

Перинатальные аспекты цитомегаловирусной инфекции

В.Б. Цхай^{1, 2}

¹ ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России; Россия, г. Красноярск

² ФГБУ «Федеральный Сибирский научно-клинический центр ФМБА»; Россия, г. Красноярск

РЕЗЮМЕ

Цель. Систематизировать современные данные о перинатальных аспектах цитомегаловирусной инфекции (ЦМВИ).

Основные положения. Вирусные инфекции во время беременности могут приводить к внутриутробному инфицированию плода и тяжелым последствиям для здоровья ребенка не только в неонатальном периоде, но и в дальнейшей жизни. Цитомегаловирус (ЦМВ) встречается повсеместно, в Российской Федерации частота серопозитивности составляет от 50 до 80%. Анализ данных Роспотребнадзора свидетельствует о ежегодной регистрации случаев ЦМВИ у детей и взрослых, однако отмечается недоучет заболеваемости острой и вторичной активной ЦМВИ у беременных и врожденной ЦМВИ у детей в связи с низкой этиологической расшифровкой инфекционной патологии и отсутствием баз данных по результатам обследования беременных и их новорожденных на маркеры внутриутробных инфекций, включая ЦМВИ.

Заключение. Анализ литературы выявил значительную вариативность и неоднородность в определении симптоматической инфекции, вызванной ЦМВ, и, как следствие, в подходах к скринингу, диагностике и лечению ЦМВИ у беременных. Экспериментальные результаты подтверждают необходимость дальнейшей разработки вакцины для профилактики врожденной ЦМВИ.

Ключевые слова: пренатальная инфекция, беременность, врожденная цитомегаловирусная инфекция, гипериммунный глобулин, валацикловир, скрининг на цитомегаловирус.

Для цитирования: Цхай В.Б. Перинатальные аспекты цитомегаловирусной инфекции. Доктор.Ру. 2025;24(1):57–63. DOI: 10.31550/1727-2378-2025-24-1-57-63

Perinatal Aspects of Cytomegalovirus Infection

V.B. Tskhay^{1, 2}

¹ Prof. V.F. Voino-Yasensky Krasnoyarsk State Medical University; Krasnoyarsk, Russian Federation

² Federal Siberian Scientific and Clinical Centre; Krasnoyarsk, Russian Federation

ABSTRACT

Aim. To describe possible mechanisms of intrauterine infection on the fetus in the presence of cytomegalovirus (CMV) infection in the mother, as well as the negative consequences of CMV infection for the fetus and newborn.

Key points. The negative impact of CMV infection on the fetus depends on both — its form (acute, latent, primary, reinfection) and the gestational age at which the infection develops. The article presents modern methods to diagnose CMV infection during pregnancy, aimed at validating the presence of an active infectious process (active virus replication) and confirming the CMV nature of organ damage by direct methods of detecting the virus, its antigens and DNA. The article reflects the profit of screening pregnant women for CMV infection, as well as drug treatment with antiviral drugs and specific hyperimmune globulin.

Conclusion. The data analysis revealed significant variability and heterogeneity in approaches to screening, diagnosis and treatment of CMV infection in pregnant women. To develop screening programs and clinical protocols for the management of pregnant women with CMV infection, a consensus based on reliable data from randomized clinical trials is required.

Keywords: prenatal infection, pregnancy, congenital cytomegalovirus infection, hyperimmune globulin, valaciclovir, cytomegalovirus screening.

For citation: Tskhay V.B. Perinatal aspects of cytomegalovirus infection. Doctor.Ru. 2025;24(1):57–63. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2025-24-1-57-63

Цитомегаловирус (ЦМВ) является одной из самых распространенных причин врожденных инфекций в развитых странах, поскольку он способен инфицировать плод как при первичном, так и при рецидивирующем заражении матери. Более того, ЦМВ — наиболее серьезная врожденная инфекция, связанная с тяжелыми неврологическими и сенсорно-моторными последствиями, которые могут проявиться при рождении или развиться позже [1, 2].

Вирусные инфекции во время беременности могут быть причиной внутриутробного инфицирования плода и приводить к тяжелым последствиям для здоровья ребенка не только в неонатальном периоде, но и в дальнейшей жизни. К перинатально значимым возбудителям вирусного

происхождения относятся вирусы простого герпеса (ВПГ) 1 и 2 типов, вирус ветряной оспы, вирус Эпштейна — Барр, ЦМВ, вирусы герпеса человека, парвовирус человека В19 и другие [3–5]. Все эти вирусы обладают ДНК-оболочкой и общей способностью устанавливать латентный период и повторно активироваться на более поздних сроках [6]. Структурные аномалии плода могут быть результатом их воздействия на разных этапах гестационного процесса, а передача инфекции во время беременности или родов способна вызвать серьезные заболевания новорожденных [7].

ЦМВ встречается повсеместно. Специфические антитела класса IgG, подтверждающие перенесенную инфекцию, обнаруживаются примерно у 60% взрослого населения

✉ Цхай Виталий Борисович / Tskhay, V.B. — E-mail: tchai@yandex.ru

развитых стран, в странах третьего мира этот показатель достигает 90–100%, при этом значительно варьируя в различных популяциях даже в пределах одного государства в зависимости от этнических и социально-экономических факторов [2, 8]. В среднем у 90–95% взрослого населения обнаруживаются антитела к ЦМВ [8]. В Российской Федерации частота серопозитивности составляет от 50 до 80%¹.

