательному лечению подлежат тяжелая и среднетяжелая форма вЦМВИ. Цель проводимой терапии клинически выраженных форм болезни состоит в терапии органических поражений, снижении риска развития неблагоприятных неврологических исходов и СНТ.

Препаратами прямого противовирусного действия для лечения вЦМВИ являются ганцикловир (в/в форма препарата) и валганцикловир (пероральная форма). Ганцикловир назначается по схеме: 6 мг/кг каждые 12 часов длительностью от 14-21 дня до 6 недель с переходом на прием Валганцикловира по схеме: 16 мг/кг каждые 12 часов. Лечение начинают в стационаре с одного из этих специфических противовирусных препаратов. Ганцикловир используется только в стационарных условиях, терапию валганцикловиром начинают в стационаре с продолжением лечения в амбулаторном этапе [1]. Продолжительность лечения детей с вЦМВИ

противовирусными препаратами, согласно Клиническим рекомендациям, составляет 6 месяцев.

Одновременно с противовирусными препаратами назначают иммуноглобулин человека антицитомегаловирусный, 1 мл которого содержит 100 МЕ нейтрализующей активности. Препарат применяют внутривенно в дозе 1 мл/кг массы тела каждые 48 часов до достижения клинико-лабораторного улучшения. В клинической практике курс лечения обычно составляет 6 введений. Внутривенное введение иммуноглобулина человека антицитомегаловирусного выполняется в строгом соответствии с инструкцией к препарату [1].

Вопрос о терапии легкой и субклинической форм (учитывая риск развития отдаленных последствий в 10-20% случаев) вЦМВИ и изолированного снижения слуха решается врачебным консилиумом совместно с родителями в индивидуальном порядке. Целью терапии легкой и субклинической форм вЦМВИ является профилактика отдаленных неврологических и нейрокогнитивных расстройств, нарушений слуха и зрения, развития речи. При принятии решения о проведении лечения детей с легкой или субклинической формой вЦМВИ рассматривают возможность использования иммуноглобулина человека антицитомегаловирусного в дозе 1 мл/кг массы тела внутривенно каждые 48 часов 6 введений и/или валганцикловира по схеме: 16 мг/кг каждые 12 часов. Длительность лечения валганцикловиrom определяется индивидуально в зависимости от клинического и вирусологического ответа, максимальная продолжительность терапии составляет 6 месяцев [6,7].

Порядок проведения терапии на амбулаторном этапе

Как указано выше, начатый в стационаре прием валганцикловира продолжается амбулаторно длительно (до 6 месяцев) по схеме: 16 мг/кг каждые 12 часов. По мере прибавки веса ребенка необходима коррекция дозы препарата.

Валганцикловир включен в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов Распоряжением Правительства РФ «Об утверждении перечня жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов, а также перечней лекарственных препаратов для медицинского применения и минимального ассортимента лекарственных препаратов, необходимых для оказания медицинской помощи» от 12.10.2019 N 2406-р (ред. от 09.06.2023). В РФ зарегистрирован препарат валганцикловир в форме таблеток для перорального приема. В форме суспензии или раствора для перорального приема препарат не зарегистрирован соответствующим уполномоченным федеральным органом исполнительной власти РФ.

При назначении препарата “off-label”, т.е. вне показаний, обозначенных в инструкции по его применению, оформление медицинской документации проводится на основании вышеуказанных утвержденных МЗ РФ Клинических рекомендаций [1], назначений стационарного этапа для конкретного ребенка, данных Методических рекомендаций и локальных протоколов медицинской организации в соответствии с Федеральным законом от 21.11.2011 № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации», Федеральным законом от 12.04.2010 г. № 61-ФЗ "Об обращении лекарственных средств", приказом Минздрава России от 24.11.2021 № 1094н "Об утверждении Порядка назначения лекарственных препаратов, форм рецептурных бланков на лекарственные препараты, Порядка оформления указанных бланков, их учета и хранения, форм бланков рецептов, содержащих назначение наркотических средств или психотропных веществ, Порядка их изготовления, распределения, регистрации, учета и хранения, а также Правил оформления бланков рецептов, в том числе в форме электронных документов", Приказом Минздравсоцразвития России от 05.05.2012 № 502н "Об утверждении порядка создания и деятельности врачебной комиссии медицинской организации". При проведении противовирусной терапии валганцикловиром необходимо получение информированного согласия родителей несовершеннолетнего

пациента и разъяснительная работа для полного понимания родителями необходимости соблюдения назначенного режима приема препарата.

Валганцикловир обладает миелотоксическим эффектом, гепато- и нефротоксическим действием, поэтому при проведении терапии требуется мониторинг ее эффективности и безопасности, включающий в себя:

➤ **Контроль общего (клинического) анализа крови с оценкой количества лейкоцитов, нейтрофилов, тромбоцитов проводится еженедельно первые 6 недель, затем – на 8 неделе и далее – ежемесячно на протяжении всего курса противовирусной терапии.** При необходимости контроль анализов может проводиться чаще на усмотрение врача.

В случае выявления тяжелой нейтропении (менее 500 клеток в 1 мкл) противовирусный препарат временно отменяется (либо доза уменьшается в 2 раза). При стойкой тяжелой нейтропении необходима консультация врача-гематолога для решения вопроса о назначении Г-КСФ. Терапия Г-КСФ должна проводиться в стационаре (в том числе, дневном).

В случае развития тромбоцитопении следует провести дифференциальную диагностику с другими состояниями, сопровождающиеся развитием тромбоцитопении, с привлечением врача-гематолога. При стойком снижении тромбоцитов менее $25,0 \cdot 10^9/\text{л}$ на фоне лечения валганцикловира временно отменяется. Необходима консультация врача-гематолога для решения вопроса о госпитализации ребенка для трансфузионной коррекции тромбоцитопении или назначения стимулирующих тромбопоэз препаратов.

➤ **Контроль общего анализа мочи 1 раз в месяц** для выявления инфекции мочевыводящих путей и нарушений почечной функции.

➤ **Контроль биохимических показателей (аланинаминотрансфераза, аспартатаминотрансфераза, свободный и связанный билирубин, креатинин, амилаза, щелочной фосфатазы, ГГТ, натрий, калий) ежемесячно в течение курса терапии.** При необходимости контроль анализов может проводиться чаще на усмотрение врача.

➤ **Желательно, при наличии возможности, осуществлять контроль уровня общего иммуноглобулина G для выявления младенческой гипогаммаглобулинемии, потенциально усугубляющей иммуносупрессивное состояние при вЦМВИ, 1 раз в 1-2 месяца до 6 мес. вместе с биохимическим анализом крови.**

При уровне общего иммуноглобулина G (IgG) менее 3,0 г/л совместно с врачом-иммунологом-аллергологом решается вопрос о проведении заместительной терапии препаратами внутривенного иммуноглобулина (ВВИГ), содержащими неспецифический IgG [8]. Внутривенная заместительная терапия проводится в стационаре (в том числе, дневном).

➤ **Контроль вирусной нагрузки методом количественной ПЦР в периферической крови и моче для оценки эффективности лечения проводится при наличии возможности согласно Клиническим рекомендациям 1 раз в 2–4 недели на протяжении периода лечения. В результате лечения противовирусными препаратами концентрация ДНК ЦМВ крови должна снижаться, вплоть до достижения авиремии. Но отсутствие виремии не является целью терапии. Более того, по данным проводимых в настоящее время исследований, через несколько месяцев после окончания курса лечения виремия может достигать исходного уровня.**

Отсутствие снижения или нарастание вирусной нагрузки на фоне лечения свидетельствует о возможном нарушении приема препарата, резистентности штамма к данному противовирусному препарату или о недостаточном собственном иммунном ответе на вирусную инфекцию, требует консультации врача-инфекциониста и врача иммунолога-аллерголога.

