

СОГЛАСОВАНО:

ГЛАВНЫЙ ВНЕШТАТНЫЙ СПЕЦИАЛИСТ
МИНЗДРАВА РОССИИ ПО ИНФЕКЦИОННЫМ
БОЛЕЗНЯМ У ДЕТЕЙ
АКАДЕМИК РАН, ПРОФЕССОР

Ю.В.ЛОБЗИН

2015

УТВЕРЖДАЮ:

ПРЕДСЕДАТЕЛЬ ПРАВЛЕНИЯ
МЕЖДУНАРОДНОЙ ОБЩЕСТВЕННОЙ
ОРГАНИЗАЦИИ «ЕВРО-АЗИАТСКОЕ ОБЩЕСТВО
ПО ИНФЕКЦИОННЫМ БОЛЕЗНЯМ» И
МЕЖРЕГИОНАЛЬНОЙ ОБЩЕСТВЕННОЙ
ОРГАНИЗАЦИИ «АССОЦИАЦИЯ ВРАЧЕЙ-
ИНФЕКЦИОНИСТОВ САНКТ-ПЕТЕРБУРГА И
ЛЕНИНГРАДСКОЙ ОБЛАСТИ»

Ю.В. ЛОБЗИН

2015

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ (ПРОТОКОЛ ЛЕЧЕНИЯ) ОКАЗАНИЯ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ ДЕТЯМ БОЛЬНЫМ ЦИТОМЕГАЛОВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ

Организации-разработчики:

ФГБУ НИИДИ ФМБА РОССИИ,

Общественная организация «Евроазиатское общество по инфекционным болезням»,

Общественная организация «Ассоциация врачей инфекционистов Санкт-Петербурга и
Ленинградской области» (АВИСПО)

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ (ПРОТОКОЛ ЛЕЧЕНИЯ) ОКАЗАНИЯ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ ДЕТЯМ, БОЛЬНЫМ ЦИТОМЕГАЛОВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ

Предисловие

Разработан:	ФГБУ НИИДИ ФМБА России
Внесен:	ФГБУ НИИДИ ФМБА России
Принят и введен в действие:	Утверждено на заседании Профильной комиссии 9 октября 2015г.
Введен впервые:	2015г.

Код протокола

91500.	11.	P35.1 B25.0 B25.1 B25.8 B25.9 B27.1	01	-	2015	

91500.	Код отрасли здравоохранения по ОКОНХ
11	Группа нормативных документов в системе стандартизации в отрасли, согласно «Основным положениям стандартизации здравоохранения»
P35.1 B25.0 B25.1 B25.2 B25.8 B25.9 B27.1	Код класса протокола для нозологических форм (синдромов) принимает значение от A00.0 до Z99.9 (соответственно четырехзначной рубрикации МКБ-10), а для клинических ситуаций — в порядке их классифицирования
01	Порядковый номер варианта протокола принимает значение от 01 до 99
2015	Год утверждения протокола принимает значения 20XX

Кодирование вновь создающихся протоколов происходит таким образом, что внесение дополнений не требует изменения кодов уже существующих протоколов ведения больных. Порядковое значение этих кодов достаточно для проведения разработки и добавления новых протоколов и пересмотра существующих.

Содержание

1. Область применения
2. Нормативные ссылки
3. Термины, определения и сокращения
4. Общие положения
 - 4.1. Определения и понятия
 - 4.2. Этиология и патогенез
 - 4.3. Клиническая картина и классификация
 - 4.4. Общие подходы к диагностике
 - 4.5. Клиническая дифференциальная диагностика характера проявлений заболевания
 - 4.6. Эпидемиологическая диагностика
 - 4.7. Лабораторная диагностика
 - 4.8. Инструментальная диагностика
 - 4.9. Специальная диагностика
 - 4.10. Обоснование и формулировка диагноза
 - 4.11. Лечение
 - 4.12. Реабилитация
 - 4.13. Диспансерное наблюдение
 - 4.14. Общие подходы к профилактике
 - 4.15. Организация оказания медицинской помощи больным
5. Библиография

Введение

Клинические рекомендации (протокол лечения) оказания медицинской помощи детям (Протокол) больным цитомегаловирусной инфекцией разработан:

Фамилии, имена, отчества разработчиков	Место работы с указанием занимаемой должности, ученой степени и звания	Адрес места работы с указанием почтового индекса	Рабочий телефон с указанием кода города
Левина Анастасия Сергеевна	ФГБУ НИИДИ ФМБА России. Старший научный сотрудник, к.м.н.	197022, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 9	8-812-2342987
Бабаченко Ирина Владимировна	ФГБУ НИИДИ ФМБА России. Ведущий научный сотрудник, руководитель отдела респираторных (капельных) инфекций, доктор медицинских наук	Санкт-Петербург Ул. Профессора Попова, д. 9 197022	8(812)234-29-87

1. Область применения

Клинические рекомендации (протокол лечения) оказания медицинской помощи детям, (Протокол) больным инфекцией, вызванной цитомегаловирусом вирусом предназначен для применения в медицинских организациях Российской Федерации.

2. Нормативные ссылки

В Протоколе использованы ссылки на следующие документы:

Федеральный закон от 21 ноября 2011 г. № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» (Собрание законодательства Российской Федерации, 2011, № 48, ст. 6724);

Федеральный закон Российской Федерации от 29 ноября 2010 г. N 326-ФЗ "Об обязательном медицинском страховании в Российской Федерации»;

Приказ Минздравсоцразвития России от 5 мая 2012г. №521н “Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи детям с инфекционными заболеваниями”, зарегистрирован в Минюсте РФ 10 июля 2012г., регистрационный №24867;

Приказ Минздравсоцразвития России №1664н от 27 декабря 2011 г. «Об утверждении номенклатуры медицинских услуг», зарегистрирован в Минюсте 24 января 2012, регистрационный № 23010;

Приказ Минздравсоцразвития России от 23 июля 2010 г. № 541н «Об утверждении Единого квалификационного справочника должностей руководителей, специалистов и служащих, раздел «Квалификационные характеристики должностей работников в сфере здравоохранения», зарегистрирован в Минюсте РФ 25 августа 2010 г., регистрационный №18247;

Приказ Минздрава России от 29 декабря 2012 г. № 1629н «Об утверждении перечня видов высокотехнологичной медицинской помощи»;

Приказ Минздрава России от 24.12.2012 № 1416н "Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи детям при цитомегаловирусной болезни тяжелой степени тяжести" (Зарегистрировано в Минюсте России 26.02.2013 № 27327).

Приказ Минздрава России от 24.12.2012 № 1373н "Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи детям при цитомегаловирусной болезни средней степени тяжести" (Зарегистрировано в Минюсте России 15.03.2013 № 27714).

Приказ Минздрава России от 29.12.2012 г. N 1658н "Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи детям при пневмонии средней степени тяжести».

Приказ Минздрава России от 09.12.2012 г. № 741н «Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи при пневмонии тяжелой степени тяжести с осложнениями»

Приказ Минздрава России от от 13.11.2007 г. N 699 «Об утверждении стандарта медицинской помощи больным с острым панкреатитом (при оказании специализированной помощи)»

Профилактика заражения ВИЧ. Методические рекомендации. – М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2014.

3. Термины, определения и сокращения

В документе применяются термины в интерпретации, делающей их однозначными для восприятия медицинскими работниками. Для целей настоящего нормативного документа используются следующие термины, определения и сокращения:

Клинические рекомендации (протокол лечения) оказания медицинской помощи детям (Протокол)	Нормативный документ системы стандартизации в здравоохранении, определяющий требования к выполнению медицинской помощи больному при определенном заболевании, с определенным синдромом или при определенной клинической ситуации.
Модель пациента	Сконструированное описание объекта (заболевание, синдром, клиническая ситуация), регламентирующее совокупность клинических или ситуационных характеристик, выполненное на основе оптимизации выбора переменных (осложнение, фаза, стадия заболевания) с учетом наибольшего их влияния на исход и значимых причинно-следственных связей, определяющее возможность и необходимость описания технологии оказания медицинской помощи.
Нозологическая форма	Совокупность клинических, лабораторных и инструментальных диагностических признаков, позволяющих идентифицировать заболевание (отравление, травму, физиологическое состояние) и отнести его к группе состояний с общей этиологией и патогенезом, клиническими проявлениями, общими подходами к лечению и коррекции состояния.
Заболевание	Возникающее в связи с воздействием патогенных факторов нарушение деятельности организма, работоспособности, способности адаптироваться к изменяющимся условиям внешней и внутренней среды при одновременном изменении защитно-компенсаторных и защитно-приспособительных реакций и механизмов организма;
Основное заболевание	Заболевание, которое само по себе или в связи с осложнениями вызывает первоочередную необходимость оказания медицинской помощи в связи с наибольшей угрозой работоспособности, жизни и здоровью, либо приводит к инвалидности, либо становится причиной смерти.
Сопутствующее заболевание	Заболевание, которое не имеет причинно-следственной связи с