Отечественными специалистами в 2020 г. был представлен анализ официальной медицинской статистики за 2008–2018 гг. по заболеваемости цитомегаловирусной инфекцией (ЦМВИ) у различных категорий больных, а также заболеваемости и летальности при врожденной ЦМВИ. Изучение сведений, изложенных в докладах Роспотребнадзора, в формах федерального статистического наблюдения, показало, что случаи ЦМВИ у детей и взрослых регистрируются ежегодно, но отмечается существенный недоучет заболеваемости острой и вторичной активной ЦМВИ у беременных и врожденной ЦМВИ у детей в связи с низкой этиологической расшифровкой инфекционной патологии у беременных, «состояний, возникающих в перинатальном периоде и врожденных аномалий», «инфекций перинатального периода» у младенцев, а также отсутствие баз данных по результатам обследования беременных и их новорожденных на маркеры внутриутробных инфекций, в том числе ЦМВИ, в перинатальных центрах [9].

ЦИТОМЕГАЛОВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ

ЦМВ представляет собой вирус герпеса с двухцепочечной ДНК. Двумя основными известными источниками первичной ЦМВИ во время беременности являются половая активность и контакт с маленькими детьми [10]. Приобретенный иммунитет к ЦМВ не предотвращает повторного заражения его новым штаммом, и по всему миру циркулирует множество генетически различных штаммов ЦМВ [11]. Первичная инфекция возникает примерно в 1–4% случаев беременности и протекает бессимптомно у большинства иммунокомпетентных взрослых.

У младенцев, заразившихся внутриутробно, наиболее частыми неврологическими признаками ЦМВИ являются микроцефалия, нейросенсорная тугоухость (35%), гипотония, вялость, трудности с кормлением и судороги. Примерно у 10–15% могут наблюдаться нарушения зрения. Дополнительными потенциальными неблагоприятными последствиями инфицирования являются нарушения развития (40–50%) и преждевременные роды (10–35%) [12].

Частота врожденной передачи ЦМВ достигает 50% у женщин, первично инфицированных им во время беременности, и менее 2% — у женщин с повторной инфекцией. Однако из-за высокой распространенности ЦМВИ до зачатия две трети случаев врожденного ЦМВ являются результатом повторного заражения его новым штаммом или реактивации латентного вируса [10, 11]². Частота врожденной ЦМВИ (но не тяжесть последствий) увеличивается по мере прогрессирования беременности, при этом у 90% новорожденных с перинатальной инфекцией симптомы заболевания не проявляются [13].

Виремия, особенно при состояниях, приводящих к нарушению плацентарного барьера, способствует трансплацентарной

передаче ЦМВ. Поступивший в организм плода вирус активно реплицируется и распространяется, так как не встречает должного иммунного сопротивления. Степень поражения плода при этом зависит от интенсивности размножения вируса и периода гестации, в который происходит развитие инфекции. При этом возможны как минимальные проявления заболевания (бессимптомные, субклинические формы), так и тяжелые поражения — эмбрио- и фетопатии с генерализованными воспалительными изменениями [13, 14]. Трансплацентарное инфицирование в первом триместре беременности приводит к порокам развития центральной нервной системы, желудочно-кишечного тракта, желчевыводящих путей (атрезии желчевыводящих путей), врожденному циррозу печени, хориоретинитам, блокаде проводящих путей сердца. Инфицирование на более поздних сроках гестации может быть причиной развития прогрессирующей желтухи, геморрагического синдрома, гепатоспленомегалии, пневмонии³.

В исследовании А.Г. Мосапи и соавт. изучалось влияние латентной ЦМВИ на частоту осложнений беременности у здоровых женщин. Не было выявлено различий в отношении кесарева сечения (отношение шансов (ОШ) = 0,916, $p = 0,856$), отслойки плаценты (ОШ = 1,004, $p = 1,00$), частоты гестационной гипертензии (ОШ = 1,078, $p = 1,00$), оценки по шкале Апгар ($p = 0,225$), гестационного возраста при рождении ($p = 0,434$) и массы тела новорожденного ($p = 0,365$). Была установлена пограничная значимая разница в отношении наличия выкидышей в анамнезе (ОШ = 8,467, $p = 0,051$). Авторы пришли к заключению, что наличие латентной ЦМВИ не влияет на вероятность осложнений у здоровых женщин [15].

ДИАГНОСТИКА

Диагностика первичного материнского инфицирования ЦМВ во время беременности должна основываться на определении сероконверсии (появлении *de novo* вирус-специфического иммуноглобулина G (IgG) в сыворотке беременных женщин, которые ранее были серонегативными) или на обнаружении специфических иммуноглобулинов M (IgM) и антител IgG в сочетании с низкой авидностью IgG [16, 17]. Пренатальная диагностика фетального инфицирования ЦМВ несовершенна и основана на амниоцентезе, проводимом не менее чем через 8 недель после предполагаемой материнской инфекции и после 17 недель беременности [18].

ДНК ЦМВ обнаруживается в амниотической жидкости, полученной при амниоцентезе, в случаях, когда плод инфицирован [10]⁴. Однако в литературе также сообщалось о примерах врожденной неонатальной ЦМВИ при отрицательном результате амниоцентеза [19]. Целью систематического обзора, представленного в 2023 г., являлось сравнение исходов беременностей с отрицательным и положительным результатами амниоцентеза с точки зрения частоты поражения плода и долгосрочных последствий. Было установлено, что отрицательный результат амниоцентеза у беременных женщин с ЦМВИ гарантирует отсутствие вреда для плода и долгосрочных последствий для ребенка, даже если произошла передача инфекции [20].