Диспансерное наблюдение ребенка с вЦМВИ на амбулаторном этапе

Лечащим врачом ребенка с вЦМВИ на амбулаторном этапе является участковый педиатр (или врач общей практики), который продолжает терапию (прежде всего – этиотропную), начатую в стационаре, организует

диспансерное наблюдение с привлечением профильных специалистов. Так как проявления и отдаленные последствия вЦМВИ весьма разнообразны и затрагивают множество органов и систем, **требуется длительное наблюдение всех детей с вЦМВИ, независимо от формы тяжести** (тяжелая и среднетяжелая, субклиническая или с изолированным снижением слуха) **с участием врачей-специалистов:** врач-инфекционист, врач-невролог, врач-офтальмолог, врач-сурдолог-оториноларинголог (и другие специалисты по показаниям).

Принципы диспансерного наблюдения

1. Диспансерное наблюдение осуществляется на основании «Перечня исследований при проведении профилактических медицинских осмотров несовершеннолетних» Приложения к Приказу №514 МЗ РФ. [9]
2. **Дополнительно** необходимо выполнение рекомендаций учреждения, установившего диагноз, в том числе продолжение лечения валганцикловиром.
3. Детям, получающим валганцикловир, показано регулярное проведение оценки безопасности и эффективности терапии; подробнее см. выше раздел **Порядок проведения терапии на амбулаторном этапе.**
4. Детям, не получающим специфическую противовирусную терапию, клинический анализ крови выполняется в соответствии с Приложением к Приказу №514 МЗ РФ, в возрасте 2 месяцев. При оценке клинического анализа крови следует обратить внимание на наличие лейкопении, нейтропении, тромбоцитопении, анемии. При изменениях следует назначить терапию, контрольный клинический анализ крови, консультацию инфекциониста и гематолога. Изолированная нейтропения как проявление вЦМВИ может

сохраняться длительно и требует консультации врача-инфекциониста и гематолога.

5. Координация консультаций других специалистов для оценки динамики органных поражений, своевременного выявления отсроченных органных поражений и осложнений, обеспечения преемственности оказания медицинской помощи ребенку с ВЦМВИ;
6. Консультация врача-инфекциониста не реже 1 раза в 2-3 месяца на первом году жизни, далее по показаниям, при необходимости проводится внеочередное консультирование.
7. Обследование ребенка на маркеры сифилиса, ВИЧ-инфекции, гепатитов В и С, если это не выполнено на этапе стационара (сочетание ВИЧ-инфекции и ЦМВИ имеет значительно менее благоприятный прогноз, необходимо направить пациента в региональный центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями) [10].
8. Детям, не получающим специфическую противовирусную терапию, по показаниям назначается биохимический анализ крови 1 раз в 3-6 месяцев.
9. вакцинация проводится в соответствии с Национальным календарем прививок после оценки клинического анализа крови, консультаций невролога, инфекциониста, офтальмолога.

Наблюдение врача-невролога на амбулаторном этапе

ВЦМВИ поражает от 0,2% до 2,2% (в среднем 1%) новорожденных [11]. Примерно 10% инфицированных новорожденных имеют явные клинические проявления, а среди новорожденных с бессимптомной ЦМВИ у 10-15% развиваются долгосрочные неврологические последствия [12].

Исследования, проведенные на культурах клеток человека, показали, что ЦМВИ приводила к ингибированию или замедлению дифференцировки

клеток-предшественников нейронов. ЦМВ может влиять на дифференцировку и миграцию нейронов, нарушать пролиферацию незрелых нервных клеток, клеточные коммуникации, приводить к гибели клеток и aberrантной миграции нейронов. Результатами являются аномальное развитие мозга, внутричерепная кальцификация, полимикрогирия, лиссэнцефалия и другие изменения, обнаруживаемые при ЦМВИ [13, 14].

В публикации L.Gabrielli с соавторами [15] были представлены данные гистологического исследования тканей головного мозга эмбрионов, полученных плановым прерыванием беременности на 21 неделе беременности в связи с аномальным развитием, вызванным первичной ЦМВИ, возникшей до двенадцати недель беременности и высокой вирусной нагрузкой в околоплодных водах. Было выявлено наличие диффузной активации микроглии, астроцитоза и сосудистых изменений, наблюдаемых во всех областях мозга, что предполагает наличие диссеминированной воспалительной реакции [16].

Нарушения развития ЦНС, обусловленные вЦМВИ, в виде внутриутробно перенесенного энцефалита и аномалий развития головного мозга, будут приводить к нарушению двигательного и умственного развития ребенка после рождения. Снижение интеллекта было отмечено более, чем у трети детей с симптоматической формой вЦМВИ (коэффициент интеллекта IQ <70), двигательный дефицит у четверти, судороги у одной пятой младенцев с вЦМВИ [17,18]. Микроцефалия, хориоретинит и аномалии головного мозга, выявленные в периоде новорожденности, связаны с плохими исходами когнитивного развития [19,20]. По данным ряда исследований, микроцефалия является основным предиктором умственной отсталости и двигательных нарушений у пациентов с вЦМВИ, в то время как выявленные на МРТ плода аномалии белого вещества или единичные кальцификаты не коррелируют с дальнейшими нарушениями развития нервной системы [21,22].

Результаты динамического 10-летнего наблюдения, проведенного с 1987 по 1997г показали, что если у детей с вЦМВИ в возрасте 12 месяцев нет

отклонений в развитии, то последующие нарушения развития нервной системы у них маловероятны [23].

Одним из частых осложнений вЦМВИ является СНТ. В отсутствие планового сурдологического наблюдения первые подозрения на нарушение слуха возникают при задержке речевого развития после 1,5-2 лет. Снижение слуха может возникать и после основного периода речевого развития и быть причиной нарушения внимания, усидчивости, успеваемости и эмоциональных нарушений. Потеря слуха, вызванная вЦМВ инфекцией, сопровождается поражением ЦНС в виде нарушения двигательных навыков, исполнительных функций, внимания, речи, учебных и социальных навыков, расстройств эмоциональной сферы [24].

Вестибулярные нарушения развиваются у детей с вЦМВИ (до 45% случаев), вне зависимости от поражения слуха и формы тяжести (бессимптомной и симптоматической), в связи с чем рекомендуется включить в комплексное диагностическое обследование тесты, оценивающие функцию равновесия. Нарушения равновесия из-за вестибулярной дисфункции бывает трудно диагностировать, поскольку причины могут быть многофакторными, а мозг может компенсировать вестибулярный дефицит. Маленькие дети не в состоянии описать такие симптомы, как головокружение или неустойчивость [25].

Дети с субклинической и легкой формой вЦМВИ без клинически выраженного поражения ЦНС подлежат **наблюдению невролога** на первом году жизни в возрасте 1 мес., 3 мес., 6 мес., 9 мес., 12 мес., далее при отсутствии признаков задержки развития наблюдение проводится как у здоровых детей.

Нейросонографическое исследование проводится в 1 мес., 3 мес., 6 мес., 9 мес.; при наличии изменений, требующих динамической оценки - дополнительно по показаниям.