	основным заболеванием, уступает ему в степени необходимости оказания медицинской помощи, влияния на работоспособность, опасности для жизни и здоровья и не является причиной смерти.
Тяжесть заболевания или состояния	Критерий, определяющий степень поражения органов и (или) систем организма человека либо нарушения их функций, обусловленные заболеванием или состоянием либо их осложнением.
Исходы заболеваний	Медицинские и биологические последствия заболевания.
Последствия (результаты)	Исходы заболеваний, социальные, экономические результаты применения медицинских технологий.
Осложнение заболевания	Присоединение к заболеванию синдрома нарушения физиологического процесса; - нарушение целостности органа или его стенки; - кровотечение; - развившаяся острая или хроническая недостаточность функции органа или системы органов.
Состояние	Изменения организма, возникающие в связи с воздействием патогенных и (или) физиологических факторов и требующие оказания медицинской помощи.
Клиническая ситуация	Случай, требующий регламентации медицинской помощи вне зависимости от заболевания или синдрома.
Синдром	Состояние, развивающееся как следствие заболевания и определяющееся совокупностью клинических, лабораторных, инструментальных диагностических признаков, позволяющих идентифицировать его и отнести к группе состояний с различной этиологией, но общим патогенезом, клиническими проявлениями, общими подходами к лечению, зависящих, вместе с тем, и от заболеваний, лежащих в основе синдрома.
Симптом	Любой признак болезни, доступный для определения независимо от метода, который для этого применялся
Пациент	Физическое лицо, которому оказывается медицинская помощь или которое обратилось за оказанием медицинской помощи независимо от наличия у него заболевания и от его состояния.
Медицинское вмешательство	Выполняемые медицинским работником по отношению к пациенту, затрагивающие физическое или психическое состояние человека и имеющие профилактическую, исследовательскую, диагностическую, лечебную, реабилитационную направленность, виды медицинских обследований и (или) медицинских манипуляций, а также искусственное прерывание беременности;
Медицинская услуга	Медицинское вмешательство или комплекс медицинских вмешательств, направленных на профилактику, диагностику и

	лечение заболеваний, медицинскую реабилитацию и имеющих самостоятельное законченное значение;
Качество медицинской помощи	Совокупность характеристик, отражающих своевременность оказания медицинской помощи, правильность выбора методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации при оказании медицинской помощи, степень достижения запланированного результата.
Физиологический процесс	Взаимосвязанная совокупная деятельность различных клеток, тканей, органов или систем органов (совокупность функций), направленная на удовлетворение жизненно важной потребности всего организма.
Функция органа, ткани, клетки или группы клеток	Составляющее физиологический процесс свойство, реализующее специфическое для соответствующей структурной единицы организма действие.
Формулярные статьи на лекарственные препараты	Фрагмент протоколов ведения больных, содержащий сведения о применяемых при определенном заболевании (синдроме) лекарственных препаратах, схемах, и особенностях их назначения.
В тексте документа используются следующие сокращения:	
ВОЗ	Всемирная организация здравоохранения
ОМС	Обязательное медицинское страхование граждан
МКБ-10	Международная классификация болезней, травм, и состояний, влияющих на здоровье 10-го пересмотра
ПМУ	Простая медицинская услуга
МЗ РФ	Министерство здравоохранения Российской Федерации
ОКОНХ	Общероссийский классификатор отраслей народного хозяйства
ФЗ	Федеральный закон

4. Общие положения

Клинические рекомендации (протокол лечения) оказания медицинской помощи детям (Протокол) больным инфекцией, вызванной цитомегаловирусом, разработан для решения следующих задач:

- ▲ проверки на соответствие установленным Протоколом требований при проведении процедуры лицензирования медицинской организации;
- ▲ установление единых требований к порядку диагностики, лечения, реабилитации и профилактики детей больных парагриппом;
- ▲ унификация разработок базовых программ обязательного медицинского страхования и оптимизация медицинской помощи детям больным парагриппом;

- ▲ обеспечение оптимальных объемов, доступности и качества медицинской помощи, оказываемой пациенту в медицинской организации;
- ▲ разработка стандартов медицинской помощи и обоснования затрат на ее оказание;
- ▲ обоснования программы государственных гарантий оказания медицинской помощи населению, в том числе и детям;
- ▲ проведения экспертизы и оценки качества медицинской помощи объективными методами и планирования мероприятий по его совершенствованию;
- ▲ выбора оптимальных технологий профилактики, диагностики, лечения и реабилитации для конкретного больного;
- ▲ защиты прав пациента и врача при разрешении спорных и конфликтных вопросов.

Область распространения настоящего стандарта — медицинские организации вне зависимости от их форм собственности.

Методология

Методы, использованные для сбора/селекции доказательств:

поиск в электронных базах данных.

Описание методов, использованных для сбора/селекции доказательств:

доказательной базой для рекомендаций являются публикации, вошедшие в Кокрановскую библиотеку, базы данных EMBASE и MEDLINE, электронную библиотеку (www.elibrary.ru). Глубина поиска составляла 5 лет.

Методы, использованные для оценки качества и силы доказательств:

- ▲ Консенсус экспертов;
- ▲ Оценка значимости в соответствии с рейтинговой схемой (схема прилагается).

Рейтинговая схема для оценки силы рекомендаций (Таблица 1):

Уровни доказательств	Описание
1++	Мета-анализы высокого качества, систематические обзоры рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), или РКИ с очень низким риском систематических ошибок
1+	Качественно проведенные мета-анализы, систематические обзоры или РКИ с низким риском систематических ошибок
1-	Мета-анализы, систематические обзоры или РКИ с высоким риском систематических ошибок
2++	Высококачественные систематические обзоры исследований случай-контроль или когортных исследований. Высококачественные обзоры исследований случай-контроль или когортных исследований с очень низким риском эффектов смешивания или систематических ошибок и средней вероятностью причинной взаимосвязи
2+	Хорошо проведенные исследования случай-контроль или когортные исследования со средним риском эффектов смешивания или систематических ошибок и средней вероятностью причинной взаимосвязи

2-	исследования случай-контроль или когортные исследования с высоким риском эффектов смешивания или систематических ошибок и средней вероятностью причинной взаимосвязи
3	Не аналитические исследования (например: описания случаев, серий случаев)
4	Мнение экспертов

Методы, использованные для анализа доказательств:

- ▲ обзоры опубликованных мета-анализов;
- ▲ систематические обзоры с таблицами доказательств.

Описание методов, использованных для анализа доказательств:

При отборе публикаций, как потенциальных источников доказательств, использованная в каждом исследовании методология изучается для того, чтобы убедиться в ее валидности. Результат изучения влияет на уровень доказательств, присваиваемый публикации, что в свою очередь влияет на силу вытекающих из нее рекомендаций.

Методологическое изучение базируется на нескольких ключевых вопросах, которые сфокусированы на тех особенностях дизайна исследования, которые оказывают существенное влияние на валидность результатов и выводов. Эти ключевые вопросы могут варьировать в зависимости от типов исследований, и применяемых вопросников, используемых для стандартизации процесса оценки публикаций.

На процессе оценки, несомненно, может сказываться и субъективный фактор. Для минимизации потенциальных ошибок каждое исследование оценивалось независимо, т.е. по меньшей мере двумя независимыми членами рабочей группы. Какие-либо различия в оценках обсуждались уже всей группой в полном составе. При невозможности достижения консенсуса, привлекался независимый эксперт.

Таблицы доказательств:

таблицы доказательств заполнялись членами рабочей группы.

Методы, использованные для формулирования рекомендаций:

консенсус экспертов.

Рейтинговая схема для оценки силы рекомендаций (таблица 2)

Сила	Описание
A	По меньшей мере, один мета-анализ, систематический обзор, или РКИ, оцененные, как 1++ , напрямую применимые к целевой популяции и демонстрирующие устойчивость результатов или группа доказательств, включающая результаты исследований, оцененные, как 1+, напрямую применимые к целевой популяции и демонстрирующие общую устойчивость результатов
B	группа доказательств, включающая результаты исследований, оцененные, как 2++, напрямую применимые к целевой популяции и демонстрирующие общую устойчивость результатов или экстраполированные доказательства из исследований, оцененных, как 1++ или 1+

С	группа доказательств, включающая результаты исследований оцененные, как 2+, напрямую применимые к целевой популяции и демонстрирующие общую устойчивость результатов; или экстраполированные доказательства из исследований, оцененных, как 2++
Д	Доказательства уровня 3 или 4; или экстраполированные доказательства, из исследований, оцененных, как 2+

Индикаторы доброкачественной практики (Good Practice Points — GPPs):

Рекомендуемая доброкачественная практика базируется на клиническом опыте членов рабочей группы по разработке рекомендаций.

Экономический анализ:

При наличии отечественных данных по эффективности затрат на анализируемые вмешательства в рекомендованных для селекции/сбора доказательств базах данных, они учитывались при принятии решения о возможности рекомендовать их использование в клинической практике.

Метод валидации рекомендаций:

- ▲ внешняя экспертная оценка;
- ▲ внутренняя экспертная оценка.

Описание метода валидации рекомендаций:

Настоящие рекомендации в предварительной версии были рецензированы независимыми экспертами, которых попросили прокомментировать прежде всего то, насколько интерпретация доказательств, лежащих в основе рекомендаций, доступна для понимания.

Получены комментарии со стороны врачей первичного звена и участковых терапевтов в отношении доходчивости изложения рекомендаций и их оценки важности рекомендаций, как рабочего инструмента повседневной практики.

Предварительная версия была также направлена рецензенту, не имеющему медицинского образования, для получения комментариев, с точки зрения перспектив пациентов.

Комментарии, полученные от экспертов, тщательно систематизировались и обсуждались председателем и членами рабочей группы. Каждый пункт обсуждался, и вносимые в результате этого изменения в рекомендации регистрировались. Если же изменения не вносились, то регистрировались причины отказа от внесения изменений.

Консультация и экспертная оценка:

Последние изменения в настоящих рекомендациях были представлены для дискуссии в предварительной версии на Всероссийском Ежегодном Конгрессе «Инфекционные болезни у детей: диагностика, лечение и профилактика», 09-10 октября 2015г., Санкт-Петербург. Предварительная версия была выставлена для широкого обсуждения на сайте www.niidi.ru, для того, чтобы лица, не участвующие в конгрессе, имели возможность принять участие в обсуждении и совершенствовании рекомендаций.