Обычно плановое скрининговое ультразвуковое исследование (УЗИ) беременным женщинам проводят на 18–20-й неделях гестации. Если по его результатам выявляются

¹ Врожденная цитомегаловирусная инфекция. Клинические рекомендации. М.; 2023. URL: https://dep_pediatr.pnzgu.ru/files/dep_pediatr.pnzgu.ru/1295_kr23p35p1mz.pdf (дата обращения — 02.03.2025).

² Там же.

³ Там же.

⁴ Там же.

какие-либо отклонения, это может указывать на врожденную ЦМВИ. В таких случаях крайне важно проверить мать на первичную ЦМВИ с помощью серологического исследования и провести амниоцентез. Отклонения, диагностированные при УЗИ, не всегда указывают на врожденную ЦМВИ, однако подтверждение наличия этой вирусной инфекции играет ключевую роль в оценке потенциальных рисков и прогнозировании состояния плода [21].

В исследовании I. Марра и соавт. установлено, что нет прямой зависимости между показателями вирусной нагрузки в околоплодных водах и симптомами внутриутробной ЦМВИ. Использование амниоцентеза для определения вирусной нагрузки обеспечивает чувствительность и специфичность 66,7 и 84,3% соответственно. Это особенно актуально для плодов без эхографических признаков или серьезных отклонений при пренатальном УЗИ на момент первоначальной оценки. Таким образом, способность этого метода тестирования прогнозировать симптоматическую инфекцию несколько ограничена [19].

Магнитно-резонансная томография является дополнительным к УЗИ методом для пренатальной диагностики головного мозга и внутренних органов плода. Такие патологии, как вентрикуломегалия, пороки развития коры головного мозга, кальцификация, гепатоспленомегалия, изменения сигналов печени, не являются исключительной особенностью врожденной ЦМВИ, но в то же время требуют тщательного исследования на эту инфекцию [22].

Чаще всего ЦМВИ протекает бессимптомно, однако даже в таких случаях она может привести к серьезным последствиям. Клиническая симптоматика ЦМВИ отмечается у 5–10% детей. Типичными клиническими признаками врожденной ЦМВИ являются микроцефалия, умственная отсталость, прогрессирующая тугоухость и нервно-мышечная инфекция. Тугоухость присутствует у 30–60% детей с врожденной симптоматической ЦМВИ, при этом в большинстве случаев она двусторонняя [20].

В то время как большинство центров включают классические признаки и симптомы тяжелой ЦМВИ в определение симптоматической инфекции (например, микроцефалию, хориоретинит, аномалии спинномозговой жидкости и гематологические аномалии), в отношении аномалий нейровизуализации или нарушений слуха наблюдается большая вариативность [23].

Учитывая то, что многие перинатальные инфекции у беременных не поддаются обнаружению, а проявления их неспецифичны, диагностика первичной ЦМВИ у беременных женщин только на основании клинических данных является сложной задачей [24]. Поэтому серологические тесты не должны быть единственным средством диагностики врожденной ЦМВИ во время беременности.

СКРИНИНГ

Внедрение рутинного скрининга беременных женщин, направленного на выявление первичной ЦМВИ, остается спорным вопросом из-за целого ряда проблем. Во-первых, поставить точный диагноз первичной ЦМВИ только с помощью серологических тестов затруднительно. Положительный результат теста на иммуноглобулин IgM сложно интерпретировать как первичную инфекцию, поскольку у некоторых людей IgM ЦМВ сохраняется в течение длительного времени (от 5 месяцев до более чем 1 года) после заражения. Клинический пороговый титр IgM не установлен и может потребовать дальнейшего изучения. Авидность IgG способна

служить точным показателем недавней первичной инфекции, но тест на ее определение трудоемок, а его коммерческая доступность ограничена [25].

Сероконверсия IgG и IgM с высоким титром на ранних сроках беременности — предиктор врожденной ЦМВИ. Высокий титр IgM (индекс > 7,28) является прогностическим фактором, несмотря на относительно низкую чувствительность. При первом обследовании у матерей с врожденной ЦМВИ уровни IgG уже были на плато. Материнский скрининг не имел достаточной положительной прогностической ценности для диагностики врожденной ЦМВИ, но позволял выявлять ее бессимптомные случаи на ранней стадии [16].

Французские специалисты в 2022 г. опубликовали результаты исследования, в котором проводилась оценка экономической эффективности пренатального выявления врожденной ЦМВИ при первичной инфекции у матери в первом триместре беременности. Женщины обследовались в рамках стандартного наблюдения за беременностью с проведением серологического тестирования на 7-й и 12-й неделях гестации. Авторы продемонстрировали, что переход к популяционному подходу в борьбе с ЦМВИ у плода повлечет за собой высокие денежные и организационные затраты, но при этом повысит уровень выявления заболевания с 15 до 94%. Было показано, что серологический скрининг на определение ЦМВ с последующей профилактикой валацикловиrom может предотвратить от 58 до 71% тяжелых случаев ЦМВИ за 38 евро на беременность [26].

Выявление ЦМВИ во время беременности может вызвать у матери сильное беспокойство из-за неопределенности в отношении того, насколько серьезным будет заболевание у новорожденного, и привести к дополнительным обследованиям и возможному (ненужному) прерыванию беременности [27]. В отсутствие международного консенсуса и рекомендаций по скринингу беременных существующие практики в разных странах различны [28].

E. Ozdemir и соавт. рекомендуют проводить скрининг на ЦМВ в первом триместре беременности у всех, даже серопозитивных, беременных женщин примерно на 8-й и 14-й неделях гестации [24].

ЛЕЧЕНИЕ

Относительно эффективности, безопасности и целесообразности пренатальной медикаментозной терапии, в том числе противовирусной, не существует однозначного общепризнанного мнения. Несмотря на то, что врожденная ЦМВИ является основной причиной нейросенсорной тугоухости и нарушений развития у детей в США, в этой стране в настоящее время не рекомендуются ни пренатальный скрининг, ни противовирусное лечение ЦМВИ во время беременности [29, 30].