Дети со среднетяжелой и тяжелой формой вЦМВИ, с симптомами поражения ЦНС наблюдаются **неврологом** каждый месяц до возраста 3

месяцев, далее 1 раз в 3 мес. до 1,5 лет, далее 1 раз в 6 мес. до возраста 7 лет. Дальнейший режим наблюдения определяется индивидуально. **Нейросонография** проводится после родов, 3 нед., 1 мес., 3 мес., 6 мес., 9 мес. При необходимости более точного подтверждения аномалий развития ЦНС проводят **МРТ головного мозга** [26]. При наличии судорожных проявлений показано проведение **ЭЭГ мониторинга в состоянии сна**. При отсутствии судорожного синдрома, но наличии значимых аномалий развития головного мозга возможно проведение ЭЭГ мониторинга в состоянии сна по назначению невролога для исключения патологических форм активности в условиях проведения повторных циклов ноотропной и нейрометаболической терапии в возрасте 6 мес.-1 год, 3 года, 5 лет, 7 лет.

Внеочередные осмотры невролога рекомендуются после перенесенных острых респираторных заболеваний (ОРЗ), т.к. они могут вызывать прогрессирование неврологической симптоматики.

При выявлении задержки психомоторного развития ребенок должен быть направлен на консультацию специалистов по реабилитации, нейропсихологии, логопедии с целью проведения курсов восстановительного лечения.

Учитывая риск вестибулярных нарушений при вЦМВИ, рекомендуется также включить в комплексное диагностическое обследование **тесты, оценивающие функцию равновесия**. Аудиовестибулярную оценку следует проводить в рамках наблюдения за развитием нервной системы у детей с ЦМВИ. Вестибулярная дисфункция может прогрессировать. Диагностика вестибулярной дисфункции у детей с ЦМВИ важна, поскольку такие вмешательства, как вестибулярно-ориентированная реабилитация, могут улучшить баланс [27].

В комплексе обследования детей с вестибулярной дисфункцией, проблемами равновесия и/или серьезной задержкой развития следует рассмотреть возможность тестирования на ЦМВИ.

Наблюдение врача-сурдолога-оториноларинголога

Сенсоневральная (или нейросенсорная) тугоухость (СНТ), вызванная вЦМВИ, может быть как врожденной, так и возникать отсрочено, вплоть до достижения детьми школьного возраста. СНТ является наиболее распространенным долгосрочным последствием вЦМВ-инфекции [28]. К 4 годам на вЦМВИ-этиологию приходится до четверти случаев СНТ у детей. Обе формы вЦМВИ – клиническая и субклиническая – могут сопровождаться снижением слуха любой степени тяжести от легкой тугоухости до глухоты, также тугоухость может носить односторонний характер с возможным вовлечением второго уха в последующем. Врожденная ЦМВИ-ассоциированная тугоухость развивается у каждого пятого внутриутробно инфицированного младенца - у одного из трех с клинически выраженной инфекцией, у одного из 10 при бессимптомной формах заболевания. Примерно треть детей с субклинической и половина детей с клинической формой вЦМВИ демонстрируют флюктуацию порогов слуха (ухудшение и улучшение). Недавнее исследование продемонстрировало также, что у детей с вЦМВИ, вне зависимости от состояния слуха, могут возникать вестибулярные нарушения (до 45% случаев) [29].

Механизм поражения органа слуха при вЦМВИ обусловлен непосредственным цитотоксическим действием вируса на структуры внутреннего уха, а также (в случаях клинической формы заболевания) исходом целого спектра осложнений, сопутствующих заболеванию и возникающих на фоне, в том числе, длительной респираторной поддержки и/или применения ототоксических препаратов. Патогенез отсроченного нарушения слуха при вЦМВИ до конца неясен.

Помимо СНТ, у детей с вЦМВИ нередко выявляются заболевания спектра слуховых (аудиторных) нейропатий, поскольку среди них велик процент родившихся недоношенными (30%), а также пациентов с непрямой гипербилирубинемией в анамнезе. В более старшем возрасте (после 5 лет) у

детей с вЦМВИ могут выявляться центральные слуховые расстройства, существенно влияющие на слухоречевое развитие и академическую успеваемость. Частое сочетание вЦМВИ с недоношенностью обуславливает высокую вероятность развития экссудативных средних отитов, что иногда затрудняет раннее выявление СНТ.

Все формы заболевания (тяжелая и среднетяжелая, легкая, субклиническая, с изолированным снижением слуха) могут вызывать снижение слуха любой степени тяжести от легкой тугоухости до глухоты, также тугоухость может носить односторонний характер с возможным вовлечением второго уха в последующем. [30,31,32].

Учитывая особенности возникновения и течения вЦМВИ-ассоциированной тугоухости, дети с подтвержденной инфекцией требуют **динамического аудиологического наблюдения.**

Даже при успешном прохождении первого этапа аудиологического скрининга посредством регистрации отоакустической эмиссии (ОАЭ), **все** дети с вЦМВИ должны быть **направлены** на второй этап скрининга (регистрация коротколатентных слуховых вызванных потенциалов, КСВП) в региональный сурдологический центр до 3 месяцев жизни [9,33].

Далее дети повторно обследуются врачом-сурдологом:

- в возрасте 3, 6 и 12 месяцев жизни,
- с 1 года до 3 лет - каждые 6 месяцев,
- с 3 до 18 лет - один раз в год [1].

При повторном аудиологическом обследовании используются ОАЭ, регистрация КСВП, а также акустическая импедансометрия и поведенческая аудиометрия по методикам, соответствующим возрасту. При флюктуации тугоухости повторное обследование может проводиться чаще, до стабилизации порогов слуха [34,35,36,37,38,39].

Учитывая риски вестибулярных нарушений при вЦМВИ, рекомендуется также включить в комплексное диагностическое обследование тесты, оценивающие функцию равновесия. Поскольку субклиническая форма

вЦМВИ протекает практически бессимптомно, при любом подозрении педиатра (невролога, ЛОР-врача) на задержку слухоречевого развития ребенок любого возраста в обязательном порядке должен быть проконсультирован сурдологом.

При выявлении новорожденных, дважды не прошедших аудиологический скрининг хотя бы с одной стороны (подозрение на СНТ) и не обследованных на ЦМВИ, рекомендуется обследовать их с применением метода ПЦР (кровь, слюна или моча).

Соблюдение этих рекомендаций позволит обеспечить раннее выявление тугоухости у детей с вЦМВИ, своевременное вмешательство, что снизит риски отставания в ребенка в развитии [40,41].

Детям с подтвержденной тугоухостью вЦМВИ-этиологии дальнейшее аудиологическое обследование необходимо выполнять один раз в 3 месяца с применением тех же методик. Помощь детям с СНТ вЦМВИ-этиологии включает следующие компоненты: раннее слухопротезирование цифровыми слуховыми аппаратами (сразу после постановки диагноза), регулярное динамическое наблюдение и настройку аппаратов с учетом риска изменения порогов слуха, при неэффективности слухопротезирования (отсутствие реакций на тихие звуки в слуховых аппаратах, отсутствие динамики слухоречевого развития) в течение как минимум 3 месяцев - кохлеарная имплантация, регулярные занятия с сурдопедагогом, логопедом, психологом, музыкальным педагогом, консультации других специалистов при наличии сопутствующей патологии, обучение и информирование родителей [42,43,44,45].

Исследования показали, что лечение препаратами ганциловир и валганцикловир может улучшить или стабилизировать пороги слуха и потенциально повлиять на нервно-психическое развитие ребенка с вЦМВИ. Курс терапии валганцикловиром при вЦМВИ может улучшить течение отсрочено развившейся и прогрессирующей тугоухости [46,47].

Наблюдение врача-офтальмолога

Поражение глаз при вЦМВИ может быть как частью множественных врожденных нарушений, так и единственным проявлением заболевания.