Проект рекомендаций будет рецензироваться независимыми экспертами, которых мы попросим прокомментировать, прежде всего, доходчивость и точность интерпретации доказательной базы, лежащей в основе рекомендаций.

Основные рекомендации:

Сила рекомендаций (A-D), уровни доказательств (1++, 1+, 1-, 2++, 2+, 2-, 3, 4) и индикаторы доброкачественной практики - good practice points (GPPs) приводятся при изложении текста рекомендаций.

Ведение Протокола

Ведение клинических рекомендаций (протокол лечения) оказания медицинской помощи детям, больным цитомегаловирусной инфекцией, осуществляется Федеральным государственным бюджетным учреждением «Научно-исследовательский институт детских инфекций Федерального медико-биологического агентства», разработавшим протокол и вносящим коррективы при его использовании. Система ведения предусматривает взаимодействие ФГБУ НИИДИ ФМБА России со всеми заинтересованными организациями, оказывающими медицинскую помощь детям при инфекционных заболеваниях.

4.1 Определения и понятия

Цитомегаловирусная инфекция (англ. Cytomegalovirus infection по МКБ-10 шифры P35.1; B25.0; B25.1; B25.8; B25.9; B27.1) — *Цитомегаловирусная инфекция* (ЦМВИ), цитомегалия – инфекционное заболевание, вызванное герпесвирусом 5 типа Cytomegalovirus, характеризующееся полиморфной клинической симптоматикой и специфичной морфологической картиной с присутствием цитомегалических клеток (ЦМК) на фоне лимфогистиоцитарных инфильтратов. ЦМВ - наиболее частый возбудитель врожденной инфекции.

Структура заболеваемости:

Инфицированность цитомегаловирусом распространена повсеместно. От 20 до 60 % детей и от 40 до 95% (по различным эпидемическим данным в разных регионах) взрослых в мире инфицировано ЦМВ. Среди беременных женщин частота выявления антител к ЦМВ по разным исследованиям колеблется от 40 до 90%.

Частота первичной ЦМВИ у женщин во время беременности не превышает 1%. Внутриутробное инфицирование плодов вирусом цитомегалии у женщин с первичной ЦМВИ во время беременности достигает 30-50%, при этом только у 5-18% инфицированных детей отмечается манифестная врожденная ЦМВИ, характеризующаяся тяжелым течением и нередко заканчивающаяся летально. У умерших детей новорожденного и раннего возраста в 5-15% выявляется ЦМВИ в виде генерализованной формы и в 10-30% - локализованной. У большинства выживших детей в дальнейшем сохраняются серьезные осложнения, приводящие к инвалидизации и значительному нарушению качества жизни: у 28% - отставание в умственном развитии, у 58% - нейромышечные нарушения, в том числе церебральный паралич, а также соматосенсорная недостаточность, у 20% - потеря слуха, у 24% - нарушения зрения [Н. В. Каражас, 1997].

При реактивации ЦМВИ во время беременности (6-20% женщин) частота вертикальной передачи вируса значительно ниже (0,2-2%), заболевание у детей протекает в основном в латентной форме, а отдаленные последствия практически не регистрируются.

Примерно 20% серопозитивных кормящих матерей выделяют ЦМВ с грудным молоком, слюной, мочой, калом и являются источником заражения детей. В течение первых месяцев жизни ЦМВ заражаются 5—30% детей. ЦМВИ протекает у них, как правило, в субклинической форме, однако ЦМВ обладает иммуносупрессирующей способностью и утяжеляет течение заболеваний, вызванных другими патогенами. При бронхолегочной патологии ДНК ЦМВ выявлялась в 52,6% случаев, причем особенно часто (в 72,7%) ее детектировали при острых деструктивных пневмониях. У детей с ХОБЛ этот показатель составил 42%. При этом отмечалась также корреляция между частотой выявления ЦМВ и тяжестью заболевания [О. Ю. Манзенюк et al., 2003]

Серологические маркеры ЦМВИ, перенесенной внутриутробно или постнатально, выявляются у 40-60% детей первых 5 лет жизни.

У лиц с иммунодефицитными состояниями ЦМВИ является одной из причин дисфункций органов и систем, приводящих к летальному исходу. В России генерализованная ЦМВИ развивается более чем у 40% больных ВИЧ на поздних стадиях.

4.2. Этиология и патогенез

Этиология. Возбудитель ЦМВИ под видовым названием *Cytomegalovirus hominis* относится к семейству *Herpesviridae*, подсемейству *Betaherpesvirinae*. Особенности цитомегаловируса являются более крупный ДНК-геном (диаметр нуклеокапсидов 120-180 нм), возможность репликации без повреждения клетки, меньшая цитопатогенность в культуре ткани, медленная репликация, сравнительно низкая вирулентность, меньшая чувствительность к аналогам нуклеозидов, резкое подавление клеточного иммунитета. ЦМВ способен поражать практически все органы и системы человека, хорошо проникает через плаценту, вызывая уродства плода или его гибель.

Выделено три штамма цитомегаловируса: Davis, АД169, Kerr и Towne. Вирус термостабилен, инактивируется при температуре 56°C, длительно сохраняется при комнатной температуре, быстро теряет инфекционность при замораживании. Культивируется вирус в фибробластах эмбриона человека.

Эпидемиология. Источником инфекции является человек — хронический носитель вируса или больной. Возбудитель находится в его биологических жидкостях и выделениях: крови, моче, слюне, цервикальном и вагинальном секретах, слезах, сперме, амниотической и цереброспинальных жидкостях, грудном молоке, отделяемом носоглотки, фекалиях. К источникам инфекции относятся органы и ткани, используемые для трансплантации. Таким образом, передача инфекции возможна воздушно-капельным, контактно-бытовым, парентеральным и половым путями.

Патогенез. Входными воротами для ЦМВ в ante- и интранатальном периодах могут быть плацента, плодные оболочки, внешние покровы тела, эпителий дыхательных путей и пищеварительного тракта. Последние два пути проникновения вируса наблюдаются и в постнатальном периоде.

При проникновении вируса в кровь ЦМВ репродуцируется в лейкоцитах и в клетках моноцитарно-макрофагальной системы и пожизненно персистирует в лимфоидных органах, при этом он защищен от воздействия специфических циркулирующих антител и интерферона. Инфекционный процесс при цитомегалии реализуется либо в виде бессимптомной латентной инфекции, либо в виде клинически манифестных локализованной или генерализованной форм. При этом важнейшую роль играет система клеточного иммунитета. В настоящее время ЦМВИ отнесена в группу инфекций, являющихся индикаторами клеточной иммунологической недостаточности. Физиологическая иммунная недостаточность детей раннего возраста, иммунодефицит, вызванный беременностью, антропогенным воздействием на окружающую среду, ятрогенными вмешательствами, а также ВИЧ-инфекция обуславливают реактивацию ЦМВИ и ее клинические проявления. В то же время подавление клеточного иммунитета может быть следствием прямого воздействия вируса на Т-лимфоциты. Кроме того, нарушается регуляция иммунного ответа, в основе которого лежит повреждение системы интерлейкинов. При депрессии иммунитета вирус током крови разносится в различные органы. Важное значение имеет эпителиотропность вируса. Особо высокой чувствительностью к нему обладают клетки эпителия слюнных желез, преимущественно околоушных. Адсорбируясь на клеточных мембранах, вирионы проникают в цитоплазму, индуцируя цитомегалический метаморфоз клеток.

Патоморфология. Основными морфологическими признаками ЦМВИ являются образование цитомегаловирусных клеток (ЦМК), или цитомегалов, а также интерстициальная лимфогистиоцитарная инфильтрация. ЦМК достигает в размере 28–30 мкм и в световом микроскопе имеет вид совиного глаза. В ядре определяется включение, окруженное оптически пустым светлым облаком. Ядро и цитоплазма увеличиваются в размерах

пропорционально. В цитоплазме формируются цитоплазматические включения. Кроме ЦМК и лимфогистиоцитарной инфильтрации, к морфологическим особенностям относят узелковые инфильтраты, фиброз железистых органов, кальцификаты во внутренних органах, образование железистоподобных структур эпителием желудочков мозга.

4.3. Клиническая картина и классификация

Клиника ЦМВИ полиморфна, часто не имеет специфических черт и протекает под маской других заболеваний. Вирус цитомегалии может вызвать как системное заболевание, так и поражения отдельных органов: слюнные железы, печень, легкие, головной мозг, сердце, мочеполовые органы, слизистую желудочно-кишечного тракта и др. Единой классификации ЦМВИ не существует, что связано с широким спектром ее клинико-патогенетических вариантов. Согласно Международной классификации болезней (МКБ-10), выделяют врожденную ЦМВИ и приобретенные формы, проявляющиеся в виде пневмонии, гепатита, панкреатита, инфекционного мононуклеоза, хориоретинита, тромбоцитопении и др.:

P35.1 Врожденная цитомегаловирусная инфекция

B27.1 Цитомегаловирусный мононуклеоз

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

Также цитомегаловирусную инфекцию классифицируют по клиническим проявлениям:

- латентная;

- субклиническая;

- клинически выраженные (манифестные) формы (может протекать по типу острой, подострой и хронической инфекции).

Степень тяжести: легкая, среднетяжелая и тяжелая.

При легкой степени тяжести – поражения внутренних органов незначительны, не сопровождаются функциональными нарушениями.