В научной литературе рассматривается возможность использования ацикловира и его аналогов у женщин с наличием ДНК ЦМВ в амниотической жидкости, учитывая успешное и безопасное применение данных препаратов у беременных для лечения и профилактики герпетических инфекций [31].

Согласно последним данным об эффективности и безопасности пренатального применения валацикловира при врожденной ЦМВИ, представленным в систематическом обзоре, прием этого препарата во время беременности при наличии у матери ЦМВИ снижает риск врожденной ЦМВИ. Однако авторы исследования указывают, что для выяснения того, может ли валацикловир влиять на течение инфекции

и риск симптоматической инфекции у плода или новорожденного, необходимы дополнительные подтверждения. Согласно оценке GRADE, качество доказательств, свидетельствующих о том, что валацикловир снижает риск врожденной ЦМВИ и неблагоприятных перинатальных исходов, было очень низким [32].

В открытом исследовании II фазы применение перорального валацикловира (8 г/сут) у женщин во время беременности было связано с более высокой вероятностью рождения ребенка без симптомов инфицирования (82%) по сравнению с контрольной группой, не принимавшей препарат (43%). Валганцикловир, назначаемый новорожденным с симптомами ЦМВИ, вероятно, улучшает слух и неврологические симптомы, степень выраженности и продолжительность лечения которых все еще обсуждаются [33].

C. Chatzakis и соавт. представили результаты метаанализа, включившего три исследования (527 женщин) и направленного на оценку эффективности и безопасности лечения валацикловиром для вторичной профилактики врожденной ЦМВИ. Авторы пришли к выводу, что пероральный прием валацикловира в дозировке 8 г/день позволяет снизить частоту вертикальной передачи ЦМВ после первичной материнской инфекции, приобретенной до зачатия или в первом триместре беременности, с низкой частотой побочных эффектов [29].

По данным исследования V. Serog и соавт., проведенного во Франции, вторичная профилактика с помощью валацикловира оказала значительное влияние на передачу ЦМВ от матери к плоду и клинические исходы у новорожденных. Так, число тяжело инфицированных новорожденных сократилось на 58% при дополнительных финансовых затратах в размере 3,5% [26].

В 2024 г. были опубликованы данные систематического обзора, посвященного лечению ЦМВИ. Авторы сообщили, что в настоящее время появились препараты для терапии ЦМВИ, нацеленные на вирусную полимеразу, но их применение невозможно у беременных женщин, поскольку осложнено токсичностью и возникновением резистентности. В частности, речь идет о марибавириде и летермовириде, новейших противовирусных препаратах, разработанных с другими целями. Для профилактики и лечения врожденной ЦМВИ осуществляется поиск новых противовирусных препаратов, способных ингибировать репликацию ЦМВ с наименьшей токсичностью. Производные артемизинина, кверцетин и байкалеин, полученные из природных молекул, продемонстрировали непрямую активность против ЦМВ [17].

ИММУНОТЕРАПИЯ

Вопрос иммунотерапии при инфицировании ЦМВ и ВПГ во время беременности является предметом большой дискуссии, и в настоящее время произошел пересмотр многих позиций, связанных с ее пользой в лечении внутриутробных инфекций. Когда-то считалось, что у беременной женщины «подавлен иммунитет». Современными исследованиями доказано, что на самом деле беременная женщина претерпевает иммунологическую трансформацию, при которой иммунная система необходима для развития и поддержки гестации и растущего плода. Вирусная инфекция нарушает иммунологическую роль плаценты, влияющую на глобальную реакцию матери на внутриутробные инфекции [34].

До сих пор в научном сообществе окончательно не решен вопрос: к благоприятным или негативным последствиям приводит лечение ЦМВИ специфическим гипериммунным

глобулином? Так, по данным M. Leruez-Ville и соавт., медикаментозная иммунотерапия, в частности применение гипериммунных глобулинов при ЦМВИ у беременных, направлена на снижение риска вертикальной передачи инфекции, но в двух рандомизированных контролируемых исследованиях не было выявлено никакой пользы от ее проведения [33]. Вместе с тем, использование терапии гипериммунным глобулином является многообещающим направлением, особенно с целью лечения вирусных инфекций, против которых не существует специфических методов терапии или лицензированных вакцин [35].

В исследовании российских ученых интерфероновый статус, клеточно-опосредованный и гуморальный иммунитет были проанализированы в первый день жизни у 52 новорожденных, которые родились от матерей, инфицированных ЦМВ и ВПГ и получавших Виферон в составе комплексной терапии. В сравнительную группу вошли 44 новорожденных от матерей с теми же инфекциями, которые не принимали Виферон. Анализ фенотипических характеристик лимфоцитов у женщин, получавших Виферон, показал увеличение относительного количества Т-лимфоцитов, CD8(+) лимфоцитов, рост сниженных и уменьшение повышенных значений иммунорегуляторного индекса, увеличение относительного количества естественных киллеров. Титры интерферона (ИФН)-α и ИФН-γ были выше при сравнении как с показателями контрольной группы, так и со значениями у беременных женщин, не принимавших Виферон. При оценке статуса ИФН у новорожденных из экспериментальной группы по сравнению с детьми от матерей, не получавших Виферон, было обнаружено снижение выработки ИФН-α и повышение уровня ИФН-γ [36].

