Одобрен
Объединенной комиссией
по качеству медицинских услуг
Министерства здравоохранения
Республики Казахстан
от «16» июля 2025 года
Протокол №235

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

ЦИТОМЕГАЛОВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ У ДЕТЕЙ

1. ВВОДНАЯ ЧАСТЬ

1.1 Код(ы) Международной классификации болезней 10 пересмотра (МКБ-10)/ Международной классификации болезней 11 пересмотра (МКБ-11)

	МКБ - 10		**МКБ - 11**
Код	Наименование заболеваний и состояний	Код	Наименование заболеваний и состояний
P 35.1	Врожденная цитомегало-вирусная инфекция	1E30	Цитомегаловирусный гепатит
B 25	Приобретенная цитомега-ловирусная инфекция	1E31	Цитомегаловирусный панкреатит
B 25.0	Врожденная цитомегало-вирусная инфекция + цитомегаловирусная пневмония	1E3Y	Другие уточненные цитомегаловирусные заболевания
B 25.1	Врожденная цитомегало-вирусная инфекция + цитомегаловирусный гепатит	1E3Z	Цитомегаловирусные заболевания неуточненные
B 25.2	Врожденная цитомегало-вирусная инфекция + цитомегаловирусный панкреатит		
B 25.8	Другие формы цитомегало-вирусной инфекции		
B 25.9	Цитомегаловирусная инфек-ция неуточненная		

1.2 Дата разработки/пересмотра протокола: 2013, (пересмотр 2017, 2024 год).

1.3 Сокращения, используемые в протоколе:

АлАТ	аланинаминотрансфераза
АсАТ	аспартатаминотрансфераза
Б/х	биохимический анализ
ВУИ	внутриутробная инфекция
ГВ	гестационный возраст
ГГТП	гамма-глутамилтранспептидаза
ДНК ЦМВ	геном цитомегаловируса

ЖКТ	желудочно-кишечный тракт
ИФА	иммуноферментный анализ
КТ	компьютерная томография
МРТ	магнитно- резонансная томография
ОАЭ	отоакустическая эмиссия
ОАК	общий анализ крови
ОАМ	общий анализ мочи
ОРЗ	острое респираторное заболевание
ПЦР	полимеразноцепная реакция
ПВТ	противовирусная терапия
СОЭ	скорость оседания эритроцитов
ЦМВИ (CMV)	цитомегаловирусная инфекция
ЦНС	центральная нервная система
ЭКГ	электрокардиография
ФЭГДС	фиброэзофагогастродуоденоскопия
IgG	иммуноглобулины класса G
IgM	иммуноглобулины класса M
IQ	тест на уровень интеллекта
SD ГВ	Стандартные величины грудного возраста

1.4 Пользователи протокола: врачи общей практики, детские инфекционисты, педиатры.

1.5 Категория пациентов: дети до 18 лет.

1.6 Шкала уровня доказательности:

A	Высококачественный мета-анализ, систематический обзор РКИ или крупное РКИ с очень низкой вероятностью (++) систематической ошибки результаты.
B	Высококачественный (++) систематический обзор когортных или исследований случай-контроль или высококачественное (++) когортное или исследований случай-контроль с очень низким риском систематической ошибки или РКИ с не высоким (+) риском систематической ошибки.
C	Когортное или исследование случай-контроль или контролируемое исследование без рандомизации с невысоким риском систематической ошибки (+).
D	Описание серии случаев или неконтролируемое исследование, или мнение экспертов.

1.7 Термины и определение [3,6-9,11]:

Цитомегаловирусная инфекция (ЦМВИ) — инфекция, вызываемая возбудителем из группы бетагерпесвирусов, для которого основными клетками-мишенями в организме человека, трансформирующимися при его репликации в цитомегалические, являются моноциты, макрофаги, гранулоциты, эпителиальные и эндотелиальные клетки, фибробласты, гладкомышечные клетки. ЦМВИ характеризуется многообразными проявлениями от бессимптомного до генерализованного (септического) течения с тяжелым поражением ЦНС и других органов.

Врожденная цитомегаловирусная инфекция– инфекционное заболевание, развившееся в результате антенатальной передачи возбудителя от матери к плоду при первичном заражении беременной, реактивации ранее приобретенной инфекции во время беременности или заражении серопозитивной беременной другим штаммом цитомегаловируса. Врожденная ЦМВИ может являться причиной пороков развития плода, анте- или интранатальной гибели плода, тяжелого генерализованного заболевания новорожденного вплоть до летального исхода, а также необратимых инвалидизирующих поражений, таких как нейросенсорная тугоухость, слепота, детский церебральный паралич, задержка нервно-психического развития.

1.8 Классификация заболевания или состояния [3,6-8,15]:

- врожденная ЦМВИ;
- приобретенная ЦМВИ.

Классификация врожденной ЦМВИ, согласно Европейским рекомендациям [4,7, 8]:

- симптоматическая (манифестная):

✓ легкая
✓ среднетяжелая
✓ тяжелая

- бессимптомная;
- осложнения;

Клиническая классификация приобретенной ЦМВИ:

- острая ЦМВИ;
- бессимптомная форма;
- цитомегаловирусный мононуклеоз;
- манифестная форма (цитомегаловирусная болезнь);
- латентная ЦМВИ;
- активная ЦМВИ (реактивация, реинфекция);
- ЦМВ – ассоциированный синдром.

Течение ЦМВИ:

- острое (до3-х мес);
- подострое (3-6 мес);

- затяжное (6-12 мес);
- хроническое (более 12 мес).