Наиболее частым поражением глаз при вЦМВИ является задний увеит – хориоретинит. Иногда встречаются изолированные периваскулиты с ретинальными геморрагиями, поражение роговицы и зрительного нерва. По данным Л.А. Катаргиной, среди всех хориоретинитов у детей в 30% имеется связь с вЦМВИ [48]. Согласно исследованиям Coats, у 9 из 42 детей (22%) с клинической формой вЦМВИ отмечены нарушения зрения, такие как атрофия зрительного нерва, корковые нарушения зрения, косоглазие [49].

Проявлениями хориоретинита являются формирование на глазном дне плотных белые очаги по ходу сосудов, с множественными геморрагиями. Для ЦМВИ характерно наличие васкулита с поражением как артерий, так и вен. Вокруг артерий образуются муфты экссудата, вдоль вен – геморрагии. Для тяжелого ЦМВ-хориоретинита характерно наличие очагов некроза с лимфоплазмноклеточной инфильтрацией. Чаще всего в центральных отделах глазного дна характерно наличие больших очагов вытянутой формы, расположенных преимущественно вдоль сосудов, на периферии сетчатки чаще определяются ватообразные очаги с геморрагиями с тенденцией к слиянию, участки выпадения пигмента [48,50].

При разрешении хориоретинита нарастают дистрофические изменения сетчатки с атрофией пигментного эпителия, сосуды склерозируются [4]. В процессе обратного развития заболевания на месте активных хориоретинальных очагов формируются крупные рубцовые очаги с выраженной перифокальной реакцией стекловидного тела, формированием тяжей и шварт, что ведет к развитию тракционной отслойки сетчатки. В отличие от других хориоретинитов, отложение пигмента относительно небольшое [48,51].

Проявления хориоретинита при ЦМВИ могут быть разнообразны – от небольших хориоретинальных очагов до некроза сетчатки. Помимо

хориоретинита при этой инфекции наблюдаются такие нарушения органа зрения как микрофтальм, катаракта, глаукома, пигментной ретинит, гипоплазия, колобома и атрофия зрительного нерва, кератопатия с последующим развитием помутнения роговицы [49,51,52,53].

ЦМВИ может протекать как отсроченная патология, которая проявляется при врожденном инфицировании спустя несколько месяцев или даже лет после рождения. Чаще всего признаки отсроченной ЦМВИ появляются спустя 4-5 месяцев после рождения и проявляются тяжелыми экссудативно-пролиферативными и геморрагическими изменениями сетчатки и стекловидного тела. Реактивация хориоретинита может быть на 1-2 году жизни [54]. Вирус может сохраняться в тканях глаза до 4-х лет [48, 55].

Особую группу составляют дети, перенесшие ретинопатию недоношенных (РН) [56]. Течение увеита у них происходит по наиболее тяжелому сценарию – с отслойкой сетчатки. Возникновение тяжелых последствий воспаления в виде отслойки сетчатки отмечалось в короткий период (в течение 7-10 дней). Вероятно, этому способствует наличие остатков патологически измененных сосудов с повышенной проницаемостью сосудистой стенки и участков аваскулярной зоны, на которой в условиях агрессивного воздействия инфекционного агента может провоцироваться выработка фактора роста эндотелия сосудов. Симптомы тяжелого течения в ЦМВИ с выраженными экссудативными явлениями, формированием грубых фиброзных тяжей, провоцирующих отслойку сетчатки, визуально очень похожи на течение поздних стадий тяжелых форм РН. Появление экссудативно-пролиферативных реакции в период регресса РН, образование фиброзных тяжей, развитие отслойки сетчатки следует рассматривать не как рецидив данного заболевания, а как возможное отсроченное проявление внутриутробной инфекции [57,58,59]. Анализ особенностей течения РН у данного конкретного ребенка с учетом паспортного и постконцептуального возраста, лабораторные исследования на внутриутробные инфекции могут помочь поставить правильный диагноз.

В более старшем возрасте у более, чем у половины детей с хориоретинитом и атрофией зрительного нерва развивается косоглазие [54]. По данным Jin наиболее частыми отдаленными последствиями у детей с клиническими проявлениями вЦМВИ были косоглазие (23,4%), хориоретинальные рубцы (19,5%), корковые нарушения зрения (14,3%), нистагм (14,3%) и атрофия зрительного нерва (11,7%) [60].

Режим офтальмологических осмотров у детей с вЦМВИ с учетом развития хориоретинита в первые полгода жизни

- недоношенные дети с риском или наличием ретинопатии новорожденных не реже 1 раза в 2 недели до 6 месяца жизни,
- доношенные дети и поздние недоношенные дети без риска РН - 1 раз в месяц до 6 месяцев жизни,
- после 6 месяцев 1 раз в 3 месяца до 1 года, 2 раза в год до 3-х лет жизни, затем ежегодно до 18 лет.

При офтальмологическом осмотре необходимо оценить у ребенка зрительные функции и их соответствие возрастным нормам, наличие и угол косоглазия, провести биомикроскопию переднего отдела глаза. Офтальмоскопию следует проводить в условиях максимального миоза в затемненном помещении методом обратной офтальмоскопии с использованием бинокулярного налобного офтальмоскопа. В качестве дополнительных методов обследования следует использовать ретинальную педиатрическую камеру, ультразвуковое исследование, при диагностике косоглазия, подозрении на атрофию зрительного нерва – регистрацию зрительных вызванных потенциалов.

Первичное выявление изменений инфекционного генеза на профилактическом офтальмологическом осмотре является основанием для госпитализации ребенка в специализированный стационар для проведения углубленного обследования и стационарного этапа терапии. Имеются сообщения о хорошем эффекте препарата ганцикловир при лечении врожденного ЦМВ-хориоретинита у детей [1]. При лечении ганцикловиром у

детей с риском развития РН не происходило появление признаков хориоретинита [61]. Периодичность осмотров детей с вЦМВИ и поражением глаз в стадии ремиссии (вне обострения) определяется офтальмологом индивидуально.

Резюме. Основные этапы амбулаторно-поликлинической помощи детям с вЦМВИ

1. Лечащий врач на амбулаторном этапе (участковый педиатр, врач общей практики) является ответственным за получение специфического противовирусного препарата для продолжения начатой в стационаре терапии вЦМВИ ребенку с тяжелой или среднетяжелой формой вЦМВИ и контроль анализов во время приема валганцикловира.
2. Лечащий врач на амбулаторном этапе направляет всех детей с установленным диагнозом вЦМВИ, независимо от формы тяжести (тяжелая и среднетяжелая, легкая, субклиническая или с изолированным снижением слуха), к профильным специалистам (невролог, офтальмолог, сурдолог, инфекционист) и контролирует сроки получения консультаций.
3. Невролог, офтальмолог, сурдолог, инфекционист осуществляют консультативные осмотры всех детей с вЦМВИ при любой форме тяжести (тяжелая и среднетяжелая, легкая, субклиническая или с изолированным снижением слуха) в рекомендованные сроки. Сроки и кратность консультаций могут быть различными в зависимости от формы тяжести и выявленных изменений.
4. При появлении клинических, лабораторных и/или инструментальных изменений, результатов консультаций специалистов, позволяющих заподозрить вЦМВИ, необходимо обследовать ребенка первых месяцев жизни для исключения или подтверждения диагноза вЦМВИ методом ПЦР (слюна, моча, периферическая венозная кровь).