По данным итальянских специалистов, опубликовавших результаты своей работы в 2006 г., лечение беременных женщин с ЦМВ и ВПГ-инфекциями Вифероном в сочетании с ИФН-γ в третьем триместре способствовало благоприятному течению беременности, усилению противовирусного иммунитета и снижению частоты внутриутробных инфекций. Применение терапии Вифероном у инфицированных матерей позволяло снизить антигенную нагрузку на иммунитет плода и нормализовать иммунологические показатели у новорожденных, что способствовало развитию нормального иммунного ответа при внутриутробной инфекции [37]. Однако впоследствии эта статья была отозвана по решению редакции журнала.

В исследовании, проведенном датскими специалистами, продемонстрировано, что лечение специфическим гипериммунным глобулином беременных, инфицированных ЦМВ, оказалось эффективным: отмечено снижение прогрессирования симптомов. При этом авторы отмечают, что доказательств в пользу лечения ЦМВИ с помощью гипериммунного глобулина еще недостаточно, а риск токсических и карциногенных побочных эффектов для плода вероятен [38].

L.D. Chiaie и соавт. представили данные о положительном опыте терапии гипериммунным глобулином при первичной ЦМВИ во время беременности. По данным авторов, основанном на курации 50 беременных женщин с первичной ЦМВИ, антенатальное лечение гипериммунным глобулином хорошо переносилось и не было связано с недоношенностью или снижением массы тела при рождении [39].

В 2019 г. были опубликованы результаты ретроспективного наблюдательного исследования, проведенного в трех больницах третьего уровня в Мадриде. В период 2009–2015 гг. лечение ЦМВИ гипериммунным глобулином

проводилось всем беременным женщинам ($n = 36$) с первичной инфекцией ЦМВ и/или при обнаружении ДНК ЦМВ в амниотической жидкости. Авторы пришли к выводу, что профилактическое введение гипериммунного глобулина беременным с первичной ЦМВИ, по-видимому, значительно не снижает частоту врожденной инфекции, но является безопасным и может оказывать благоприятное воздействие на симптомы и последствия для инфицированных плодов. Риск долгосрочных последствий у плодов без аномалий по результатам УЗИ до введения гипериммунного глобулина низок, следовательно, это может быть вариантом для инфицированных плодов с нормальной визуализацией. С другой стороны, риск неблагоприятных последствий среди инфицированных плодов с аномалиями, выявленными при УЗИ, высок, несмотря на лечение и введение гипериммунного глобулина [40].

Позднее были представлены данные масштабного многоцентрового рандомизированного исследования с двойным слепым контролем, проведенного в США. В общей сложности 206 082 беременные женщины прошли скрининг на первичную ЦМВИ до 23 недель гестации. В дальнейшем из 712 (0,35%) участниц, у которых результаты оказались положительными, 399 (56%) были рандомизированы. Как показали данные исследования, введение гипериммуноглобулина против ЦМВ беременным женщинам, начатое до 24 недель гестации, не приводило к снижению частоты врожденной ЦМВИ или перинатальной смертности по сравнению с плацебо [41].

На сегодняшний день крайне остро стоит проблема выбора препаратов для лечения активной ЦМВИ у беременных и антенатальной ЦМВИ у новорожденных. По мнению В.Т. Шахгильдяна, использование ИФН α -2b и подобных ему препаратов иммуноглобулина человека абсолютно неоправданно. Применение анти-ЦМВ иммуноглобулина целесообразно для лечения острой и высокоактивной вторичной ЦМВИ в первом триместре беременности, а также при терапии врожденной, но бессимптомной ЦМВИ у детей [31].

ОБСУЖДЕНИЕ

Отмечается значительная вариативность и неоднородность в определении симптоматической инфекции, вызванной ЦМВ, и, как следствие, в подходах к скринингу, диагностике и лечению ЦМВИ у беременных. Консенсус Общества медицины матери и плода (Society for Maternal-Fetal Medicine, SMFM) констатирует, что амниоцентез является наилучшим вариантом в качестве пренатального диагностического инструмента для выявления врожденной ЦМВИ у плода и выполняется на сроках более 21 недели беременности и более 6 недель с момента инфицирования матери (уровень 1C); не рекомендуется рутинный скрининг всех беременных женщин на предмет наличия первичной ЦМВИ на данном этапе (уровень 1B) и родовое лечение ганцикловиром или валацикловиром; особо отмечается, что любая родовая терапия против ЦМВИ как противовирусными

препаратами, так и гипериммуноглобулином допустима только в рамках исследовательского протокола [42].

В отсутствие международного консенсуса и рекомендаций по скринингу беременных практикуемые методы неоднородны [28]. Хотя руководства по клинической практике активно не рекомендуют рутинный серологический скрининг во время беременности, большинство из них не соответствовали стандартным процессам разработки. Существующие рекомендации подкреплены ограниченными доказательствами низкого уровня, что свидетельствует об отсутствии надежных научных данных в этой области.

В опубликованных протоколах по ведению беременных из группы риска по заражению ЦМВ или с подтвержденной ЦМВИ целью основных мероприятий по профилактике врожденной ЦМВИ является снижение первичного и повторного заражения беременной женщины и предупреждение вертикальной трансмиссии во время беременности [19, 23]⁵. По данным проведенных исследований, наиболее эффективным методом профилактики является информирование беременной о соблюдении гигиены для предупреждения заражения [43].

Некоторые отечественные специалисты рекомендуют включение обследований на ЦМВИ в обязательный стандарт прегравидарной подготовки, а также последующий мониторинг во время беременности, что позволит своевременно диагностировать эту инфекцию и определить терапевтическую тактику ведения беременной [44].