1.9 Клиническая картина заболевания или состояния:

При приобретенной форме: дети развивают манифестные формы заболевания реже, чаще заболевание протекает бессимптомно (латентная форма), но иногда наблюдается легкие гриппоподобные заболевания, неясный субфебрилитет. Приобретенная ЦМВИ даже в раннем возрасте протекает чаще в виде субклинической (малосимптомной) формы или в виде бессимптомной сероконверсии. Диагностика этих форм основывается на данных лабораторных исследований

При врожденной форме ЦМВИ:

У недоношенных, ослабленных детей с отягощенным перинатальным анамнезом клиническая манифестация ЦМВИ возможна уже к 3-5 неделе жизни. Наиболее часто при этом отмечается интерстициальная пневмония, возможно развитие затяжной желтухи, гепатоспленомегалии, анемии и других гематологических расстройств.

Характер поражения зависит от сроков инфицирования:

- При инфицировании на ранних сроках (первые 4-6 недель) возможны гибель плода, самопроизвольный выкидыш или формирование системной патологии, сходной с генетическими заболеваниями.
- При инфицировании в первые 3 месяца беременности возможно тератогенное воздействие на плод: проявляется косолапостью, глухотой, деформацией нёба, микроцефалией.
- При инфицировании в более поздние сроки может быть врождённая ЦМВ-инфекция, не сопровождающаяся пороками развития, может проявляться и как генерализованная инфекция, и как поражение отдельных органов с нетяжелыми транзиторными симптомами болезни, например, умеренной гепатомегалией, изолированным снижением количества тромбоцитов или повышенным уровнем АЛаТ. Возможна и клинически бессимптомная ЦМВИ с изолированной нейросенсорной тугоухостью.
- Рождение ребенка с клиническими проявлениями врожденной ЦМВИ указывает на пренатальный характер инфицирования и практически всегда свидетельствует о перенесенной матерью во время беременности первичной ЦМВ- инфекции.

2. МЕТОДЫ, ПОДХОДЫ И ПРОЦЕДУРЫ ДИАГНОСТИКИ [1-9,13]:

2.1 Диагностические критерии у детей:

I. Приобретенная ЦМВИ [3,6,8]:

Жалобы:

- длительная лихорадка, чаще субфебрильная;
- слабость, снижение аппетита;
- повышенная утомляемость, сонливость;
- возможно увеличение и болезненность слюнных желез;
- увеличение лимфоузлов (чаще шейные, подчелюстные);
- кашель;
- возможно желтуха;
- тошнота, рвота;
- боли в животе;

- диарея;
- снижение остроты зрения с дефектами полей зрения;
- неврологические жалобы (головная боль, головокружение, рвота, парестезии, судороги и.т.д.

Анамнез:
- постепенное развитие;
- длительная волнообразная лихорадка неправильного типа;
- артралгии, миалгии;
- частые ОРВИ, бронхиты в том числе и обструктивные;
- переливание крови или плазмы.

Физикальное обследование:

Клинические проявления при приобретенной форме зависят от фазы болезни, формы болезни (локализованная или генерализованная) и поражения конкретно органа или системы: гепатит, энтероколит, энцефалит, множественные мононейропатии, пневмония, кардит, ретинит, дерматиты, васкулиты, интерстициальный пневмонический процесс, тромбоцитоз или тромбоцитопения, лимфомоноцитоз (мононуклеозоподобный синдром), интерстициальный нефрит и т.д.

При манифестной форме чаще возникает мононуклеозоподобный синдром, напоминающий «простуду», но с длительной лихорадкой, увеличением лимфатических узлов, чаще шейной группы, гепатомегалией, иногда с развитием гепатита, в крови отмечается лимфомоноцитоз.

Опорные симптомы (для последующего обследования на ЦМВИ):
- продолжительный субфебрилитет, но может быть и гипертермия;
- увеличение преимущественно лимфоузлов шейной группы;
- увеличение слюнных желез;
- постоянная гиперемия слизистой ротоглотки, с увеличением небных миндалин;
- может быть офтальмопатология;
- увеличение печени и другие проявления гепатита;
- лимфоцитоз, моноцитоз или лимфомоноцитоз;
- ускорение СОЭ неясной этиологии;
- изменения в моче – белок, эпителиальные клетки.

Лабораторные исследования приобретенной формы ЦМВИ [3,6,13]**:**
Основные лабораторные исследования:
ИФА и ПЦР исследования крови, мочи, слюны:
1) Маркеры приобретенной формы ЦМВИ:
Острая фаза ЦМВИ:
- анти ЦМВ IgM -маркёры «свежей», первичной инфекции определяются от начала заболевания до 8– 12 нед после заражения;
- анти ЦМВ IgM и анти ЦМВ IgG низкой авидности (ниже 50%)*;
- ДНК ЦМВ в моче;**
- ДНК ЦМВ в крови.**

Латентная фаза ЦМВИ:
- анти ЦМВ IgM – отрицательные;
- анти ЦМВ IgG (высокой авидности- выше 50%)* – положительные.

Активная фаза ЦМВИ (**реактивация**, т.е. ранее спящей инфекции**)**:
- наличие IgM и высоких титров IgG высокой авидности*;
- ДНК ЦМВ в моче;**
- ДНК ЦМВ в крови;**
- ДНК ЦМВ слюне.**

Активная фаза ЦМВИ (**реинфекция,**т.е. заражение другим серотипом вируса на имеющееся хроническое носительство):
- наличие IgM и высоких титров IgG низкой авидности;
- ДНК ЦМВ в моче;**
- ДНК ЦМВ в крови;**
- ДНК ЦМВ слюне.**

Примечание:
* - исследование авидности: высокая авидность антител предполагает, что инфекция произошла более трех месяцев назад, тогда как низкая авидность предполагает недавнюю инфекцию в течение трех месяцев.
** - при отсутствии количественного измерения вирусной нагрузки, исследование проводится качественным анализом

2) Параклинические исследования:
- ОАК: лимфоцитоз, моноцитоз или лимфомоноцитоз, возможна тромбоцитопения, атипичные мононуклеары, ускорение СОЭ;
- ОАМ: микропротеинурия, микрогематурия, увеличение количества эпителиальных клеток.