Список литературы

1. Врожденная цитомегаловирусная инфекция. Клинические рекомендации. https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/260_2 (в рубрикаторе Минздрава России № 260), 2023. 62 с.
2. Demmler GJ. Congenital cytomegalovirus infection treatment. *Pediatr Infect Dis J.* 2003 Nov;22(11):1005-6. doi: 10.1097/01.inf.0000098639.16767.d2. PMID: 14614375.
3. Grosse SD, Ross DS, Dollard SC. Congenital cytomegalovirus (CMV) infection as a cause of permanent bilateral hearing loss: a quantitative assessment. *J Clin Virol.* 2008; 41:57–62. doi: 10.1016/j.jcv.2007.09.004.
4. Morton CC, Nance WE. Newborn hearing screening--a silent revolution. *N Engl J Med.* 2006; 354:2151–64. doi: 10.1056/NEJMra050700.
5. Bernard S, Wiener-Vacher S, Van Den Abbeele T, Teissier N. Vestibular disorders in children with congenital cytomegalovirus infection. *Pediatrics.* 2015; 136:887–95. doi: 10.1542/peds.2015-0908.
6. Шахгильдян В.И. Клинические рекомендации и реальная клиническая практика в диагностике и лечении цитомегаловирусной инфекции у беременных и новорожденных // Неонатология: новости, мнения, обучение.2023. Т.11, №1. С. 83-91. DOI: <https://doi.org/10.33029/2308-2402-2023-11-1-83-91>
7. Заплатников А.Л., Шахгильдян В.И., Подзолкова Н.М., Ефимов М.С., Шипулина О.Ю., Карасева Л.Н., Подкопаев В.И., Домонова Э.А., Дементьев А.А., Чабайдзе Ж.Л. Возможно ли предупредить последствия врожденной цитомегаловирусной инфекции? (взгляд акушера-гинеколога, инфекциониста и неонатолога) // РМЖ. Медицинское обозрение.2018. №10. С.2-7.
8. Первичные иммунодефициты с преимущественной недостаточностью синтеза антител. Клинические рекомендации, 2022 (в рубрикаторе Минздрава России №735)
9. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 10 августа 2017 г. N 514н "О Порядке проведения профилактических медицинских осмотров несовершеннолетних" (с изменениями и дополнениями).
10. Клинические рекомендации. ВИЧ-инфекция у детей. 2020 (в рубрикаторе Минздрава России № 459).
11. Kenneson A, Cannon MJ. Review and meta-analysis of the epidemiology of congenital cytomegalovirus (CMV) infection. *Rev Med Virol* 2007; 17:253–276. doi: 10.1002/rmv.535.

12. Manicklal S, Emery VC, Lazzarotto T, Boppana SB, Gupta RK. The “silent” global burden of congenital cytomegalovirus. *Clin Microbiol Rev* 2013; 26:86–102. doi: 10.1128/CMR.00062-12.
13. Piccirilli G, Gabrielli L, Bonasoni MP, et al. Fetal Brain Damage in Human Fetuses with Congenital Cytomegalovirus Infection: Histological Features and Viral Tropism. *Cell Mol Neurobiol.* 2023;43(3):1385-1399. doi:10.1007/s10571-022-01258-9.
14. Teissier N, Fallet-Bianco C, Delezoide AL, et al. Cytomegalovirus-induced brain malformations in fetuses. *J Neuropathol Exp Neurol.* 2014;73(2):143-158. doi:10.1097/NEN.000000000000038.
15. Gabrielli, L., Bonasoni, M. P., Santini, D., Piccirilli, G., Chiereghin, A., Petrisli, E., Dolcetti, R., Guerra, B., Piccioli, M., Lanari, M., Landini, M. P., & Lazzarotto, T. (2012). Congenital cytomegalovirus infection: patterns of fetal brain damage. *Clinical microbiology and infection: the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*, 18(10), E419–E427. <https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2012.03983.x>.
16. Fernández-Arjona MDM, Grondona JM, Granados-Durán P, Fernández-Llebrez P, López-Ávalos MD. Microglia morphological categorization in a rat model of neuroinflammation by hierarchical cluster and principal components analysis. *Front Cell Neurosci.* 2017; 11:235. doi: 10.3389/fncel.2017.00235.
17. Dreher AM, Arora N, Fowler KB, et al. Spectrum of disease and outcome in children with symptomatic congenital cytomegalovirus infection. *J Pediatr* 2014; 164:855–9.
18. Pinninti SG, Rodgers MD, Novak Z, et al. Clinical predictors of sensorineural hearing loss and cognitive outcome in infants with symptomatic congenital cytomegalovirus infection. *Pediatr Infect Dis J* 2016; 35:924–6.
19. Dollard SC, Grosse SD, Ross DS. New estimates of the prevalence of neurological and sensory sequelae and mortality associated with congenital cytomegalovirus infection. *Rev Med Virol* 2007; 17:355–63.
20. Bartlett AW, McMullan B, Rawlinson WD, Palasanthiran P. Hearing and neurodevelopmental outcomes for children with asymptomatic congenital cytomegalovirus infection: a systematic review. *Rev Med Virol* 2017; 27:e1938.
21. Noyola DE, Demmler GJ, Nelson CT, et al. Early predictors of neurodevelopmental outcome in symptomatic congenital cytomegalovirus infection. *J Pediatr* 2001; 138:325–31.
22. Farkas N, Hoffmann C, Ben-Sira L, Lev D, Schweiger A, Kidron D, et al. Does normal fetal brain ultrasound predict normal neurodevelopmental outcome

in congenital cytomegalovirus infection? *Prenat Diagn* 2011; 31:360–366. doi: 10.1002/pd.2694.

23. Ivarsson SA, Lernmark B, Svanberg L. Ten-year clinical, developmental, and intellectual follow-up of children with congenital cytomegalovirus infection without neurologic symptoms at one year of age. *Pediatrics* 1997; 99:800–803. doi: 10.1542/peds.99.6.800.

24. Karltorp E, Lofkvist U, Lewensohn-Fuchs I, Lindstrom K, Westblad ME, Fahnehjelm KT, et al. Impaired balance and neurodevelopmental disabilities among children with congenital cytomegalovirus infection. *Acta Paediatr* 2014; 103:1165–1173. doi: 10.1111/apa.12745.

25. Huygen PL, Admiraal RJ. Audiovestibular sequelae of congenital cytomegalovirus infection in 3 children presumably representing 3 symptomatically different types of delayed endolymphatic hydrops. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 1996 Apr;35(2):143-54. doi: 10.1016/0165-5876(96)83899-7. PMID: 8735410.

26. Barton M, Forrester AM, McDonald J. Update on congenital cytomegalovirus infection: Prenatal prevention, newborn diagnosis, and management. *Paediatr Child Health.* 2020;25(6):395-396. Published 2020 Sep 16. doi:10.1093/pch/pxaa083.

27. Shears A, Yan G, Mortimer H, Cross E, Sapuan S, Kadambari S, Luck S, Heath PT, Walter S, Fidler KJ. Vestibular and balance dysfunction in children with congenital CMV: a systematic review. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2022 May 11;107(6):630–6. doi: 10.1136/archdischild-2021-323380. Epub ahead of print. PMID: 35545420; PMCID: PMC9606507.

28. Dollard SC, Grosse SD, Ross DS. New estimates of the prevalence of neurological and sensory sequelae and mortality associated with congenital cytomegalovirus infection. *Rev Med Virol* 2007; 17:355–363.

29. Dhondt C, Maes L, Rombaut L, et al. Vestibular function in children with a congenital cytomegalovirus infection: 3 years of follow-up. *Ear Hear* 2021;42(01):76–86.

30. Cohen B.E., Durstenfeld A., Roehm P.C. Viral causes of hearing loss: a review for hearing health professionals. 2014; 18: 2331216514541361. <https://doi.org/10.1177/2331216514541361>.