При среднетяжелой – отмечаются поражения внутренних органов, сопровождаемые функциональными нарушениями

При тяжелой форме – резко выражена интоксикация, генерализованный характер поражения внутренних органов с тяжелыми функциональными нарушениями

Врожденная ЦМВИ может протекать как бессимптомно, так и в тяжелой форме, при которой нередко отмечается летальный исход. При этом почти у 90% детей, перенесших тяжелую форму ЦМВИ, в дальнейшем отмечаются разнообразные соматические и неврологические дефекты развития, а при бессимптомном течении только у 5-17% детей выявлены различные нарушения здоровья - сенсорная глухота, задержка внутриутробного развития плода, внутриутробная гипотрофия, малые мозговые дисфункции и другие психоневрологические изменения. Кроме того, внутриутробное инфицирование плода ЦМВ создает предпосылки для развития иммунологической толерантности к этому возбудителю с формированием длительной его персистенции и реактивации в постнатальном периоде.

Характер поражения плода зависит от сроков инфицирования. Заражение в ранние сроки беременности приводит в ряде случаев к внутриутробной гибели плода и выкидышам, мертворождениям, рождению детей с пороками развития. У больных ЦМВИ описаны следующие дисплазии: сужение легочного ствола и аорты, дефекты межпредсердной и межжелудочковой перегородок, фиброэластоз миокарда, микроцефалия, микро- и макрогирия, гипоплазия легких, атрезия пищевода, аномалии строения почек и др.

Приведенные патологические изменения объединяют термином «явный цитомегаловирусный синдром», который составляет 10–15% всей врожденной ЦМВИ. В

большинстве случаев ЦМВИ остается без клинических проявлений, по крайней мере, в раннем неонатальном периоде. Скрытый цитомегаловирусный синдром включает в себя нарушения, выявляемые на более поздних стадиях развития ребенка: хориоретинит с атрофией зрительных нервов, глухота, нарушение речи, снижение интеллекта.

При заражении в поздние сроки беременности пороки развития не формируются. О пренатальном инфицировании свидетельствует выявление симптомов заболевания с первых дней жизни ребенка. Наиболее типичными симптомокомплексами врожденной ЦМВИ являются низкая масса тела при рождении (дети часто рождаются недоношенными), гепатоспленомегалия, персистирующая желтуха, геморрагическая сыпь, микроцефалия, хориоретинит, интерстициальный нефрит, тромбоцитопения, анемия, лимфоаденопатии). Желтуха при врожденной ЦМВИ может быть обусловлена поражением печени (врожденные гепатиты и циррозы), атрезией желчных путей, а также повышенным гемолизом эритроцитов. Могут поражаться и другие органы и системы: легкие (интерстициальная пневмония), ЦНС (гидроцефалия, менингоэнцефалит), желудочно-кишечный тракт (энтерит, колит, фиброз, поликистоз поджелудочной железы), почки (нефрит), сердце (миокардит). По данным М. С. Логиновой, 2012, миокардит ЦМВ-этиологии встречался у 9% пациентов детского кардиоцентра, из них у 63,6% на фоне врожденных пороков сердца. У всех детей с цитомегаловирусным миокардитом наблюдалась сердечная недостаточность, которая обычно была тяжелой степени. Острая врожденная форма ЦМВИ, как правило, носит генерализованный характер, протекает тяжело, осложняется присоединением вторичных инфекций и часто заканчивается летально в первые недели жизни ребенка.

Приобретенные формы. Инкубационный период колеблется в пределах 15–90 дней. Латентная и субклиническая формы обычно не имеют какой-либо четкой симптоматики. Наблюдаются симптомы, напоминающие легкое течение гриппа или неясный субфебрилитет. Диагностика этих форм основывается на данных лабораторных исследований. Приобретенная инфекция у взрослых и детей не сопровождается поражением ЦНС (как это свойственно врожденной форме) и часто протекает по типу инфекционного мононуклеоза, сопровождается лихорадкой, катаральными явлениями, увеличением шейных и подчелюстных лимфоузлов, а также отеком и болезненностью околоушных слюнных желез. Заболевание может протекать с изолированным поражением слюнных желез или с поражением внутренних органов. Выделяют, исходя из ведущего клинического синдрома, респираторную, церебральную, желудочно-кишечную, гепатобилиарную, почечную, гематологическую формы. Помимо перечисленных органов и систем могут поражаться сердце, надпочечники, щитовидная железа, яичники и яички, глаза, кожный покров, тимус.

В крови при ЦМВИ отмечают, как правило, лейкоцитоз с увеличением как нейтрофилов, так и атипичных мононуклеаров, возможен выраженный моноцитоз или лимфоцитоз.

Инфицирование детей старшего возраста и взрослых в большинстве случаев приводит к формированию бессимптомного вирусносительства или субклинической, инapparантной форме хронической ЦМВИ. Манифестация заболевания происходит у лиц с дефектным иммунологическим статусом: онкологических больных, при лучевой болезни, тяжелой ожоговой травме, после трансплантации органов, на фоне приема цитостатических, иммунодепрессивных, кортикостероидных препаратов, при ВИЧ-инфекции и других иммунодепрессиях. Последние не только вызывают реактивацию латентной инфекции, но и повышают чувствительность к первичному экзогенному заражению.

Реактивация ЦМВИ приводит к широкому спектру патологических проявлений — от сиалоаденита со скудной клинической симптоматикой (увеличение слюнных желез, регионарный лимфаденит) до тяжелых диссеминированных форм. Чаще поражаются печень (ЦМВ-гепатит с холестатическим компонентом), легкие (интерстициальная пневмония), желудочно-кишечный тракт (энтероколит, в том числе язвенно-некротический, эзофагит), сердце (миокардит). ЦМВ играет роль в развитии гинекологических заболеваний (цервицит, вульвовагинит, эндометрит, эрозии шейки матки). При тяжелых генерализованных формах, изменения носят полиорганый характер. Заболевание по клинической картине напоминает

сепсис, сопровождается длительной лихорадкой, симптомами интоксикации, увеличением лимфатических узлов.

4.4. Общие подходы к диагностике ЦМВИ. Клиническая диагностика ЦМВИ представляет большие трудности. Сходную клиническую картину могут давать многие заболевания, в том числе токсоплазмоз, листериоз, гемолитическая болезнь и др. Распознавание цитомегалии основано на клинических и лабораторных данных.

Обследованию на ЦМВИ в первую очередь подлежат дети раннего возраста с поражением центральной нервной системы, врожденными пороками развития, желтухой, гепатоспленомегалией, тромбоцитопенической пурпурой, пневмонией, повторными острыми респираторными заболеваниями, а также недоношенные дети.

С целью диагностики ЦМВИ у детей старшего возраста и у взрослых обследованию подлежат лица: с синдромом инфекционного мононуклеоза, онкологическими заболеваниями, получающие химиотерапию; острыми и хроническими гепатитами неустановленной этиологии; поражениями ЦНС; лимфаденопатией; рецидивирующими респираторными заболеваниями, поражением мочеполовой системы, поджелудочной железы, субфебрилитетами и лихорадками неясного генеза.

Опорные клинико-диагностические признаки цитомегаловирусной инфекции у детей раннего возраста:

- врожденными пороками развития;
- поражение центральной нервной системы;
- затяжная желтуха;
- гепатит;
- гепатоспленомегалия;
- тромбоцитопеническая пурпура, анемия, нейтропения;
- пневмония;
- рецидивирующий характер заболеваний с поражением респираторного, желудочно-кишечного тракта и мочевыводящих путей.

Опорные клинико-диагностические признаки цитомегаловирусной инфекции у детей старшего возраста:

- лимфопролиферативный синдром, синдром инфекционного мононуклеоза;
- острый или хронический гепатит неустановленной этиологии;
- длительный субфебрилитет или периодические подъемы температуры до фебрильных цифр, недомогание, слабость;
- поражение ЦНС;
- рецидивирующие респираторные заболевания, рецидивирующие заболевания мочеполовой системы.

Для подтверждения диагноза используются методы выделения вируса, его антигена или ДНК, серологические реакции для выявления антител.

4.5. Клиническая дифференциальная диагностика цитомегаловирусной инфекции

Врожденную форму ЦМВИ следует дифференцировать с такими инфекционными эмбрио- и фетопатиями как краснуха, листериоз, токсоплазмоз, сифилис, другие

герпесвирусные инфекции. Дифференциальный диагноз проводится также между ЦМВИ и гемолитической болезнью новорожденных, родовыми травмами, наследственными синдромами. При этом большое значение имеют анамнестические данные, результаты лабораторных и инструментальных методов обследования. Решающее значение имеют методы специфической лабораторной диагностики.

Приобретенные формы ЦМВИ дифференцируют со следующими инфекционными заболеваниями:

- инфекционный мононуклеоз, вызываемый ВЭБ;
- ВИЧ-инфекция;
- эпидемический паротит;
- герпесвирусные инфекции 6 и 7 типа, синдром хронической усталости;
- токсоплазмоз;
- вирусные гепатиты;
- псевдотуберкулез, иерсиниоз.

4.5.1. Клинические критерии диагностики цитомегаловирусной инфекции.

Для врожденной ЦМВИ: соматические и неврологические дефекты развития - сужение легочного ствола и аорты, дефекты межпредсердной и межжелудочковой перегородок, фиброэластоз миокарда, микроцефалия, микро- и макрогирия, гипоплазия легких, атрезия пищевода, аномалии строения почек, сенсорная глухота, задержка внутриутробного развития плода, внутриутробная гипотрофия, генерализованная неонатальная инфекция (гепатоспленомегалия, желтуха, геморрагическая сыпь, хориоретинит, интерстициальный нефрит, лимфоаденопатия, интерстициальная пневмония, менингоэнцефалит, энтерит, колит, миокардит, тромбоцитопения, анемия). В дальнейшем отмечаются малые мозговые дисфункции и другие психоневрологические изменения в

Для приобретенной ЦМВИ: лимфопролиферативный синдром, гепатоспленомегалия, повышение температуры, поражение печени, слюнных желез, ЦНС, легких, мочеполовой системы, сердца.