Дополнительные лабораторные исследования:
- биохимическое исследование крови (билирубин- повышение уровня как за счет непрямой, так и за счет прямой фракции и АЛаТ) при желтушном синдроме и гепатомегалии;
- коагулограмма: при геморрагическом синдроме;
- анализ ликвора: при подозрении на менингит и энцефалит (лимфоцитарный или смешанный плеоцитоз, повышение уровня белка при энцефалите).

Инструментальные исследования:
Основные инструментальные исследования:
- рентгенография органов грудной клетки (при наличии симптомов пневмонии);
- ЭКГ: признаки миокардита, кардиомиопатии.

Дополнительные инструментальные исследования:
- ФЭГДС, колоноскопия (воспалительные и язвенные поражения слизистой ЖКТ);

- КТ, МРТ (признаки поражения ЦНС);
- КТ грудной клетки;
- офтальмоскопия (на сетчатке по периферии глазного дна очаги белого цвета с геморрагиями по ходу ретинальных сосудов, при прогрессировании инфильтрация с зонами атрофии и очагами кровоизлияний).

II. Врожденная ЦМВИ [1-11,13,15]:

Анамнез матери:

а) акушерская патология при предыдущей и настоящей беременности: преждевременные роды, выкидыши, угроза прерывания беременности, многоводие, маловодие, гестоз, фетоплацентарная недостаточность;

б) экстрагенитальная патология: субфебрилитет, лимфоаденопатия, ОРЗ или мононуклеозоподобный синдром, гепатоспленомегалия

Анамнез врожденной ЦМВИ:

Антенатальное заражение плода реализуется при трансплацентарной передаче от матери к плоду, которая возможна в течение всей беременности.

При интранатальном заражении первые клинические проявления заболевания новорожденного могут манифестировать после 20 суток жизни (вплоть до 6 месяцев). У новорожденных в течение первого месяца жизни возникают инфекционные заболевания в результате в основном семейных контактов, в том числе грудного вскармливания. Экскреция ЦМВ с грудным молоком в течение первых недель после родов бывает низкой, достигает максимума к 4–8 неделям, завершается к 9–12 неделям. Считается, что риск трансмиссии вируса коррелирует с вирусной нагрузкой в молоке, передача максимальна при высокой экскреции. У доношенных детей в результате инфицирования ЦМВ через молоко матери формируется, как правило, субклиническое течение инфекции без остаточных явлений; в клинической картине более вероятно развитие энтероколита и транзиторного холестатического гепатита с минимальным цитолизом. Недоношенные дети (вес <1000 г, срок гестации — < 30 недель) имеют более высокий риск инфицирования с риском развития острой ЦМВИ с полисистемным поражением (**сепсис-подобные** формы) и формированием распространенного эрозивно-язвенного поражения кишечника. Отдаленные исходы ЦМВИ, приобретенных с грудным молоком матери, как правило, благоприятные — без когнитивных нарушений и нейросенсорной тугоухости.

Риск инфицирования плода и лабораторные критерии диагностики различных вариантов течения ЦМВИ в период беременности [6]

Форма инфекции вопериод беременности	**Наличие вирусемии**	**АнтигеныЦМВ**	**Анти-ЦМВ-АТ**	**Риск инфицирования плода**
Латентная	Нет	Не обнаруживаются	IgG	Крайне низкий
Персистирующая	Нет	Обнаруживаются	IgG	До 2%

Реактивированная	Есть	Обнаруживаются	Нарастат IgG, возможно появление IgM	До 8%
Первичная инфекция	Есть	Обнаруживаются	IgM,посте- пенное нарас тание низкоавидных IgG в «парных сыворотках»	До 50%

Физикальное обследование врожденной ЦМВИ:
Возможные клинические симптомы [7,8,15]:

- маловесный к сроку гестации;
- петехии или другие геморрагические проявления типа пурпуры, возникающие сразу после рождения и сохраняющиеся достаточно долго;
- желтуха, которая появляется раньше физиологической и длительно персистирует;
- гепатомегалия и спленомегалия;
- неврологические нарушения (синдром угнетения, вплоть до комы);
- судорожный синдром;
- микроцефалия (окружность головы < -2 SD ГВ);
- сыпь по типу «черничного кекса».

Симптомы по тяжести болезни:
Среди врожденно инфицированных детей у небольшого числа имеются признаки и симптомы заболевания при рождении, и примерно у половины наблюдаются долгосрочные последствия [8].
Бессимптомная форма ЦМВИ когда у младенца не имеются явных аномалий при рождении и они имеют нормальную остроту слуха. Среди бессимптомных младенцев с ЦМВ у небольшого количества из них разовьются долгосрочные последствия. Наиболее частым долгосрочным последствием является потеря слуха [4,8,9].

Легкая форма, когда отдельные признаки (максимально 1 или 2) клинически незначимые или преходящие:

- петехии;
- незначительная гепатомегалия или спленомегалия;
- б/х нарушения – пограничное повышение уровня трансаминаз, или
- коньюгированная гипербилирубинемия;
- гематологические нарушения – незначительная тромбопения, анемия, лейкопения;
- при отсутствии клинико-лабораторных признаков заболевания, сомнительно определяемая виремия.

Среднетяжелая форма – персистирование (т.е. сохраняющиеся изменения более 2 недель) б/х, гематологических признаков или наличие более 2-х «легких» проявлений инфекции.