31. Colbath K., Garza L., Tarriela A., Luu N., Rajasekaran K., Moreira K. Clinical practice guidelines on newborn hearing screening: A systematic quality appraisal using the AGREE II instrument. *International Journal of pediatric Otorhinolaryngology* 2021: <https://doi.org/10.1016/j.ijporl.2020.110504>.

32. Diener ML, Zick CD, McVicar SB, Boettger J, Park AH. Outcomes from a hearing-targeted cytomegalovirus screening program. *Pediatrics* 2017;139(02):e20160789.

33. Письмо МЗ РФ «Об аудиологическом скрининге» N 2383-РХ от 01.04.2008.
34. Вихнина С.М., Бобошко М.Ю., Гарбарук Е.С. Значимость динамического аудиологического обследования детей с врожденной цитомегаловирусной инфекцией. *Российская оториноларингология*. 2018; 2: 19-24. <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2018-2-19-24>.
35. Fowler KB. Congenital cytomegalovirus infection: audiologic outcome. *Clin Infect Dis* 2013;57(Suppl 4): S182–S184.
36. Fowler KB, McCollister FP, Sabo DL, et al; CHIMES Study. A targeted approach for congenital cytomegalovirus screening within newborn hearing screening. *Pediatrics* 2017;139(02):e20162128.
37. Gabrielli L., Bonasoni M.P., Santini D., Piccirilli G., Chiereghin A., Guerra B., Landini M.P., Capretti M.G., Lanari M., Lazzarotto T. Human fetal inner ear involvement in congenital cytomegalovirus infection. *Acta Neuropathologica Communications*. 2013; 1: 63. <https://doi.org/10.1186/2051-5960-1-63>.
38. Torrecillas V, Allen CM, Greene T, et al. Should you follow the better-hearing ear for congenital cytomegalovirus infection and isolated sensorineural hearing loss? *Otolaryngol Head Neck Surg* 2020;162(01):114–120.
39. Vos B., Senterre C., Lagasse R., Leveque A. Newborn hearing screening programme in Belgium: a consensus recommendation on risk factors. 2015; 15: 160. <https://doi.org/10.1186/s12887-015-0479-4>.
40. Kettler M., Shoup A., Moats S., Steuerwald W., Jones S., Stiell S.C., Chappetto J. American Academy of Audiology Position Statement on Early Identification of Cytomegalovirus in Newborns. *Journal of the American Academy of Audiology*. 2023. <https://doi.org/10.1055/s-0043-1768036>.
41. Lanzieri TM, Chung W, Flores M, et al; Congenital Cytomegalovirus Longitudinal Study Group. Hearing loss in children with asymptomatic congenital cytomegalovirus infection. *Pediatrics* 2017;139(03):e20162610.
42. Aaron KA, Kim GS, Cheng AG. Advances in inner ear therapeutics for hearing loss in children. *Curr Otorhinolaryngol Rep* 2020;8 (03):285–294.
43. Hoey AW, Pai I, Driver S, Connor S, Wraige E, Jiang D. Management and outcomes of cochlear implantation in patients with congenital cytomegalovirus (cCMV)-related deafness. *Cochlear Implants Int* 2017;18(04):216–225.
44. Joint committee on infant hearing. Year 2019 position statement: principles and guidelines for early hearing detection and intervention programs. *Journal of Early Hearing Detection and Intervention*. 2019; 4(2):1–44. <https://doi.org/10.15142/fptk-b748>.

45. Liming BJ, Carter J, Cheng A, et al. International Pediatric Otolaryngology Group (IPOG) consensus recommendations: hearing loss in the pediatric patient. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2016; 90:251–258.
46. Nassetta L, Kimberlin D, Whitley R. Treatment of congenital cytomegalovirus infection: implications for future therapeutic strategies. *J Antimicrob Chemother* 2009;63(05):862–867.
47. Imamura T, Suzutani T, Ogawa H, Asano K, Nomoto M, Matsui T, Momoi N, Ikuta K, Inoue N, Hosoya M. Oral valganciclovir treatment for congenital cytomegalovirus infection. *Pediatr Int.* 2011 Apr;53(2):249-52. doi: 10.1111/j.1442-200X.2010.03217.x. PMID: 21501311.
48. Катаргина Л.А., Хватова А.В. Эндогенные увеиты у детей и подростков. – М., «Медицина», 2000. – 320 с.
49. Coats DK, Demmler GJ, Paysse EA, Du LT, Libby C Ophthalmologic findings in children with congenital cytomegalovirus infection. *J AAPOS.* 2000;4(2):110-116.
50. Пасечникова Н.В., Зборовская А.В., Яковенко Т.А. Инфекционные задние увеиты., Киев, “Четверта хвиля”, 2005.
51. Amaya L Ocular manifestation of intrauterine infections. In: Lambert SR Lyons CJ, Taylor and Hoyt's Pediatric ophthalmology and strabismus. Fifth edition; 2017:101-108.
52. Anderson KS, Amos CS, Boppana S, Pass R Ocular abnormalities in congenital cytomegalovirus infection. *J Am Optom Assoc.* 1996;67(5):273-278.
53. Mets MB, Chhabra MS Eye manifestations of intrauterine infections and their impact on childhood blindness. *Surv Ophthalmol.* 2008 Mar-Apr;53(2):95-111.
54. Ansari N, Demmler-Harrison G, Coats DK, Paysse EA. Severe congenital chorioretinitis caused by congenital lymphocytic choriomeningitis virus infection. *Am J Ophthalmol Case Rep.* 2021 Apr 17;22:101094.
55. Tawse KL, Vaumal CR. Intravitreal foscarnet for recurring CMV retinitis in a congenitally infected premature infant. *J AAPOS.* 2014; 18 (1):78-80]
56. Ретинопатия недоношенных, активная фаза. Клинические рекомендации, 2017 (в рубрикаторе Минздрава России №107).
57. Асташева И.Б., Гусева М.Р., Кан И.Г., Ежова Н.Ю., Кузнецова Ю.Д., Тумасян Е.А. Ранняя диагностика некоторых врожденных нейроинфекций при офтальмологическом осмотре у детей первых месяцев жизни. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2020; 120(3):7-12. doi: 10.17116/jnevro20201200317.
58. Асташева И.Б., Гусева М.Р., Ежова Н.Ю., Кан И.Г., Кузнецова Ю.Д., Володин Д.П. Течение отсроченной внутриутробной инфекции у детей

с остаточными проявлениями ретинопатии недоношенных. Вестник офтальмологии. 2020;136(2):143-151. doi:10.17116/oftalma2020136021143

59. Ozen Tunay Z, Derme T, Erginturk Acar D, Beser E. Retinal findings similar to retinopathy of prematurity in a term-infant with congenital cytomegalovirus infection. Eur J Ophthalmol. 2023 Jan;33(1):NP69-NP71.

60. Jin HD, Demmler-Harrison GJ, Coats DK, Paysse EA, Bhatt A, Edmond JC, Yen KG, Steinkuller P, Miller J; Long-term Visual and Ocular Sequelae in Patients With Congenital Cytomegalovirus Infection. Congenital CMV Longitudinal Study Group. Pediatr Infect Dis J. 2017 Sep;36(9):877-882.

61. Петрова Г.В., Шахгильдян В.И., Чистозвонова Е.А., Пугачева Т.А., Туркот Н.В., Егорова М.В., Саутенко О.Ю., Асташева И.Б., Романова О.В., Костычева Н.В., Григорьева Т.Э., Кулагина М.Г. Опыт применения противовирусной терапии врожденной генерализованной цитомегаловирусной инфекции. Детские инфекции. 2016;15(2):61-68.