Для ЦМВИ у лиц с иммунодефицитом (больные СПИД, после пересадки органов, на иммуносупрессирующей терапии): ретинит, конъюнктивит, энцефалит, миелит, стоматит, гастрит, колит, гепатит, интерстициальная пневмония, генерализованная инфекция.

Симптоматика ЦМВИ очень разнообразна и неспецифична.

Признак	Характеристика признака	Сила*
Внутриутробная гипотрофия и врожденные пороки развития	Сужение легочного ствола и аорты, дефекты межпредсердной и межжелудочковой перегородок, фиброэластоз миокарда, микроцефалия, микро- и макрогирия, гипоплазия легких, атрезия пищевода, аномалии строения почек	С
Генерализованная инфекция в неонатальном периоде	Гепатоспленомегалия, желтуха, геморрагическая сыпь, хориоретинит, интерстициальный нефрит, лимфоаденопатия, интерстициальная пневмония, менингоэнцефалит, энтерит, колит, миокардит, тромбоцитопения, анемия	В
Длительный субфебрилитет	Недомогание, утомляемость, слабость	С

Лимфопролиферативный синдром	Увеличение всех или отдельных групп лимфоузлов	С
Сиалоаденит	Поражение околоушных желез	С
Поражение глаз у лиц с иммунодефицитом	Ретинит, конъюнктивит	С

Примечание: * - Оценка силы рекомендаций в соответствии с рейтинговой схемой (А, В, С, Д).

4.5.2. Критерии оценки степени тяжести заболевания по клиническим признакам.

По тяжести выделяют легкие, среднетяжелые и тяжелые формы ЦМВИ. Критериями тяжести являются:

- степень поражения внутренних органов;
- выраженность интоксикационного синдрома, лихорадки;
- наличие генерализованного характера поражений.

При легкой степени тяжести – поражения внутренних органов незначительны, не сопровождаются функциональными нарушениями, интоксикационный синдром выражен слабо или отсутствует.

При среднетяжелой – поражения внутренних органов, как правило, носят локализованный характер (сиалоаденит, гепатит, бронхит, нефрит, миокардит, цервицит, вульвовагинит, эндометрит), или отмечается синдром инфекционного мононуклеоза, интоксикационный синдром умеренный.

При тяжелой форме – резко выражена интоксикация, генерализованный характер поражения внутренних органов с тяжелыми функциональными нарушениями

4.6 Эпидемиологическая диагностика

4.6.1 Эпидемиологические критерии диагностики ЦМВИ

- диагностированная активная ЦМВИ у матери во время беременности;
- близкий контакт в семье или коллективе с больным ЦМВ инфекцией.

Основной путь передачи инфекции — контактно-бытовой, воздушно-капельный, половой или вертикальный от матери ребенку (трансплацентарный, интранальный, с молоком при грудном вскармливании), возможно инфицирование при пересадке органов, переливание крови (гемотрансфузионный) .

4.7 Лабораторная диагностика

4.7.1 Методы диагностики

Метод	Показания	Сила*
Микроскопический (цитоскопический)	Подозрение на цитомегаловирусную инфекцию	А
Гистологическое исследование биопсийного и аутопсийного материалов	Подозрение на цитомегаловирусную инфекцию, летальный исход заболевания	А
Вирусологический	Подозрение на цитомегаловирусную инфекцию	А
Молекулярно-генетический метод (ПЦР)	Подозрение на цитомегаловирусную инфекцию	А

Метод молекулярной гибридизации	Подозрение на цитомегаловирусную инфекцию	
Иммуноцитохимический	Подозрение на цитомегаловирусную инфекцию	А
Серологический (иммунофлюоресцентный анализ, твердофазный радиоиммунный анализ, иммуноферментный анализ и иммуноблот)	Подозрение на цитомегаловирусную инфекцию	А
Исследование цереброспинальной жидкости	Проводится для подтверждения поражения ЦНС	В
Клинический анализ крови	Проводится для исключения бактериальных и гематологических осложнений заболевания	С
Общий анализ мочи	Проводится в острый период для исключения поражения почек	С
Биохимический анализ крови	Проводится для определения поражения внутренних органов	С

-
Примечание: * - Оценка силы рекомендаций в соответствии с рейтинговой схемой.

4.7.2. Критерии лабораторного подтверждения диагноза

1. Критерии лабораторного подтверждения диагноза

Метод	Диагностический признак	Сила*
Микроскопический (цитоскопический)	Выявление цитомегаловирусных клеток в слюне, моче, соскобах (гигантских клеток с крупным ядром, узкой каймой цитоплазмы и внутриклеточными вирусными включениями)	А
Гистологическое исследование биопсийного и аутопсийного материалов	выявления цитомегаловирусных клеток в тканях и органах	А
Вирусологический	Изоляция вируса на клеточной культуре (фибробласты эмбриона человека) после заражения ее материалом от больных (кровь, ЦСЖ), выявление в культуре ткани ранних вирусных антигенов с помощью моноклональных антител	А
Молекулярно-генетический метод (ПЦР)	Выделение ДНК из биологических сред организма (кровь, ЦСЖ, ткани и органы)	А
Метод молекулярной гибридизации	Выделение ДНК из биологических сред организма (кровь, ЦСЖ, ткани и органы)	А
Иммуноцитохимический, РИФ (Реакция иммунофлюоресценции)	Выделение антигена из биологических сред организма (кровь, ЦСЖ, ткани и органы)	А

Иммуноферментный анализ	Определение IgM или высокоавидных IgG к ЦМВ в крови	А
Иммуноблот	Определение IgM и IgG	А

Примечание: * - Оценка силы рекомендаций в соответствии с рейтинговой схемой.

4.7.3. Критерии оценки степени тяжести ЦМВИ по результатам лабораторной диагностики:

Гемограмма при цитомегаловирусной инфекции часто характеризуется моноцитозом. Тяжелые формы заболевания могут сопровождаться как выраженный лейкопенией, так и лейкоцитозом. Выраженный сдвиг лейкоцитарной формулы влево и повышение СОЭ могут свидетельствовать о микстовом с бактериальной инфекцией или генерализованном характере заболевания. Снижение 2-х и более ростков кроветворения может указывать на развитие тяжелого осложнения – гемофагоцитарного синдрома.

Исследование цереброспинальной жидкости проводится для подтверждения поражения ЦНС, которое является признаком тяжелой формы ЦМВ инфекции. При энцефалите в ЦСЖ обнаруживаются плеоцитоз с преобладанием лимфоцитов, увеличивается содержания белка.

Биохимический анализ крови позволяет диагностировать поражение печени (повышение уровня аланин- и аспартатаминотрансфераз, снижение альбумина, общего белка), поджелудочной железы (повышение уровня амилазы, эластазы, липазы, трипсина, фосфолипазы), сердца (повышение уровня кардиальных фракций лактатдегидрогеназы, креатинфосфокиназы) почек (повышение уровня креатинина, мочевины), слюнных желез (повышение уровня амилазы).

Определение прокальцитонинового теста позволяет дифференцировать бактериальный сепсис от генерализованной вирусной инфекции.

Определение ферритина, фебриногена и триглицеридов сыворотки крови, а также проведение анализа стерильного пунктата позволяет диагностировать развитие такого осложнения инфекции как гемофагоцитарный синдром.

Критерии оценки степени тяжести ЦМВИ по результатам лабораторной диагностики

Признак	Легкая степень тяжести	Средняя степень тяжести	Тяжелая степень тяжести
Исследование цереброспинальной жидкости	норма	Норма	Плеоцитоз, повышение содержания белка
повышение уровня аланин- и аспартатаминотрансфераз	нет	Норма или повышен	повышен
повышение уровня амилазы, эластазы, липазы, трипсина, фосфолипазы	нет	Норма или повышен	Норма или повышен
повышение уровня кардиальных фракций лактатдегидрогеназы,	нет	Норма или повышен	повышен

креатинфосфокиназы			
повышение уровня креатинина, мочевины	нет	Норма или повышен	Норма или повышен
Признаки гемофагоцитарного синдрома	нет	нет	Да или нет
прокальцитониновый тест	отрицательный	отрицательный	Отрицат или положит

4.8 Инструментальная диагностика

4.8.1 Методы инструментальной диагностики

Инструментальная диагностика включает в себя аппаратные методы обследования:

Метод	Показания	Сила*
Нейросонография	Наличие очаговой неврологической симптоматики, судорог, признаков внутричерепной гипертензии	С
Магнитнорезонансная томография (МРТ)	Пациенты с клиническими признаками поражения ЦНС	С
Электронейромиография	Наличие неврологической симптоматики со стороны периферической нервной системы	С
Электроэнцефало-графия (ЭЭГ)	При наличии очаговой неврологической симптоматики, судорог, признаков внутричерепной гипертензии	С
Рентгенография органов грудной клетки	При появлении клинических признаков поражения легких, тяжелые формы инфекции	С
Компьютерная томография (КТ) - двухмерное изображение головного мозга, печени, поджелудочной железы, легких, почек	При наличии очаговой неврологической симптоматики, судорог, признаков внутричерепной гипертензии, нарушений функций внутренних органов для уточнения локализации патологического процесса и структуры очага	С
Ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости	Для уточнения размеров увеличения печени, селезенки, лимфатических узлов и оценки их структуры	D
Электрокардиография (ЭКГ)	Пациенты с аускультативными признаками поражения сердца для уточнения нарушения функции проведения и трофики ткани сердца, пациенты с тяжелой формой ЦМВИ.	С
Эхокардиография (УЗИ сердца)	Пациенты с клиническими и лабораторными признаками поражения сердца, при тяжелой форме ЦМВИ	С

Офтальмологическое обследование: визометрия проектором для исследования остроты зрения, наружный осмотр глаза и прилегающих тканей при естественном освещении, офтальмоскопия глазного дна прямым электрическим офтальмоскопом	Тяжелая форма ЦМВИ, клинические признаки поражения органа зрения	D
---	--	---

Примечание: * - Оценка силы рекомендаций в соответствии с рейтинговой схемой.