Тяжелая форма – это клинические и инструментальные проявления поражения ЦНС и/или жизнеугрожающее течение болезни:

- микроцефалия;
- снижение слуха (моно- или билатеральное);
- судороги;
- офтальмопатология (ретинит, хориоретинит и т.д.);

- менингит и/или энцефалит с детекцией ЦМВ в ликворе;
- гепатит и другие полиорганные нарушения;
- изменения ЦНС на УЗИ и КТ (кальцификаты, перивентрикулярные кисты, субэпендимальные псевдокисты, аномалии белого вещества, атрофия коры, гипоплазия мозжечка, мозговая гипоплазия, дисплазия гипокампа, нарушение миграции серого и белого вещества)

Хроническая форма врожденной ЦМВИ: волнообразное течение хронической формы внутриутробной ЦМВИ наблюдается у части, перенесших острую форму заболевания

Осложнения [8]:
- микроцефалия;
- детский церебральный паралич;
- эпилепсия;
- атрофия зрительных нервов, задержка развития зрительных нервов;
- низкий IQ;
- хронические гепатиты с исходом в цирроз печени;
- поражения почек (кистозные дисплазии, нефротический синдром);
- пневмосклероз;
- внутрижелудочковые кровоизлияния;
- поражение внутреннего уха, приводящего к тугоухости: при отсутствии лечения примерно у 50% детей с симптоматической неонатальной цитомегалией и у 10% с бессимптомной формой;
- аномалии прикуса, желтый цвет эмали зубов [10].
- врожденный ЦМВ может часто вызывать вестибулярную дисфункцию, которая может быть серьезной и влиять на моторику, осанку и стабильность ребенка [11].

Лабораторные исследования врожденной ЦМВИ:
Основные лабораторные исследования:
1) ПЦР: исследования проводить исключительно в первые 2-3 недели жизни, т.к. положительные результаты ПЦР исследования после этого срока могут свидетельствовать о интранатальном или постнатальном заражении младенца.

Алгоритм исследования:
- Скриннинг ЦМВИ начинается у новорожденного с ПЦР исследования слюны (что не нужно делать ребенку старше периода новорожденности как скриннинг), при положительном результате (чтобы исключить попадания вируса с молоком матери, проводить исследование через 90 минут после грудного кормления), подтвердить ПЦР исследованием мочи и только после этого следующим этапом детекции является:
- ПЦР количественный* сыворотки крови (обнаружение ДНК ЦМВ), ПЦР крови с высоким содержанием ЦМВ может повлиять на выбор метода визуализации черепа.
- при поражении ЦНС, ПЦР ликвора для обнаружения ДНК вируса.
Примечание: * - при отсутствии количественного определения вирусной нагрузки , разрешается качественный метод

2) Параклинические анализы:

- клинический анализ крови (анемия, тромбопения, лимфоцитоз, моноцитоз);
- ОАМ (наличие белка, увеличение количества эпителиальных клеток и т.д.);
- б/х - АлАТ (повышен уровень), АсАТ (повышен уровень), билирубин с фракциями (может быть как повышение уровня как непрямого так и коньюгированного билирубина), ГГТП, общий белок, альбумин, креатинин, мочевина, глюкоза, электролиты;

Дополнительные лабораторные исследования:

- ИФА обследование у матери для определения Ig M и G с низким индексом авидности, сравнить текущую и дородовую кровь и изучение материнского анамнеза.
- ИФА крови у младенца на Ig M, G является малоинформативным методом, т.к. IgM синтезируется менее чем в 50% и удерживается в организме короткое время, нередко можно получить ложноположительный результат, наличие IgG, могут быть пассивным переносом материнских антител
- по показаниям коагулограмма, ликворограмма.

Инструментальные исследования:

Основные инструментальные исследования:

- УЗИ головного мозга (кальцинаты, перивентрикулярные кисты, дилатация желудочков, субэпендимальные, псевдокисты, герминолитические кисты, аномалии белого вещества, атрофия коры, нарушения миграции, гипоплазия мозжечка, лентикулостриарная васкулопатия);
- офтальмологический осмотр (хориоретинит, кровоизлияние в сетчатку, атрофия зрительного нерва, косоглазие, катаракта).

Дополнительные инструментальные исследования:

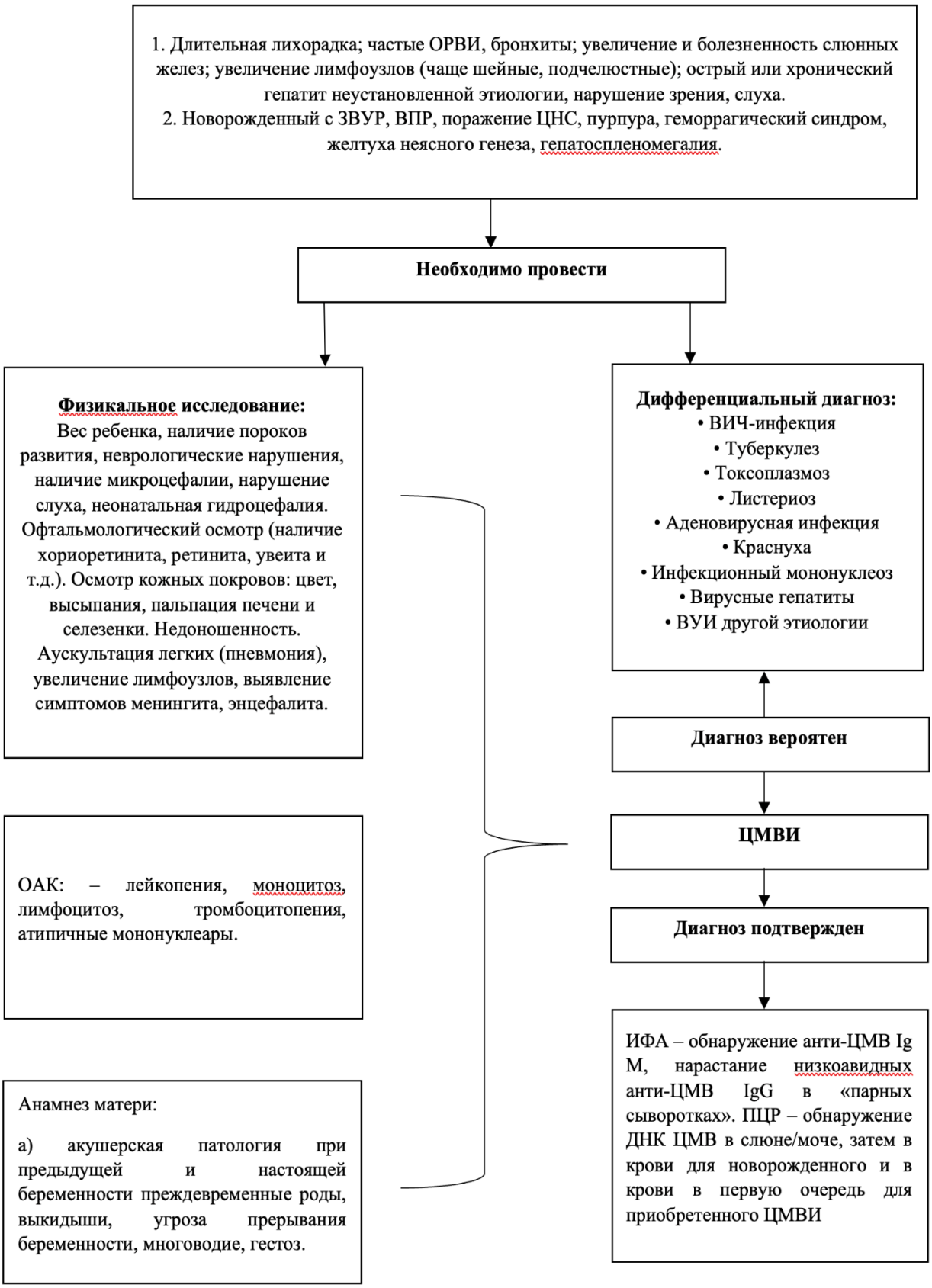
- КТ, МРТ головного мозга после УЗИ исследования;
- верификация различных органопатологий: рентгенография органов грудной клетки, УЗИ брюшной полости, почек, ЭХО-КГ, ЭКГ, ОАЭ, КТ и МРТ различных органов и др.