Приложения к клиническим рекомендациям

Приложение 1. Состав рабочей группы

(в алфавитном порядке)

Асташева Ирина Борисовна - кандидат медицинских наук, доцент кафедры офтальмологии п/ф РНИМУ им Н.И. Пирогова, врач-офтальмолог научно-консультативного педиатрического отделения ФГБУ «НМИЦ акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Балашова Екатерина Николаевна – кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник ОРИТ имени проф. А.Г. Антонова Института неонатологии и педиатрии, доцент кафедры неонатологии, ФГБУ «НМИЦ АГП имени В.И. Кулакова» Минздрава России, член Совета Российского общества неонатологов.

Беляева Ирина Анатольевна - доктор медицинских наук, профессор РАН, профессор кафедры факультетской педиатрии педиатрического факультета ФGAOУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, врач-неонатолог

ГБУЗ "Морозовская ДГКБ ДЗМ", главный научный сотрудник НКЦ№2 ФГБНУ «РНЦХ имени академика Б.В. Петровского».

Вайнштейн Наталья Петровна - кандидат медицинских наук, заведующая инфекционным отделением № 1 для новорожденных ДГКБ № 9 им. Г.Н. Сперанского, доцент кафедры госпитальной педиатрии РГМУ им. Н.И. Пирогова.

Васильев Валерий Викторович - доктор медицинских наук, профессор кафедры инфекционных болезней ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России, руководитель отдела врожденной инфекционной патологии, ведущий научный сотрудник ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России.

Володин Николай Николаевич - доктор медицинских наук, академик РАН, профессор, Президент Ассоциации специалистов в области перинатальной медицины, оказания помощи беременной женщине и плоду, новорожденному и ребенку в возрасте до 3-х лет (АСПМ+), Руководитель отдела педиатрии ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» МЗ РФ.

Иванова Регина Анатольевна - кандидат медицинских наук, доцент кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии ФГБУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, научный сотрудник отдела врожденной инфекционной патологии ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России.

Кешишян Елена Соломоновна - доктор медицинских наук, профессор кафедры инновационной педиатрии и детской хирургии ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, руководитель Центра коррекции развития детей раннего возраста, руководитель научного отдела неонатологии и патологии детей раннего возраста НИКИ педиатрии и детской хирургии имени академика Ю.Е. Вельтищева.

Лобзин Юрий Владимирович - доктор медицинских наук, профессор, директор ФГБУ НИИ детских инфекций ФМБА России, академик РАН.

Маркин Иван Васильевич – врач-инфекционист приемного отделения ФГБУ НИИ детских инфекций ФМБА России.

Мескина Елена Руслановна - доктор медицинских наук, профессор кафедры педиатрии ФУВ ГБУЗ МО МОНИКИ им. М. Ф. Владимирского, заведующая отделением детских инфекций ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М. Ф. Владимирского», главный специалист по детским инфекциям Минздрава Московской области.

Нестеровский Юрий Евгеньевич - кандидат медицинских наук, доцент кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики им. академика Л.О. Бадаляна педиатрического факультета ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России.

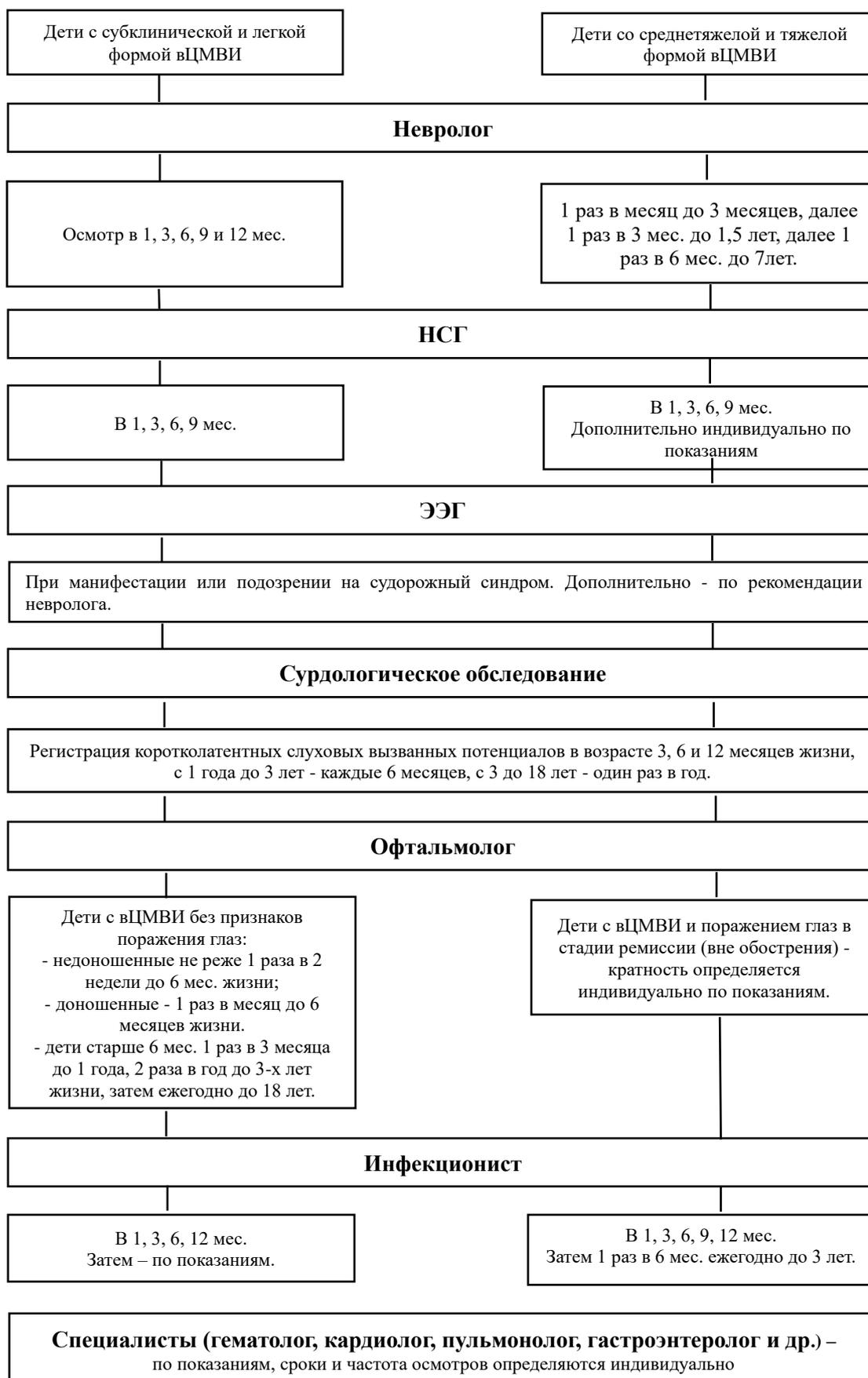
Рогозина Наталья Васильевна - кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник научно-исследовательского отдела врожденных инфекционных заболеваний ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России.

Туфатулин Газиз Шарифович - доктор медицинских наук, доцент кафедры оториноларингологии СЗГМУ им. И.И. Мечникова, советник директора СПб НИИ ЛОР, главный врач СПб ГКУЗ «Детский городской сурдологический центр».

Чубарова Антонина Игоревна - доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной педиатрии имени академика В.А. Таболина РНИМУ им. Н. И. Пирогова, главный врач Детской городской клинической больницы им. Н.Ф. Филатова Департамента здравоохранения города Москвы.

Шахгильдян Василий Иосифович - кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник ФБУН «Центральный НИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора, врач-инфекционист Госпиталя MD-GROUP (Перинатального центра) и Клинического госпиталя «Лапино» Группы компаний «Мать и дитя».