4.8.2 Критерии диагностики инструментальными методами: не определены.

4.8.3 Критерии оценки степени тяжести заболевания по результатам инструментальной диагностики: не определены.

Признак	Легкая степень тяжести	Средняя степень тяжести	Тяжелая степень тяжести
Признаки очагового поражения головного мозга	нет	нет	есть или нет
Наличие инфильтративных изменения в легких	нет	нет или есть	есть или нет
Признаки поражения миокарда	нет	есть или нет	есть или нет
Признаки поражения органа зрения	нет	есть или нет	есть или нет

4.9 Специальная диагностика

4.9.1 Методы специальной диагностики:

- микроскопический, гистологический;
- иммунофлюоресцентный;
- вирусологический;
- молекулярно-биологический;
- иммуноцитохимический;
- серологический (ИФА, иммуноблот).

4.9.2 Критерии диагностики специальными методами:

- выявления цитомегаловирусных клеток в исследуемом материале;
- обнаружение антигенов вируса в биологическом материале;
- выделение вируса на эмбриональных культурах клеток человека;
- выявление ДНК вируса методом ПЦР из крови и ЦСЖ, ткани;
- определения IgM и низкоавидных IgG.

4.9.3 Критерии оценки степени тяжести заболевания по результатам специальной диагностики: оценка характера и степени выраженности поражений органов и систем органов.

- Выявление антигена или ДНК вируса простого герпеса в ЦСЖ свидетельствует о тяжелой степени тяжести

4.10 Обоснование и формулировка диагноза

При постановке диагноза «Цитомегаловирусная инфекция» записывают диагноз с указанием нозологической формы, степени тяжести, характера течения заболевания и его обоснование.

При обосновании диагноза «Цитомегаловирусная инфекция» следует учитывать: эпидемиологический анамнез (контакт с больными ЦМВИ, наличие ЦМВИ у матери ребенка раннего возраста), клинические, лабораторные и инструментальные признаки поражения внутренних органов, органа зрения; признаки менингоэнцефалита.

Примеры диагноза:

- Цитомегаловирусная инфекция тяжелой степени тяжести, внутриутробная (антенатальная), генерализованная: энцефалит, гепатит, тромбоцитопеническая пурпура, хроническое течение.
- Цитомегаловирусная инфекция средней степени тяжести, приобретенная (постнатальная), инфекционный мононуклеоз, затяжное течение с выздоровлением.
- Цитомегаловирусная инфекция, средней степени тяжести, приобретенная, интерстициальная пневмония, бронхообструктивный синдром, острое течение с выздоровлением.

4.11 Лечение

4.11.1 Общие подходы к лечению цитомегаловирусной инфекции.

Лечение больных с ЦМВИ легкой степени тяжести без осложнений проводится в амбулаторных условиях. Госпитализации в профильный стационар (отделение) подлежат дети со среднетяжелыми и тяжелыми формами болезни.

Для оказания медицинской помощи можно использовать только те методы, медицинские изделия, материалы и лекарственные средства, которые допущены к применению в установленном порядке.

Принципы лечения детей больных ЦМВИ предусматривают одновременное решение нескольких задач:

- ▲ предупреждение дальнейшего развития патологического процесса;
- ▲ предупреждение генерализации процесса;
- ▲ предупреждение формирования остаточных явлений и инвалидизации

Лечение больных ЦМВИ включает режим, диету, этиотропные препараты, симптоматические средства, иммунотерапию и иммунокоррекцию.

На выбор тактики лечения оказывают влияние следующие факторы:

- ▲ период болезни;
- ▲ тяжесть заболевания;

▲ возраст больного;

▲ доступность и возможность выполнения лечения;

4.11.2 Методы лечения

Выбор метода лечения детей больных ЦМВИ зависит от клинической картины, степени проявлений симптомов и синдромов, степени тяжести заболевания, осложнений.

Лечение больных ЦМВИ включает:

Режим.

Диета.

Методы медикаментозного лечения:

- средства этиотропной терапии;
- средства симптоматической терапии;
- средства иммунотерапии и иммунокоррекции.

Методы не медикаментозного лечения:

- физиотерапевтические методы лечения;
- физические методы снижения температуры;
- гигиенические мероприятия.

Перечень лекарственных препаратов для медицинского применения, зарегистрированных на территории Российской Федерации, используемых для лечения детей больных цитомегаловирусной инфекцией:

Лекарственная группа	Лекарственные средства	Показания	Уровень* доказательности
Нуклеозиды и нуклеотиды (J05AB)	Ганцикловир	При тяжелых формах ЦМВИ	1+
	Валганцикловир	Цитомегаловирусный ретинит при СПИД.	1+
J05AD Производные ортофосфорной кислоты	Фоскарнет	При тяжелых формах ЦМВИ у лиц с ВИЧ-инфекцией, а так же при резистентности ЦМВ к ганцикловиру	1+
Интерфероны (L03AB)	Интерферон альфа	При легких и среднетяжелых формах заболевания	2+
Противовирусные препараты другие (J05AX05)	Инозин пранобекс	При легких и среднетяжелых формах заболевания	2+
Другие иммуностимуляторы (L03AX)	Меглюмина акридонат	При легких и среднетяжелых формах заболевания у детей старше 4 лет	2+
	Тилорон	При легких и среднетяжелых формах заболевания у детей старше 7 лет	2+
	Анаферон Детский	При легких и среднетяжелых формах заболевания	2+
Иммуноглобулины специфические	Иммуноглобулин человека антицитомегаловиру	При тяжелых и затяжных формах ЦМВИ	2+

J06BB	сный		
Иммуноглобулины, нормальные человеческие (J06BA)	Иммуноглобулин человека нормальный	При тяжелых и затяжных формах ЦМВИ	2+
Плазмозаменяющие препараты и белковые фракции плазмы B05AA	Альбумин	При тяжелых формах ЦМВИ	2+
Интерлейкины L03AC	Интерлейкин-2	При тяжелых и затяжных формах ЦМВИ	2+
Пиразолон N02BB	Метамизол натрия	При стойкой лихорадке, плохо поддающейся жаропонижающей терапии	2++
Производные пропионовой кислоты (M01AE)	Ибупрофен	При повышении температуры более 38,0°C	2++
Анилиды (N02BE)	Парацетамол	При повышении температуры более 38,0°C	2++
Папаверин и его производные A03 AD	Папаверин	При спазмах гладкой мускулатуры	2+
	Дротаверин		2+
Препараты желчных кислот A05AA	Урсодезоксихолевая кислота	При поражении печени	2+
Препараты для лечения заболеваний печени A05 BA	Расторопши пятнистой плодов экстракт сухой	При поражении печени	2+
J01CR02	Амоксициллин+клавулановая кислота	При тяжелых и сочетанных с бактериальной инфекцией формах ЦМВИ	2+
Макролиды (J01FA)	Азитромицин	При сочетании ЦМВИ и бактериальной инфекции, чувствительной к макролидам	2+
	Кларитромицин	При сочетании ЦМВИ и бактериальной инфекции, чувствительной к макролидам	2+
Цефалоспорины 3-го поколения	Цефотаксим	При тяжелых и сочетанных с бактериальной инфекцией формах ЦМВИ	2+

(J01DD)	Цефтриаксон	При тяжелых и сочетанных с бактериальной инфекцией формах ЦМВИ	2+
Антибиотики гликопептидной структуры (J01XA)	Ванкомицин	При тяжелых и сочетанных с бактериальной инфекцией формах ЦМВИ	2+
Аминогликозиды (J01GB)	Амикацин	При тяжелых и сочетанных с бактериальной инфекцией формах ЦМВИ	2+
Карбопенемы (J01DH)	Меропенем	При тяжелых и сочетанных с бактериальной инфекцией формах ЦМВИ	2+
Противогрибковые средства J02AC	Флуконазол	При наложении грибковой инфекции или с целью профилактики грибковой инфекции	2+
Производные имидазола J01XD	Метронидазол	При подозрении или подтвержденной протозойной инфекции	2+
Противодиарейные микроорганизмы A07FA	Бифидумбактерии и бифидум	Для профилактики или лечения осложнений со стороны ЖКТ	2+
Пищеварительные ферментные препараты A09AA02	Панкреатин	При поражении поджелудочной железы	2+
Ингибиторы протеиназы плазмы B02AB	Апротинин	При поражении поджелудочной железы	2+
Адрено- и допаминимитики C01CA	Добутамин	Острая сердечная недостаточность, артериальная гипотензия	2+
	Допамин		2+
	Норадреналин		2+
Сердечные гликозиды C01AA	Дигоксин	При поражении сердца, сердечная недостаточность	2+
Сульфаниламидные диуретики C03CA	Фуросемид	При сердечно-сосудистой недостаточности	2+
Антикоагулянты B01AB	Гепарин натрия	При развитии ДВС синдрома (диссеминированного внутрисосудистого свертывания)	2+
Глюкокортикостероиды (H02AB)	Преднизолон	При тяжелой форме ЦМВИ с поражением нервной и бронхолегочной системы, дерматите	2+
	Дексаметазон	При тяжелой форме герпетической инфекции с поражением нервной и бронхолегочной системы	2+