Показания для консультации профильных специалистов:

- кардиолога – при наличии ВПС;
- нейрохирурга – при пороках развития ЦНС;
- невропатолога для оценки неврологического развития;
- гематолога при выраженных гематологических изменениях и геморрагическом синдроме;
- окулиста – для исследования глазного дна и структур;
- отоларинголога – для исследования центрального слуха.

.2 Диагностический алгоритм:

2) Диагностический алгоритм [1-7, 9-12, 13]:



2.3 Дифференциальный диагноз и обоснование дополнительных исследований [1-6,7,11,15]:

Диагноз	Обоснование для дифференциальной диагностики	Обследования	Критерии исключения диагноза
ВИЧ-инфекция	Лихорадка, полиаденопатия, сыпь, гепатолиенальный синдром	ИФАПЦР	Увеличиваются отдельные лимфатические узлы разных групп, безболезненные, тонзиллит не характерен, язвенные поражения слизистых полости рта и половых органов, проявления оппортунистических инфекций (кандидоз). Положительный анализ на ВИЧ методами ИФА и ПЦР.
Вирусные гепатиты	Гепатоспленомегалия, желтуха.	• Биохимический анализ крови на билирубин и АлАт; • ИФА – HBsAg и анти-HCV антитела; • ПЦР- ДНК HBV и РНК HCV	Длительная лихорадка не характерна. Положительные результаты анализа крови: ИФА – HBsAg и анти-HCVантитела; ПЦР- ДНК HBV и РНК HCV. Повышение билирубина за счет прямой фракции и АлАТ.
Туберкулез	Длительная лихорадка и кашель.	Рентгенография легких	Хронический кашель (> 30 дней); Плохое развитие/отставание в весе или потеря веса; Положительная реакция Манту; Контакт с больным туберкулезом в анамнезе (знают не всегда); Рентгенологические признаки: первичные комплекс или милиарный туберкулез; Обнаружение микобактерий туберкулеза при исследовании мокроты у детей более старшего возраста.
Токсоплазмоз	Энцефалит, лимфоаденопатия, гепатомегалия, желтуха, экзантема.	ИФА -определение IgMи IgG к T.gondii; ПЦР - определение ДНК T.gondii	хориоретинит, кальцификаты в головном мозге, висцеральные поражения. Положительные результаты: ИФА - IgM и IgG к T.gondii; ПЦР - ДНК T.gondii.
Листериоз	Наличие лихорадки, гепатомегалии, повышения уровня трансаминаз,	ИФА, бактериологический анализ кала, мочи	Продолжительная лихорадка, умеренно выраженная гипербилирубинемия, в ОАК нередко лейкоцитоз, нейтрофилез, значительно ускоренное СОЭ, поражение

	иногда уровня билирубина.		других систем и органов. Септический процесс у новорожденных Положительные результаты ИФА - IgM к листерии ивыделение культуры листерии.
Аденовирусная инфекция	Лихорадка, полиаденопатия, увеличение селезенки ипечени, фарингит, тонзиллит.	Обнаружение вируса в мазках-отпечатках со слизистой носа методом иммунофлюоресцентног о анализа.	Лимфатические узлы увеличены умеренно, единичные, безболезненные; ринорея, продуктивный кашель. Часто конъюнктивит,тонзиллит, фарингит и диарея.
Краснуха	Увеличение затылочных лимфоузлов, экзантема.	ИФА- определение IgM к вирусу краснухи.	Кратковременность симптомов, поражаются толькозатылочные и заднешейные лимфоузлы. Обнаружение специфических антител - IgM к вирусу краснухи.
Инфекционны й мононуклеоз	Лимфоаденопатия, ангина, гепатолиенальный синдром, лихорадка.	ИФА- определение IgM VCA к ВЭБ.	Преобладает системное увеличение лимфоузлов. Обнаружение специфических антител- IgM VCA к ВЭБ.
Внутриутробны е инфекции: герпетическая инфекция, токсоплазмоз, сифилис	Поражение ЦНС, желтуха, пурпура, геморрагический синдром	ПЦР мочи и крови на простой герпес, токсоплазмы. ИФА на антитела к простому герпесу, токсоплазме. Серологические реакции для выявления атител к бледной трепонеме	Обнаружение специфических антител и ДНК простого герпеса, токсоплазмы в моче и крови
Гемолитическая болезнь новорожденного	Желтуха, гепатоспленомегалия, анемия	Определение группы крови резус фактора у матери и ребенка, ОАК , определение уровня общего билирубина и фракций	Анамнез беременности матери, раннее появление желтухи и анемии, групповой или резус конфликт, тяжелая анемия, повышение уровня билирубина за счет непрямой фракции

3. ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ НА АМБУЛАТОРНОМ УРОВНЕ [3-10,11-13,14,15]:

Лечение ЦМВИ складывается из противовирусной и патогенетической терапии. Показанием к проведению ПВТ ЦМВИ является поражение внутренних органов и лабораторные маркеры активной репликации вируса (виремия, ДНК-емия, антигенемия).

Даже при бессимптомной форме врожденной инфекции симптомы поражения органов, в первую очередь ЦНС могут проявиться только к 6-ти годам Эти данные свидетельствуют о том, что лечению противовирусными препаратами подлежат не только доношенные, но и недоношенные , так и дети с бессимптомной, а также легкой формой врожденной инфекции

3.1 Немедикаментозное лечение:

Немедикаментозное лечение включает диету согласно возрасту и соответствующий уход.

Грудное вскармливание предпочтительно, кроме случаев выделения вируса с молоком (зависит от вирусной нагрузки) может быть потенциально опасно в первые 2 недели жизни для недоношенных младенцев сроком гестации менее 32 недель и менее 1000,0 г. веса. Для них необходимо пастеризовать молоко при 60˚в течение 1-3-х минут.

3.2 Медикаментозное лечение:

Противовирусная терапия на амбулаторном уровне представлена оральным валганцикловиром, который в настоящее время является препаратом выбора*.

Продолжительность лечения от 6 недель до 6 – 12 месяцев.

Младенцы, получающие ПВТ от ЦМВИ, требуют регулярного мониторинга вследствие их потенциальной токсичности. Использование ганцикловира (GCV) и реже валганцикловира связано с угнетением функции костного мозга, такие как: нейтропения, анемия, тромбоцитопения и реже повышение активности печеночных ферментов, мочевины и креатинина. Редко встречаются: изменения настроения, спутанность сознания, сыпь, усталость, тремор, боль в животе, диарея и рвота.

Токсичность чаще всего наблюдается через 6 недель. Это может потребовать прерывания лечения и редко введения гранулоцитколониестимулирующего фактора (G-CSF).

Перечень основных лекарственных средств (имеющих 100% вероятность применения):

Фармакологическая группа	МНН ЛС	Способ применения	УД
Противовирусный препарат	Валганцикловир	Оральный прием. По 16мг/кг (разовая доза) х 2 раза в сутки, продолжительность от 6 недель до 6 – 12 месяцев	В

Примечание:* - в инструкции препарат **противопоказан до 18 лет**, назначение его начиная с периода новорожденности согласно международного Консенсуса ученых

(документ 03/09/2021) и по жизненным показаниям [12].

3.3 Хирургическое вмешательство: нет.

4 Показания для госпитализации:

4.1 Показания для плановой госпитализаций:

- тканеинвазивные поражения, требующие внутривенного введения ПВТ;
- введение специфического иммуноглобулина;
- неэффективность орального введения ПВТ

4.2 Показания для экстренной госпитализаций:

- тяжелые формы ЦМВИ с поражением органов и систем, с нарушением их функций.

5. Тактика лечения в стационарных условиях [3-10,11-13,15-20]:

5.1 Немедикаментозное лечение:

Немедикаментозное лечение включает диету согласно возрасту и соответствующий уход.

Грудное вскармливание предпочтительно, кроме случаев выделения вируса с молоком (зависит от вирусной нагрузки) может быть потенциально опасно в первые 2 недели жизни для недоношенных младенцев сроком гестации менее 32 недель и менее 1000,0 г. веса. Для них необходимо пастеризовать молоко при 60˚в течение 1-3-х минут.

5.2 Медикаментозное лечение:

Противовирусная терапия на стационарном уровне представлена Ганцикловиром*. При тяжелых тканеинвазивных синдромах (манифестная, симптоматическая форма), особенно при поражении ЦНС, предпочтительнее начинать с внутривенного введения Ганцикловира. Лечение в полных дозах должно продолжаться до разрешения симптомов и до уменьшения или исчезновения антигенемии крови (или ДНКемии) или лечение ступенчатое, т.е. переход на оральный валганцикловир. Рекомендуемая общая продолжительность введения ганцикловира не более 6 недель.

Лечение ганцикловиром целесообразно сочетать с введением специфических противоцитомегаловирусных иммуноглобулинов, а также «легкая форма» заболевания у пациентов с ослабленным иммунитетом лечится специфическим иммуноглобулином (1 мл/кг капельно каждые 48 часов) – всего 3-6 введений [3,8,13, 15-22].

Младенцы, получающие ПВТ от ЦМВИ, требуют регулярного мониторинга вследствие их потенциальной токсичности. Использование ганцикловира (GCV) и реже валганцикловира связано с угнетением функции костного мозга, такие как: нейтропения, анемия, тромбоцитопения и реже повышение активности печеночных ферментов, мочевины и креатинина. Редко встречаются: изменения настроения, спутанность сознания, сыпь, усталость, тремор, боль в животе, диарея и рвота.

Токсичность чаще всего наблюдается через 6 недель. Это может потребовать прерывания лечения и редко введения гранулоцитколониестимулирующего фактора (G-CSF).

* Примечание: в инструкции препарат **противопоказан до 18 лет,** назначение его начиная с периода новорожденности согласно международного Консенсуса ученых

(Документ 03/09/2021) и по жизненным показаниям.