Методы специфической профилактики врожденной ЦМВИ, основанные на вакцинации женщин высокого риска, в настоящее время находятся в стадии клинических испытаний. Создание вакцины для профилактики врожденной ЦМВИ является одним из важнейших приоритетов общественного здравоохранения. Экспериментальные вакцины нацелены на вирусный гликопротеин как на индуктор нейтрализующих антител и фосфопротеин-65 как на индуктор цитотоксических Т-клеток. Антитела к вирусному гликопротеину нейтрализуют проникновение ЦМВ во все типы клеток, но их эффективность ниже по сравнению с антителами, которые блокируют проникновение в эпителиальные клетки, воздействуя на пентамерный комплекс (gH/gL/UL128/UL130/UL131) [45]. Защитные корреляты иммунитета, вызванного вакциной, могут быть разными у беременных женщин. По мере накопления знаний о факторах, влияющих на защиту, окончательная сертификация вакцин против ЦМВ может отражать уникальность целевых групп населения, подлежащих иммунизации [46].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализ литературы выявил значительную вариативность и неоднородность в определении симптоматической инфекции, вызванной ЦМВ, и, как следствие, в подходах к скринингу, диагностике и лечению ЦМВИ у беременных. Экспериментальные результаты подтверждают необходимость дальнейшей разработки вакцины для профилактики врожденной ЦМВИ.

Конфликт интересов / Disclosure

Автор заявляет об отсутствии возможных конфликтов интересов.
The author declares no conflict of interest.

Финансирование / Founding source

Автор заявляет об отсутствии внешнего финансирования при написании статьи.
The author declares that there is no external funding for analysis work.

⁵ Там же

Об авторе / About the author

Цхай Виталий Борисович / Tskhay, V.B. — д. м. н., профессор, заведующий кафедрой перинатологии, акушерства и гинекологии лечебно-го факультета ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России; научный руководитель по акушерству и гинекологии ФГБУ ФСНКЦ ФМБА России. eLIBRARY.RU SPIN: 5343-8240. <https://orcid.org/0000-0003-2228-3884>. E-mail: tchai@yandex.ru