Растворы, влияющие на водно-электролитный баланс (B05BB)	Калия хлорид + Кальция хлорид + Магния хлорид + Натрия ацетат + Натрия хлорид	С целью дезинтоксикации	2+
	Калия хлорид + Натрия ацетат + Натрия хлорид	С целью дезинтоксикации	2+
	Меглюмина натрия сукцинат	С целью дезинтоксикации	2+
	Натрия хлорида раствор сложный [Калия хлорид + Кальция хлорид + Натрия хлорид]	С целью дезинтоксикации	2+
Растворы электролитов (B05XA)	Натрия хлорид	Восполнение электролитных нарушений	2+
	Калия хлорид	Восполнение электролитных нарушений	2+
B05BA03 Углеводы	Декстроза	С целью дезинтоксикации, восполнения недостатка жидкости в организме	2+
Муколитические препараты (R05CB)	Ацетилцистеин	При поражении нижних дыхательных путей	2+
	Амброксол	При поражении нижних дыхательных путей	2+
Селективные бета2-адреномиметики (R03AC)	Сальбутамол	При наличии бронхообструктивного синдрома	2+
Производные бензодиазепина (N05BA)	Диазепам	При наличии судорожного синдрома	2+
Другие системные гемостатики (B02BX)	Этамзилат	При развитии кровотоочивости, кровотечений	2+
Свежезамороженная плазма	Плазма	При развитии кровотоочивости, кровотечений	2+
Эритроциты с удаленным лейкоцитарным слоем	Эритроцитарная взвесь	При развитии кровотоочивости, кровотечений, анемии	2+
Аминокислоты	Аминокапроновая кислота	При развитии кровотоочивости, кровотечений	2+

(B02AA)			
Диметинден (R06AB)	Фенистил	С антиэкссудативной и противоаллергической целью	2+
Производные пиперазина (R06AE)	Цетиризин	С антиэкссудативной и противоаллергической целью	2+
Другие антигистаминные средства системного действия (R06AX)	Лоратадин	С антиэкссудативной и противоаллергической целью	2+
Препараты для лечения заболеваний глаз S01	Хлорамфеникол	При поражении глаз	2+
	Неомицин	При поражении глаз	2+
	Ганцикловир	При поражении глаз	2+
	Дексаметазон	При поражении глаз	2+
	Интерферон	При поражении глаз	2+

Примечание: * - Оценка силы рекомендаций в соответствии с рейтинговой схемой

Необходимость, целесообразность и показания для назначения антибиотиков при ЦМВИ обусловлены развитием бактериальных осложнений со стороны респираторной, мочевыделительной и других систем.

4.12 Реабилитация

Применительно к инфекционным больным необходимо выделять следующие основные принципы реабилитации:

- Реабилитационные мероприятия должны начинаться уже в периоде разгара или в периоде ранней реконвалесценции.
- Необходимо соблюдать последовательность и преемственность проводимых мероприятий, обеспечивающих непрерывность на различных этапах реабилитации и диспансеризации.
- Комплексный характер восстановительных мероприятий с участием различных специалистов и с применением разнообразных методов воздействия.
- Адекватность реабилитационно-восстановительных мероприятий и воздействий адаптационным и резервным возможностям реконвалесцента. При этом важны постепенность возрастания дозированных физических и умственных нагрузок, а также дифференцированное применение различных методов воздействия.
- Постоянный контроль эффективности проводимых мероприятий. При этом учитываются скорость и степень восстановления функционального состояния и профессионально-значимых функций переболевших (косвенными и прямыми методами)

4.13 Диспансерное наблюдение

После выздоровления дети подлежат диспансерному наблюдению и обследованию на активную ЦМВИ в сроки 1, 3, 6, 12 месяцев после выписки из стационара.

№ п/п	Частота обязательных контрольных обследований врачом-педиатром поликлиники	Длительность наблюдения	Показания и периодичность консультаций специалистов врачей-
1	2	3	4
Реконвалесцент ЦМВИ	Через 1, 3, 6, 12 месяцев	От 12 мес и дольше до ремиссии	Инфекционист через 1 мес, затем, раз в 3 мес
Вирусно-бактериальная пневмония	Через 3, 6 и 12 месяцев	от 1 до 12 мес.	Пульмонолог, фтизиатр 1 раз в год
Менингит, энцефалит, менингоэнцефалит	1 раз в 6 месяца	36 месяцев	Невролог 1 раз в 3 месяца в течение первого года, затем 1 раз в 6 мес.
Кератоконъюнктивит, хориоретинит и др. поражения органа зрения	2 раза в год	от 6-12 до 24 мес.	Офтальмолог через 1 месяц, 6-12-24 мес.
Кардит	1 раз в 3 мес	От 1 года до выздоровления	Кардиолог 1 раз в 3-6 мес
Панкреатит, гепатит	1 раз в 3 мес	от 1 года и дольше До выздоровления	гастроэнтеролога в 3-6 мес, затем раз в 1 год
Неврит слухового нерва с явлениями нейросенсорной тугоухости	1 раз в 6 месяца	До стабилизации	невролога, отоларинголога, сурдолога 1 раз в 3-6 мес
Рецидивирующая ЦМВИ	1 раз в 3 мес	До ремиссии	иммунолог

№ п/п	Перечень и периодичность лабораторных, рентгенологических и других специальных исследований.	Лечебно-профилактические мероприятия.	Клинические критерии эффективности диспансеризации	Порядок допуска переболевших на работу, в дошкольные образовательные учреждения, школы – интернаты, летние оздоровительные и закрытые учреждения.
1	2	3	4	5
Реконвалесцент ЦМВИ	Клинический анализ крови, общий анализ мочи. По показаниям биохимический анализ крови,	Иммуномодуляторы, поливитамины	Отсутствие клинических признаков заболевания, нормализация гемограммы и биохимических	Выписка в детские учреждения при клинико-лабораторном выздоровлении

	ПЦР и ИФА крови по показаниям.		показателей	
Вирусно-бактериальная пневмония	Клинический ан. крови, общий ан. мочи через 1 мес. Рентгеновское исследование области грудной клетки по показаниям.	имуномодуляторы, поливитамины, адаптогены растительного происхождения	Полное выздоровление. Отсутствие признаков перехода в хроническое заболевание.	Выписка в детские учреждения при клинико-лабораторном выздоровлении не ранее 18-ти сут. от начала заболевания
Менингит энцефалит, менингоэнцефалит	ЭЭГ, Доплерография, МРТ – по показаниям	Препараты, улучшающие мозговое кровообращение и внутриклеточный метаболизм, ноотропы, адаптогены растительного происхождения, санаторно-курортное лечение	Полное выздоровление, отсутствие прогрессирования неврологической симптоматики	Выписывается педиатром не ранее чем через 1 месяц при клиническом выздоровлении после консультации невролога
Кератоконъюнктивит, хориоретинит и др. поражения органа зрения	Контроль зрения 1 раз в 6 мес.	Препараты на основе рекомбинантного человеческого интерферона $\alpha 2\beta$, Витамины-минеральные комплексы, адаптогены растительного происхождения	Отсутствие помутнения роговой оболочки, восстановление зрения.	Выписывается педиатром через 3-4 недели после консультации офтальмолога
Кардит	ЭКГ. По показаниям ЭХО-КГ, холтеровское мониторирование, клинический и биохимический анализ крови	Диета, противовоспалительные, антигистаминные, антиаритмические, метаболические средства	Нормализация клинических, лабораторных и инструментальных показателей	Выписка в детские учреждения при клиником выздоровлении

Панкреатит, гепатит	Клинический и биохимический анализ крови, общий анализ мочи, копрограмма, УЗИ органов брюшной полости	Диета, ферментные препараты, гепатопротекторы, про- и пребиотические препараты	Нормализация клинических, лабораторных и инструментальных показателей	Выписка в детские учреждения при клиником и лабораторном выздоровлении
Неврит слухового нерва с явлениями нейросенсорной тугоухости	аудиометрия	Физиотерапевтическое лечение, витамины, нейротропные препараты	Нормализация слуха	Выписка в детские учреждения при клиником улучшении или выздоровлении
Хроническая рецидивирующая ЦМВИ	Клинический анализ крови, иммунограмма	Иммуномодуляторы, ганцикловир	Отсутствие или редкие рецидивы герпеса	Выписка в детские учреждения при клиником выздоровлении

4.14 Общие подходы к профилактике

Мероприятия в очаге не проводятся. Необходимо обеспечение больного отдельной посудой, предметами ухода.

После клинического выздоровления ребенок допускается в образовательную организацию без противоэпидемических ограничений.

Карантинно-изоляционные мероприятия в отношении контактных лиц не организовываются.

Специфическая профилактика ЦМВИ не проводится.

Для предотвращения внутриутробного инфицирования производится обследование женщин с неблагоприятными исходами беременностей в анамнезе с целью назначения терапии.

Необходимо соблюдение при уходе за новорожденными правил личной гигиены.

Доноры крови, почечных трансплантантов обследуются на наличие ЦМВИ.

К профилактическим относят меры, направленные на снижение риска парентерального заражения при ЦМВИ у беременной женщины (применение с профилактической целью специфического гипериммунного гамма-глобулина, родоразрешение путем кесарева сечения).

Профилактика ЦМВИ у пациентов после трансплантации органов и у больных СПИД может проводиться валацикловиром у детей старше 12 лет в дозе 2 г 4 раза в день длительно (до 90 дней и дольше).

4.15 Организация оказания медицинской помощи больным

Медицинская помощь детям больным ЦМВИ оказывается в виде:

- первичной медико-санитарной помощи;
- скорой, в том числе скорой специализированной, медицинской помощи;
- специализированной, в том числе высокотехнологичной, медицинской помощи.