Перечень основных лекарственных средств (имеющих 100% вероятность применения):

Фармакологическая группа	МНН ЛС	Способ применения	УД
Противовирусный препарат	Ганцикловир	Вводится в/в по 6 мг/кг/раз. доза х 2 раза в сутки, от 14 дней до 6 недель	В

Перечень дополнительных лекарственных средств (имеющих менее 100% вероятности применения):

Фармакологическая группа	МНН ЛС	Способ применения	УД
Иммуноглобулины, нормальные человеческие	Иммуноглобулин человека против цитомегаловируса	В/в капельно через дозатор по 1 мл/кг массы тела, с интервалом 48 часов, от 3 до 6 введений и более	В

Алгоритм лечения:



5.3 Хирургическое лечение: нет.

5.4 Дальнейшее ведение [1-3,5,7,8,11,12]**:**

Достижение отрицательных результатов ПЦР в крови, слюне, моче не является непосредственной целью терапии в остром периоде клинической формы, но снижение вирусной нагрузки в динамике необходимо достичь. Конечный результат лечения - это получение отрицательного ПЦР при исследовании крови.

Решение о прекращении этиотропной терапии или ее пролонгировании принимается по результатам клинико-лабораторной и инструментальной оценки динамики заболевания (по решению врачебного консилиума). Если после отмены этиотропной терапии наблюдается рецидив заболевания, она возобновляется.

Необходим тщательный мониторинг побочных эффектов в процессе лечения ПВТ, включая нейтропению, анемию, тромбоцитопению, нефропатию, гепатит:

✓ ОАК, ОАМ, биохимический анализ крови (еженедельно в течение 6 недель, затем через 8 недель ежемесячно).

✓ Если количество нейтрофилов падает ниже $0{,}2\times10^9$/л; прекращать до тех пор, пока счет не станет больше, чем $0{,}5\times10^9$/л. Если количество нейтрофилов падает до 0,2–0,5 х 10^9/л, проверяйте еженедельно и отмена препарата, если оно сохраняется.

✓ Если количество тромбоцитов падает ниже 50×10^9/л, остановите прием до тех пор, пока количество тромбоцитов не станет больше 50×10^9/л.

✓ Изменения в почечной функции с повышением уровня креатинина следует переход на прием один раз в сутки.

✓ Вирусная нагрузка ЦМВ в крови – еженедельно в течение первых 2 недель (при положительном эффекте лечения, динамическое снижение вирусной нагрузки) затем в конце лечения. Лечение прошло с положительным эффектом, если ПЦР крови для выявления цитомегаловируса покажет отсутствие вируса.

Долгосрочный мониторинг:

- Офтальмологическое обследование:

Младенцы с симптоматическим ЦМВ должны проходить регулярные офтальмологические осмотры в течение первого года жизни (каждые 3-6 месяцев в зависимости от тяжести заболевания ЦМВ и предшествующих данных), а затем ежегодно (до 5 лет). Младенцы с бессимптомным течением заболевания должны пройти начальное обследование глаз, а затем, если нормальная и вирусная нагрузка низкая/неопределяемая, дальнейшие обследования не требуются.

- Аудиологическое тестирование следует проводить каждые 6 месяцев в течение первых 3 лет жизни, а затем ежегодно до достижения 5-летнего возраста.

Медицинский отвод от профилактических прививок на время терапии ПВТ и месяц после ее завершения при отсутствии вируса в крови (ПЦР – отрицательный) и желательно в моче. В ИФА наличие Ig G, после перенесенной острой инфекции, как иммунологическая память сохраняется на всю жизнь и не является противопоказанием для проведения профилактических прививок.

5.5 Индикаторы эффективности лечения и безопасности методов диагностики и лечения [3,5,6,8]:

- регресс или отсутствие клинической симптоматики;
- нормализация или положительная динамика в показателях лабораторного исследования;
- уменьшение вирусной нагрузки в динамике, далее в конце лечения отсутствие вируса в крови и незначительное количество в моче (не более 2-3-х значных чисел), может быть длительное выделение вируса (до 5-ти летнего возраста), что не является показанием для лечения.

6. ОРГАНИЗАЦИОННЫЕ АСПЕКТЫ клинического ПРОТОКОЛА:

6.1 Список разработчиков протокола:

1) Куттыкужанова Галия Габдуллаевна – доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры детских инфекционных болезней НАО «Казахский национальный медицинский университет имени С.Д.Асфендиярова».
2) Эфендиев Имдат Муса оглы – кандидат медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой детских инфекционных болезней и фтизиатрии НАО «Медицинский университет Семей».
3) Жумагалиева Галина Даутовна – кандидат медицинских наук, доцент, кафедры детских инфекционных болезней НАО «Медицинский университет Астана».
4) Алшинбаева Гульшарбат Канагатовна – кандидат медицинских наук, ассоциированный профессор кафедры детских инфекционных болезней НАО «Карагандинский медицинский университет».
5) Умешева Кумискуль Абдуллаевна – кандидат медицинских наук, ассоциированный профессор кафедры детских инфекционных болезней НАО «Казахский национальный медицинский университет имени С.Д.Асфендиярова».
6) Турдалина Баян Рысбековна – PhD, доцент кафедры детских инфекционных болезней НАО «Медицинский университет Астана».
7) Алтынбекова Алена Васильевна – MD, ассистент кафедры детских инфекционных болезней НАО «Медицинский университет Астана».
8) Сулейменова Ерке – магистр медицины, ассистент кафедры клинической фармакологии НАО «Медицинский университет Астана».

6.2 Конфликт интересов: отсутствует.

6.3 Рецензенты:

1) Баешева Динагуль Аяпбековна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой детских инфекционных болезней НАО «Медицинский университет Астана», главный внештатный детский инфекционист Министерства здравоохранения Республики Казахстан.
2) Джолбунова Зуура Керимбековна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой детских инфекционных болезней «Кыргызская государственная медицинская академия им. И.К. Ахунбаева».