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Nigro G., Muselli M. Prevention of congenital cytomegalovirus infection: review and case series of valaciclovir versus hyperimmune globulin therapy. *Viruses*. 2023;15(6):1376. DOI: 10.3390/v15061376
2. Mussi-Pinhata M.M., Yamamoto A.Y., Aragon D.C., Duarte G. et al. Seroconversion for cytomegalovirus infection during pregnancy and fetal infection in a highly seropositive population: "The BraCHS Study". *J. Infect. Dis.* 2018;218(8):1200–4. DOI: 10.1093/infdis/jiy321
3. Auriti C., De Rose D.U., Santisi A., Martini L. et al. Pregnancy and viral infections: mechanisms of fetal damage, diagnosis and prevention of neonatal adverse outcomes from cytomegalovirus to SARS-CoV-2 and Zika virus. *Biochim. Biophys. Acta Mol. Basis Dis.* 2021;1867(10):166198. DOI: 10.1016/j.bbdis.2021.166198
4. San Martín-González N., Castro-Quintas Á., Marques-Feixa L., Ayesa-Arriola R. et al. Maternal respiratory viral infections during pregnancy and offspring's neurodevelopmental outcomes: a systematic review. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2023;149:105178. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2023.105178
5. Дмитриенко К.В., Яворская С.Д., Изитова М.Б., Лебедева Е.И. Роль вируса папилломы человека в генезе акушерских и перинатальных осложнений (обзор литературы). *Сибирское медицинское обозрение*. 2024;2:24–9. Dmitrienko K.V., Yavorskaya S.D., Igitova M.B., Lebedeva E.I. Human papilloma virus: spotlight on the reproduction and obstetric outcomes (a literature review). *Siberian Medical Review*. 2024;2:24–9. (in Russian). DOI: 10.20333/25000136-2024-2-24-29
6. León-Juárez M., Martínez-Castillo M., González-García L.D., Helguera-Repetto A.C. et al. Cellular and molecular mechanisms of viral infection in the human placenta. *Pathog. Dis.* 2017;75(7):ftx093. DOI: 10.1093/femspd/ftx093
7. Sorokowska A., Pytlinska A., Frackowiak T., Sorokowski P. et al. Perceived vulnerability to disease in pregnancy and parenthood and its impact on newborn health. *Sci. Rep.* 2024;14(1):20907. DOI: 10.1038/s41598-024-71870-w
8. Чернова Н.И. Особенности течения цитомегаловирусной инфекции урогенитального тракта у сексуально активных женщин. *Клиническая дерматология и венерология*. 2013;11(3):69–75. Chernova N.I. Specific features of cytomegalovirus infection of the urogenital tract in sexually active women. *Russian Journal of Clinical Dermatology and Venereology*. 2013;11(3):69–75. (in Russian)
9. Шахгильдян В.И., Александрова Е.П., Козырина Н.В., Шипулина О.Ю. и др. Цитомегаловирусная инфекция у беременных и новорожденных: эпидемиологический анализ, новые подходы к диагностике и лечению. *Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение*. 2020;8(2):80–94. Shakhgildyan V.I., Aleksandrova E.P., Kozyrina N.V., Shipulina O.Yu. et al. Cytomegalovirus infection in pregnant women and newborns: epidemiological analysis, new approaches to diagnosis and treatment. *Obstetrics and Gynecology: News, Opinions, Training*. 2020;8(2):80–94. (in Russian). DOI: 10.24411/2303-9698-2020-12008
10. Jenks C.M., Hoff S.R., Mithal L.B. Congenital cytomegalovirus infection: epidemiology, timely diagnosis, and management. *Neoreviews*. 2021;22(9):e606–13. DOI: 10.1542/neo.22-9-e606
11. Rybak-Krzyszowska M., Górecka J., Huras H., Massalska-Wolska M. et al. Cytomegalovirus infection in pregnancy prevention and treatment options: a systematic review and meta-analysis. *Viruses*. 2023;15(11):2142. DOI: 10.3390/v15112142
12. Cytomegalovirus (CMV). In: Levinson W., Chin-Hong P., Joyce E.A., Nussbaum J. et al. Review of medical microbiology & immunology: a guide to clinical infectious diseases. New York: McGraw-Hill Education; 2018: 286–8.
13. Liberati C., Sturniolo G., Brigadoi G., Cavinato S. et al. Burden of congenital CMV infection: a narrative review and implications for public health interventions. *Viruses*. 2024;16(8):1311. DOI: 10.3390/v16081311
14. Заплатников В.Л., Шахгильдян В.И., Подзолкова Н.М., Ефимов М.С. и др. Возможно ли предупредить последствия врожденной цитомегаловирусной инфекции? (взгляд акушера-гинеколога, инфекциониста и неонатолога). *РМЖ. Медицинское обозрение*. 2018;2(10):45–50. Zaplatnikov V.L., Shakhgildyan V.I., Podzolkova N.M., Efimov M.S. et al. Is it possible to prevent the consequences of congenital cytomegalovirus infection? (the opinion of the obstetrician-gynecologist, neonatologist and infectiologist). *Russian Medical Inquiry*. 2018;2(10):45–50. (in Russian)
15. Mocanu A.G., Stoian D.L., Daescu A.C., Motofelea A.C. et al. The impact of latent cytomegalovirus infection on spontaneous abortion history and pregnancy outcomes in romanian pregnant women. *Microorganisms*. 2024;12(4):731. DOI: 10.3390/microorganisms12040731
16. Torii Y., Yoshida S., Yanase Y., Mitsui T. et al. Serological screening of immunoglobulin M and immunoglobulin G during pregnancy for predicting congenital cytomegalovirus infection. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2019;19(1):205. DOI: 10.1186/s12884-019-2360-1
17. Vande Walle C., Maris F., Schiettecatte E., Herregods N. The value of magnetic resonance imaging in congenital cytomegalovirus infection: a systematic review. *Pediatr. Radiol.* 2024;54(13):2157–74. DOI: 10.1007/s00247-024-06051-y
18. Navti O.B., Al-Belushi M., Konje J.C.; FRCOG. Cytomegalovirus infection in pregnancy — an update. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2021;258:216–22. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2020.12.006
19. Mappa I., D'Antonio F., Khalil A., De Vito M. et al. Prognostic value of amniotic fluid viral load to predict adverse outcome in pregnancies complicated by congenital cytomegalovirus infection: a multicenter study. *Fetal Diagn. Ther.* 2023;50(1):1–7. DOI: 10.1159/000528936
20. Chatzakis C., Sotiriadis A., Dinas K., Ville Y. Neonatal and long-term outcomes of infants with congenital cytomegalovirus infection and negative amniocentesis: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2023;61(2):158–67. DOI: 10.1002/uog.26128
21. Khalil A., Heath P.T., Jones C.E., Soe A. et al. Congenital cytomegalovirus infection: update on screening, diagnosis and treatment: Scientific Impact Paper No. 56. *BJOG*. 2025;132(2):e42–52. DOI: 10.1111/1471-0528.17966
22. Diogo M.C., Glatte S., Binder J., Kiss H. et al. The MRI spectrum of congenital cytomegalovirus infection. *Prenat. Diagn.* 2020;40(1):110–24. DOI: 10.1002/pd.5591
23. Boscarino G., Romano R., Tegoni F., Iotti C. et al. Congenital cytomegalovirus severity definitions and treatment decisions around the world: a systematic scoping review of the literature. *J. Clin. Med.* 2024;13(19):5997. DOI: 10.3390/jcm13195997
24. Ozdemir E., Sarac Sivrikoz T., Sarsar K., Tureli D. et al. Evaluation of congenital cytomegalovirus infection in pregnant women admitted to a University Hospital in Istanbul. *Viruses*. 2024;16(3):414. DOI: 10.3390/v16030414
25. Tanimura K., Tairaku S., Ebina Y., Morioka I. et al. Prediction of congenital cytomegalovirus infection in high-risk pregnant women. *Clin. Infect. Dis.* 2017;64(2):159–65. DOI: 10.1093/cid/ciw707
26. Seror V., Leruez-Ville M., Özek A., Ville Y. Leaning towards cytomegalovirus serological screening in pregnancy to prevent congenital infection: a cost-effectiveness perspective. *BJOG*. 2022;129(2):301–12. DOI: 10.1111/1471-0528.16966
27. Périllaud-Dubois C., Belhadi D., Laouénan C., Mandelbrot L. et al. Current practices of management of maternal and congenital cytomegalovirus infection during pregnancy after a maternal primary infection occurring in first trimester of pregnancy: systematic review. *PLOS ONE*. 2021;16(12):e0261011. DOI: 10.1371/journal.pone.0261011