Приложение 2. Схема диспансерного наблюдения детей с вЦМВИ



Приложение 3. Признаки нарушения слуха у детей разного возраста

Дети раннего возраста

- В 6 месяцев ребенок не реагирует на звуки
- После 1 года ребенок не откликается на имя
- В 1,5 года ребенок не произносит ни одного слова
- В 2-2,5 года ребенок не произносит фразу из 2 слов

Дошкольники

• Ребенок произносит слова неправильно, даже если вы его поправляете, занятия с логопедом малоэффективны

- Ограниченный словарь (100-150 слов)
- Не может определить источник звука
- Переспрашивает
- Не понимает смысл сказки или мультфильма
- Просит сделать телевизор громче
- Не отвечает на вопросы, особенно в шуме
- Не реагирует на имя, особенно в шуме
- Предпочитает подойти/прислониться ухом к источнику звука

Школьники

- Низкая успеваемость, особенно по русскому языку и литературе
- Сложно даются иностранные языки
- Не распознает интонацию
- Некорректируемые логопедические проблемы
- Утомляемость после школы, головная боль
- Замкнутость, ребенок избегает общения в шуме
- Высокая громкость в наушниках, на компьютере
- Стремление видеть лицо собеседника
- Стремление слушать определенным ухом

Приложение 4. Поведенческая ориентировочная (безусловно-рефлекторная) аудиометрия

Для оценки состояния слуха у детей до 6 месяцев может применяться поведенческая ориентировочная (безусловно-рефлекторная) аудиометрия. Методика заключается в подаче звуковых сигналов и наблюдении за реакциями ребенка. Можно использовать «гороховый метод». Источником звука при этом служат 3 пластмассовые коробочки, заполненные на 1/3 крупой:

- 1) горохом — источник звука 70–80 дБ;
- 2) гречкой — источник звука 50–60 дБ;
- 3) манкой — источник звука 30–40 дБ.

Коробочки встряхивают на расстоянии 10–15 см от тестируемого уха, чтобы обеспечить определенный уровень звука. При этом важно, чтобы движения руки и коробочки не попадали в поле зрения ребенка. Реакции ребенка на звук проявляются в виде замирания или оживления, изменения частоты сосательных движений, расширению/сужению/движению зрачков. Следует контролировать повторяемость реакции. В зависимости от наличия или отсутствия реакций на тот или иной звук можно предположить имеющееся нарушение слуха. Например, если ребенок реагирует на звук гороха в коробочке, но не реагирует на звуки гречки и манки, то можно предположить нарушение слуха умеренной или среднетяжелой степени.

С помощью данной методики невозможно построить точную аудиограмму ввиду неустойчивости реакций ребенка (которые чаще проявляются на звуки высокой интенсивности), а также потому, что при подаче звуков в свободном звуковом поле реакции отражают состояние лучше слышащего уха. Однако при достаточном опыте исследователя и активном участии родителей безусловно-рефлекторная аудиометрия дает ценную информацию, но не заменяет комплексного аудиологического обследования. При наличии сомнений оптимальной тактикой всегда будет являться направление ребенка на диагностическое исследование слуха к врачу-сурдологу.

Приложение 5. Данные анамнеза матери, позволяющие заподозрить у ребенка субклиническое течение вЦМВИ.

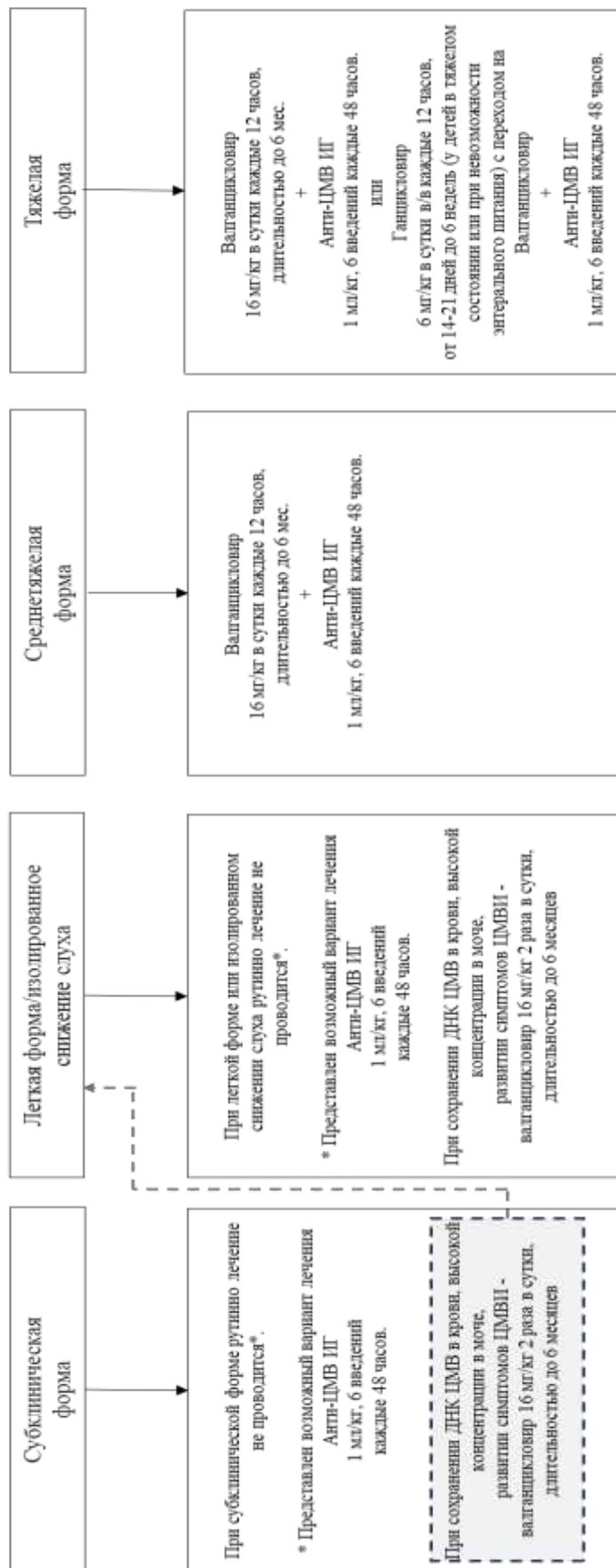
К группам высокого риска развития вЦМВИ относятся женщины в возрасте до 25 лет, имеющие детей в возрасте до 3 лет, посещающих ясли, работающие с детьми возраста до трех лет в организованных коллективах, имеющие клинические проявления, сходные с острой ЦМВИ (лихорадка, лимфаденопатия, миалгии слабовыраженный катаральный синдром, повышение печеночных трансаминаз).

Риск первичной ЦМВИ во время беременности повышен у работников детских садов, которые ухаживали за более, чем 6 детьми и детьми младшего возраста, меняли подгузники 3 и более дней в неделю, не носили перчаток при смене подгузников и работали в детских садах в течение 2 и более лет.

Приложение 6. Лечение антенатальной ЦМВИ у новорожденных

Лечение антенатальной ЦМВИ у новорожденных

Лечение должно начинаться в стационаре



Контроль эффективности: клиническое состояние, наличие ДНК ЦМВ в лейкоцитах крови, плазме крови, концентрации ДНК ЦМВ в моче, мазке со слизистой ротоглотки.

Подготовлено по: Шахматов В.И. «Клинические рекомендации и решения клинических проблем в области диагностики и лечения цитомегаловирусной инфекции беременных и новорожденных». Неонатология. Пособия, знания, обучение 2023 – Т.12. – №1. – С.82-91