6.4 Указание условий пересмотра протокола: пересмотр не реже 1 раза в 5 лет и не чаще 1 раза в 3 года при наличии новых методов диагностики и лечения с уровнем доказательности.

6.5 Список использованной литературы:

1) Lazzarotto T. et al. Congenital Cytomegalovirus Infection: A Narrative Review of the Issues in Screening and Management From a Panel of European Experts // Front. Pediatr. 2020. Vol. 8.
2) Davis N.L., King C.C., Kourtis A.P. Cytomegalovirus infection in pregnancy // Birth Defects Res. 2017. Vol. 109, № 5. P. 336–346.
3) Извекова И.Я., Михайленко М.А., Краснова Е.И.
4) Цитомегаловирусная инфекция в практике врача: современный алгоритм диагностики и лечения /Ж.Лечащий врач. 2018-04-10

5) Congenital Cytomegalovirus Infection: Update on Diagnosis and Treatment Giulia Chiopris 1, Piero Veronese 1, Francesca Cusenza 1, Michela Procaccianti 1, Serafina Perrone 2, Valeria Daccò 3, Carla Colombo 3 and Susanna Esposito 1. Microorganisms 2020, 8, 1516; doi:10.3390/microorganisms 8101516
6) Rawlinson W.D., Boppana S.B., Fowler K.B., Kimberlin D.W. et al. Congenital cytomegalovirus infection in pregnancy and the neonate: consensus recommendations for prevention, diagnosis, and therapy // Lancet Infect Dis. 2017. http://dx.doi.org/10.1016/S1473–3099 (17)30143–3.
7) Schleiss M.R. Congenital Cytomegalovirus Infection: Improved Understanding of Maternal Immune Responses That Reduce the Risk of Transplacental Transmission // Clinical Infectious Diseases. 2017, vol. 65, Issue 10, p. 1666–1669. https://doi.org/10.1093/cid/cix626.].
8) Luck S. Congenital Cytomegalovirus: A European Expert Consensus Statement on Diagnosis and Management./ Luck S., Wieringa J., Blázquez-Gamero D., Henneke P., Schuster K., Butler K., Capretti M., Cilleruelo M., et al.// Pediatr Infect Dis J. 2017 Dec; 36(12):1205-1213. doi: 10.1097/INF.0000000000001763
9) Клинические рекомендации. Врожденная цитомегаловирусная инфекция. Разработчик клинической рекомендации: профессиональные ассоциации. Общественная организация «Российская ассоциация специалистов перинатальной медицины» (РАСПМ). Общероссийская общественная организация содействия развитию неонатологии «Российское общество неонатологов» (РОН). Российское общество акушеров-гинекологов (РОАГ). (пересмотр 2021 г.)
10) Manicklal S, Emery VC, Lazzarotto T, Boppana SB, Gupta RK. The “silent” global burden of congenital cytomegalovirus. Clin Microbiol Rev 2013; 26: 86–102.
11) Goderis J., De Leenheer E., Smets K., Van Hoecke H., Keymeulen A., Dhooge I. Hearing loss and congenital CMV infection: a systematic review. Pediatrics 2014; 134: (5): 972-982. DOI: 10.1542/peds.2014–1173.
12) East of England cCMV guideline 2017
13) Treatment Guideline for Infants with Congenital CMV Disease (cCMV) Document - Руководство по лечению младенцев с врожденной ЦМВ-заболеванием (ЦМВ) Документ 03/09/2021. Специалисты по менеджменту Детской больницы Квинсленда (QCH)
14) Рогозина Н.В., Васильев В.В., Гринева А.А. [и др.]. Анте- и постнатальная диагностика и комплексное лечение врожденной цитомегаловирусной инфекции // Российский Вестник Перинатологии И Педиатрии. 2019. Vol. 64, № 4. P. 320.
15) Руженцова Т.А. и др. Эффективность и безопасность применения препаратов на основе интерферона альфа-2bc витаминами С и Е для лечения и профилактики врожденной пневмонии. Медицинский алфавит. 2020;(18):61-66
16) Neonatology questions and controversies – Infection Disease, Immunology and Pharmacology. William Benitz, James L. Wynn, P.Brian Smith, Richard A. – 2023
17) Shahgildian V.I. Clinical guidelines and real clinical practice in the diagnosis and treatment of cytomegalovirus infection in pregnant women and newborns // Neonatology: news, opinions, training. 2023. Т. 11, № 1. С. 83-91. DOI: https://doi.org/10.33029/2308-2402-2023-11-1-83-91
18) CMV hyperimmune globulin as salvage therapy for recurrent or refractory CMV infection in children undergoing hematopoietic stem cell transplantation. Panesso et al. Front. Pediatr. 11:1197828. doi: 10.3389/fped.2023.1197828

19) Тактика ведения беременных с врожденными цитомегаловирусной и парвововирусной инфекциями. А.А.Гринева1, В.В.Васильев1,2, Н.В.Рогозина1,3. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии, 2021, том 20, №4, с. 165–169.
20) Клинические рекомендации.
21) Врожденная цитомегаловирусная инфекция (клинические рекомендации)
22) Балашова Е.Н. с соавт. /Неонатология: новости, мнения, обучение. Том 11, № 4, 2023.
23) Катамнез детей с врожденой цитомегаловирусной инфекцией в зависимости от этиотропной терапии на первом году жизни. В. В. Васильев1,2 , Н. В. Рогозина1, И. В. Маркин1, Р. А. Иванова1,3, А. А. Гринева4 /Медицина экстремальных ситуаций | 3, 25, 2023 | MES.FMBA.PRESS
24) Efficacy of Cytomegalovirus Specific Immunoglobulins to Reduce CMV Reactivation in Pediatric Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipients. Claire Geurten, MD,* Rosanna Ghinai, MD, Haydn Munford, PhD, and Sarah Lawson, MD. (J Pediatr Hematol Oncol 2022;00:000–000)
25) https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fped.2023.1197828/full