28. Xie M., Tripathi T., Holmes N.E., Hui L. Serological screening for cytomegalovirus during pregnancy: a systematic review of clinical practice guidelines and consensus statements. *Prenat. Diagn.* 2023;43(7):959–67. DOI: 10.1002/pd.6397
29. Chatzakis C., Shahar-Nissan K., Faure-Bardon V., Picone O. et al. The effect of valacyclovir on secondary prevention of congenital cytomegalovirus infection, following primary maternal infection acquired periconceptionally or in the first trimester of pregnancy. An individual patient data meta-analysis. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2024;230(2):109–17.e2. DOI: 10.1016/j.ajog.2023.07.022
30. Rincón-Guevara O., Leung J., Sugerman D.E., Lanzieri T.M. Is valacyclovir being used for cytomegalovirus infection during pregnancy? *Int. J. Gynaecol. Obstet.* 2024;167(1):468–70. DOI: 10.1002/ijgo.15603
31. Шахгильдян В.И. Клинические рекомендации и реальная клиническая практика в диагностике и лечении цитомегаловирусной инфекции у беременных и новорожденных. *Неонатология: новости, мнения, обучение.* 2023;11(1):83–91. Shakhgildyan V.I. Clinical guidelines and real clinical practice in the diagnosis and treatment of cytomegalovirus infection in pregnant patients and newborns. *Neonatology: News, Opinions, Training.* 2023;11(1):83–91. (in Russian). DOI: 10.33029/2308-2402-2023-11-1-83-91
32. D'Antonio F., Marinceu D., Prasad S., Khalil A. Effectiveness and safety of prenatal valacyclovir for congenital cytomegalovirus infection: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2023;61(4):436–44. DOI: 10.1002/uog.26136
33. Leruez-Ville M., Foulon I., Pass R., Ville Y. Cytomegalovirus infection during pregnancy: state of the science. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2020;223(3):330–49. DOI: 10.1016/j.ajog.2020.02.018
34. Narang K., Cheek E.H., Enninga E.A.L., Theiler R.N. Placental immune responses to viruses: molecular and histo-pathologic perspectives. *Int. J. Mol. Sci.* 2021;13;22(6):2921. DOI: 10.3390/ijms22062921
35. Pati I., Cruciani M., Candura F., Massari M.S. et al. Hyperimmune globulins for the management of infectious diseases. *Viruses.* 2023;15(7):1543. DOI: 10.3390/v15071543
36. Тареева Т.Г., Антипова И.И., Малиновская В.В., Сускова В.С. и др. Иммунный и интерфероновый статус у новорожденных после лечения вифероном беременных с цитомегаловирусной и герпетической инфекцией. *Иммунология.* 2000;5(2):193–202. Tareeva T.G., Antipova I.I., Malinovskaya V.V., Suskova V.S. et al. Immune and interferon status in newborns after viferon treatment of pregnant women with cytomegalovirus and herpes infection. *Immunologiya.* 2000;5(2):193–202. (in Russian)
37. Gattoni A., Parlato A., Vangieri B., Bresciani M. et al. Interferon-gamma: biologic functions and HCV therapy (type I/II) (1 of 2 parts). *Clin. Ter.* 2006;157(4):377–86
38. Kastrup A.M., Bonde J.P., Begtrup L.M. Prevention and treatment of cytomegalovirus infection in pregnant women and newborns. *Ugeskr. Laeger.* 2019;181(31):V08180573. (in Danish)
39. Chiaie L.D., Neuberger P., Vochem M., Lihs A. et al. No evidence of obstetrical adverse events after hyperimmune globulin application for primary cytomegalovirus infection in pregnancy: experience from a single centre. *Arch. Gynecol. Obstet.* 2018;297(6):1389–95. DOI: 10.1007/s00404-018-4703-y
40. Blázquez-Gamero D., Galindo Izquierdo A., Del Rosal T., Baquero-Artigao F. et al. Prevention and treatment of fetal cytomegalovirus infection with cytomegalovirus hyperimmune globulin: a multicenter study in Madrid. *J. Matern. Fetal Neonatal Med.* 2019;32(4):617–25. DOI: 10.1080/14767058.2017.1387890
41. Hughes B.L., Clifton R.G., Rouse D.J., Saade G.R. et al. Hyperimmune globulin to prevent congenital cytomegalovirus infection. *N. Engl. J. Med.* 2021;385(5):436–44. DOI: 10.1056/NEJMoa1913569
42. Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM); Hughes B.L., Gyamfi-Bannerman C. Diagnosis and antenatal management of congenital cytomegalovirus infection. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2016;214(6):B5–11. DOI: 10.1016/j.ajog.2016.02.042
43. Billette de Villemeur A., Tattevin P., Salmi L.R.; French Haut Conseil de la santé publique Working Group. Hygiene promotion might be better than serological screening to deal with cytomegalovirus infection during pregnancy: a methodological appraisal and decision analysis. *BMC Infect. Dis.* 2020;20(1):418. DOI: 10.1186/s12879-020-05139-8
44. Гринева А.А., Васильев В.В., Рогозина Н.В. Тактика ведения беременных с врожденными цитомегаловирусной и парвовирусной инфекциями. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии.* 2021;20(4):165–9. Grineva A.A., Vasiliev V.V., Rogozina N.V. Management of pregnant women with congenital cytomegalovirus and parvovirus infection. *Problems of Gynecology, Obstetrics and Perinatology.* 2021;20(4):165–9. (in Russian). DOI: 10.20953/1726-1678-2021-4-165-169
45. Anderholm K.M., Bierle C.J., Schleiss M.R. Cytomegalovirus vaccines: current status and future prospects. *Drugs.* 2016;76(17):1625–45. DOI: 10.1007/s40265-016-0653-5
46. McVoy M.A., Lee R., Saccoccio F.M., Hartikka J. et al. A cytomegalovirus DNA vaccine induces antibodies that block viral entry into fibroblasts and epithelial cells. *Vaccine.* 2015;33(51):7328–36. DOI: 10.1016/j.vaccine.2015.10.078

Поступила / Received: 09.02.2025

Принята к публикации / Accepted: 10.03.2025