Медицинская помощь детям больным герпетической инфекцией может оказываться в следующих условиях:

- амбулаторно (в условиях, не предусматривающих круглосуточное медицинское наблюдение и лечение);
- стационарно (в условиях, обеспечивающих круглосуточное медицинское наблюдение и лечение).

Первичная медико-санитарная помощь детям с ЦМВИ предусматривает:

- первичную доврачебную медико-санитарную помощь при легкой степени тяжести заболевания;
- первичную врачебную медико-санитарную помощь при легкой степени тяжести;
- первичную специализированную медико-санитарную помощь по показаниям при легкой и среднетяжелой степени тяжести.
- Первичная доврачебная медико-санитарная помощь детям в амбулаторных условиях осуществляется в фельдшерско-акушерских пунктах, родильных домах, перинатальных центрах, образовательных организациях (медицинские кабинеты дошкольных и общеобразовательных (начального общего, основного общего, среднего (полного) общего образования) учреждений, учреждений начального и среднего профессионального образования средним медицинским персоналом. При наличии в этих учреждениях врача, медицинская помощь оказывается в виде первичной врачебной медико-санитарной помощи.
- Первичная врачебная медико-санитарная помощь детям осуществляется врачом-педиатром участковым, врачом общей практики (семейным врачом) в амбулаторных условиях.
- При подозрении или выявлении у ребенка ЦМВИ, не требующей лечения в условиях стационара, врач-педиатр участковый (врач общей практики (семейный врач) направляет ребенка на консультацию в детский кабинет инфекционных заболеваний медицинской организации для оказания ему первичной специализированной медико-санитарной помощи.

Первичная специализированная медико-санитарная помощь детям осуществляется врачом-инфекционистом медицинской организации, оказывающим медицинскую помощь детям в амбулаторных условиях (детская поликлиника).

Специализированная, в том числе высокотехнологичная, медицинская помощь детям оказывается в условиях стационара врачами-инфекционистами и другими врачами-специалистами и включает в себя профилактику, диагностику, лечение заболеваний и состояний, требующих использования специальных методов и сложных медицинских технологий диагностики и лечения, а также медицинскую реабилитацию.

Лечение детей с ЦМВИ средней и тяжелой степени тяжести осуществляется в условиях стационара по направлению врача-педиатра участкового, врача общей практики (семейного врача), врача-инфекциониста, медицинских работников, выявивших инфекционное заболевание.

5. Мониторинг протокола ведения больных

Мониторинг Протокола (анализ использования Протокола, сбор информации по недостаткам и замечаниям), внесение дополнений и изменений в Протокол осуществляет ФГБУ НИИДИ ФМБА России. Обновление версии Протокола осуществляется по мере необходимости, но не реже 1 раза в год.

6. Экспертиза проекта протокола ведения больных

Экспертизу проекта протокола ведения больных проводят специалисты, представляющие медицинские организации, не участвующие в разработке протокола.

Разработчики в сопроводительном письме ставят перед экспертом вопросы, на которые он должен ответить, определяют сроки представления экспертного заключения, обычно не превышающие 30 дней с момента получения протокола. В экспертном заключении эксперт должен указать свою фамилию, имя, отчество, место работы и должность и дать ответы на поставленные в сопроводительном письме вопросы. В случае несогласия с отдельными положениями протокола эксперт предлагает свои варианты с указанием страниц и пунктов, по которым предложены замены. В случае необходимости продления сроков экспертизы эксперт в письменном виде сообщает об этом разработчикам с указанием сроков окончания экспертизы и обоснованием переноса сроков. Отсутствие экспертного заключения в установленные сроки означает согласие эксперта со всеми пунктами проекта протокола. По результатам экспертизы разработчики составляют сводную таблицу предложений и замечаний, принятых решений и их обоснований по форме, приведенной в приложении А, оформляют окончательную редакцию протокола.

Приложение А

ФОРМА ОФОРМЛЕНИЯ СВОДНОЙ ТАБЛИЦЫ ПРЕДЛОЖЕНИЙ И ЗАМЕЧАНИЙ, ПРИНЯТЫХ РЕШЕНИЙ И ИХ ОБОСНОВАНИЙ

Наименование нормативного документа	Рецензент (Ф.И.О., место работы, должность)	Результаты рецензирования (внесенные рецензентом предложения и замечания)	Принятое решение и его обоснование

7. Библиография

1. Воздушно-капельные инфекции у детей: Учебно-методическое пособие. Под редакцией проф. В.Ф. Учайкина. М: ГОУ ВПО РГМУ Росздрава. – 2009. – 337 с.
2. Исаков В.А. Герпесвирусные инфекции человека: руководство для врачей / В.А. Исаков, Е.И. Архипова, Д.В. Исаков. – СПб.: СпецЛит, 2013. – 670 с.
3. Инфекционные болезни у детей: под ред. проф. В.Н. Тимченко. – 4-е изд., испр. и доп. - СПб.: СпецЛит, 2012. – С. 218-224.
4. Инфекционные болезни у детей: учебное пособие / Э.Н. Симованьян [и др.]; под ред. Э.Н. Симованьян. – Изд. 2-ое, доп. и перераб. – Ростов н/Дону: Феникс, 2011. – 767 с.
5. Казмирчук В.Е. Клиника, диагностика и лечение герпесвирусных инфекций человека: монография / В.Е. Казмирчук, Д.В. Мальцев – К.: Феникс, 2009 – 248 с.
6. Калинина Н.М., Давыдова Н.И. Роль иммунотропной терапии в повышении эффективности лечения герпес-вирусных инфекций // Terra Medica. – 2009. – № 1(56). – С.17-22.
6. Опыт применения амиксина в комплексной терапии хронических герпесвирусных инфекций у часто болеющих детей / И.В. Бабаченко И. В., Левина А. С. и др. // Детские инфекции. 2012. – Т. 11. № 2. – С. 34–37.
7. Орлова О.А. Эпидемиологическая характеристика вирусных инфекций у ВИЧ-инфицированных беременных и их новорожденных детей: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. - М. - 2006. - 23 с.

8. Поражение сердца у детей с цитомегаловирусной инфекцией / М.С.Логинова и др. // Сиб.мед.журн, 2012. – Т.110, N3. – С.79–81.
9. Руководство по инфекционным болезням. В 2 кн. Кн.2 / под ред. акад. РАМН, проф. Ю.В.Лобзина, проф. К.В.Жданова. – 4-е изд., доп. и перераб. – СПб.: ООО «Издательство Фолиант», 2011. – 744 с.
10. Серебряная Н.Б. Новые подходы к терапии герпесвирусной инфекции: пособие для врачей / Н.Б. Серебряная, В.Н. Егорова // СПб: Новая альтернативная полиграфия. - 2007. – 28 с.
11. . Учайкин В. Ф. Инфекционные болезни и вакцинопрофилактика у детей: учебник для вузов / Учайкин В. Ф., Нисевич Н. И., Шамшева О. В. . - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. — 688 с.
12. Яцык Г.В. Цитомегаловирусная инфекция / Г.В. Яцык, Н.Д. Одинаева, И.А. Беляева // Практика педиатра. В помощь врачу. – 2009. – №10. – С. 5-12.
13. Characterization of Cytomegalovirus Lung Infection in Non-HIV Infected Children / S.M. Restrepo-Gualteros [et al.] // Viruses 2014. – №6. – P. 2038-2051.
14. Early primary cytomegalovirus infection in pregnancy: maternal hyperimmunoglobulin therapy improves outcomes among infants at 1 year of age / S. Visentin [et al.] // Clin Infect Dis. – 2012. – 55: 497–503.
15. Effect of ganciclovir therapy on hearing in symptomatic congenital cytomegalovirus disease involving the central nervous system: a randomized, controlled trial. DW Kimberlin [et al.] // J Pediatr. – 2003. – 143(1):16-25.
16. Griffiths P.D. Strategies to prevent CMV infection in neonate. Semin Neonatol. – 2002. – 7: 4: 293-299.
17. Halwachs-Baumann G. Congenital Cytomegalovirus Infection: Epidemiology, Diagnosis, Therapy / by Gabriele Halwachs-Baumann: Springer, – 2011. – 163 p.
18. Immunoglobulin therapy of fetal cytomegalovirus infection occurring in the first half of pregnancy--a case-control study of the outcome in children / G. Nigro [et al.] // J Infect Dis. – 2012. – 205: 215–227.
19. Mylonakis E. Combination antiviral therapy for ganciclovir-resistant cytomegalovirus infection in solid-organ transplant recipients / E Mylonakis, WM Kallas, JA Fishman // Clin Infect Dis. – 2002. – 34(10):1337.
20. Resolution of Mild Ganciclovir-Resistant Cytomegalovirus Disease with Reduced-Dose Cidofovir and CMV-Hyperimmune Globulin / Patel S.J. [et al.] // Journal of Transplantation. – 2014, - <http://dx.doi.org/10.1155/2014/342319>
21. Schleiss MR. Congenital cytomegalovirus infection: molecular mechanisms mediating viral pathogenesis / Infect Disord Drug Targets. – 2011. – 11(5):449-65.
22. Schleiss MR. Persistent and recurring viral infections: the human herpesviruses / Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care. – 2009. – 39(1):7-23.
23. Schleiss MR Role of breast milk in acquisition of cytomegalovirus infection: recent advances. Curr. Opin. Pediatr. 2006, – 18 (1): 48–52.
24. Valganciclovir for the prevention of complications of late cytomegalovirus infection after allogeneic hematopoietic cell transplantation: a randomized trial / Boeckh M [et al.] // Ann. Intern. Med. – 2015. – 162 (1); 1-10