**Типовая структура КП диагностики и лечения**

**НАЗВАНИЕ ПРОТОКОЛА**

1. **ВВОДНАЯ ЧАСТЬ**
   1. Код(ы) МКБ-10:

|  |  |
| --- | --- |
| **МКБ-10** | |
| **Код** | **Название** |
| **P35.1** | **Врожденная цитомегаловирусная инфекция** |

* 1. **Дата разработки/пересмотра протокола:** 29.11.2022
  2. **Сокращения, используемые в протоколе:**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| УД | – | Уровень доказательности |
| ЦМВ |  | Цитомегаловирусная инфекция |
| вЦМВ |  | Врожденная цитомегаловирусная инфекция |
| пЦМВ |  | Приобретенная цитомегаловирусная инфекция |
| ПСК |  | Пятна сухой крови |
| ОАК |  | Общий анализ крови |
| ГКСФ |  | Гранулоцит – колония стимулирующий фактор |
| ЗВУР |  | Задержка внутриутробного развития |
| ТФП |  | Тесты функции печени |
| ПЦР |  | Полимераза цепная реакция |
| РКИ |  | Рандомизированные контролируемые исследования |
| НПС |  | Нейросенсорная потеря слуха |
| ТМЛ |  | Терапевтический мониторинг лекарства |
| МЭ |  | Мочевина и электролиты |

* 1. **Пользователи протокола:** врачи неонатологи, педиатры
  2. **Категория пациентов:** новорожденные, недоношенные дети
  3. **Шкала уровня доказательности:**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Рейтинг качества | Определение | Пример методологии | Описание в тексте |
| Высокий | Дальнейшие исследования очень  вряд ли изменит нашу  уверенность в  оценке эффекта | Рандомизированные испытания или обсервационные исследования с двойным обновлением | А |
| Умеренный | Дальнейшие исследования  скорее всего, будет иметь важное влияние на нашу уверенность в  оценке эффекта и  может изменить оценку | Рандомизированные исследования пониженной категории  или модернизированный наблюдательный  исследования | Б |
| Низкий | Дальнейшие исследования очень  скорее всего, будет иметь  важное влияние на  нашу уверенность в  оценка эффекта и  скорее всего, изменит  оценку | Двойное понижение  рандомизированные испытания или  наблюдательные исследования. | С |
| Очень низкий | Любая оценка эффекта  очень неопределенно | Рандомизированный с тройным понижением рейтинга  исследования,  или пониженный  обсервационное исследование или серия случаев/доклад случаев | Д |
| Сила рекомендации | Определение | | Описание в тексте |
| Сильная  рекомендация для  использования (или не использования) в качестве  вмешательства | Наиболее информированные пациенты выбрали бы рекомендуемый руководство и клиницисты могут структурировать свои взаимодействие с пациентами соответственно | | 1 |
| Слабая рекомендация  Для использования (или не использования) в качестве  вмешательства | Выбор пациентов будет варьироваться в зависимости от их ценностей и  предпочтений, и клиницисты должны убедиться, что уход соответствует их ценностям и предпочтениям | | 2 |

* 1. **Определение** (необходимо указать ссылку на источник\*\*\*):

**Термин TORCH-инфекция**55 относится к врожденным инфекциям токсоплазмоза, другим (сифилис, гепатит B), краснухе, цитомегаловирусу (ЦМВ) и простому герпесу. Они вызываются вирусами Toxoplasma gondii, Treponema pallidum, вирусами гепатита В, вирусами краснухи, цитомегаловирусами и вирусами простого герпеса (ВПГ) соответственно. Другие патогены, связанные с врожденными инфекциями, включают вирус иммунодефицита человека (ВИЧ), парвовирус и вирус ветряной оспы.

**ЦМВ инфекция** – вирусное инфекционное заболевание человека, относится к семейству ДНК содержащий герпесвирусной инфекции, название произошло из-за гистопатологического проявления в виде инфицированных клеток, с обилием цитоплазмы и внутриядерными и цитоплазматическими включениями.

* 1. **Классификация (наиболее распространенные подходы, например: по этиологии, по стадии и т.д.).**

**Врожденная ЦМВ (вЦМВ)** инфекция происходит по крайней мере у 1% из всех живорожденных детей в США и является ведущей инфекционной причиной потери слуха и отставания в развитии. На данный момент отсутствует результаты исследований, указывающих на частоту врожденной ЦМВ инфекции в Республике Казахстан. В США, ежегодно из 40 тысяч инфицированных ЦМВ инфекцией новорожденных детей примерно 10% будут иметь симптоматическое проявление. Дополнительно, 10% без симптомных новорожденных будут иметь тяжелые последствия. Ежегодно, в США по крайней мере 8 тысяч новорожденных будут тяжело инфицированы или умрут в результате ЦМВ инфекции. Первичная ЦМВ происходит примерно у 1-3% беременных женщин. Примерно у 30%-40% плодов первично инфицированных женщин реализуется ЦМВ инфекция, и приблизительно у 15% этих инфицированных плодов будет развиваться тяжелая форма заболевания.

**Приобретенная ЦМВ (пЦМВ)** инфекция происходит в результате 1) прохождения ребенка через родовые пути матери, 2) кормления инфицированным грудным молоком, 3) использования зараженным препаратом крови, 4) нозокомиальной путь передачи через слюну и мочу.

1. **МЕТОДЫ, ПОДХОДЫ И ПРОЦЕДУРЫ ДИАГНОСТИКИ**\*\*

**Диагностические критерии\*\*\* (описание достоверных признаков заболевания в зависимости от степени тяжести процесса, по возможности с указанием уровня доказательности):**

* **жалобы и анамнез:**

**Со стороны матери:**

* При врожденной ЦМВ инфекции у матери во время беременности могут иметь место мононуклеоз подобные состояния, вирусные инфекции, сероконверсия.
* При приобретенной ЦМВ инфекции в анамнезе могут иметь место трансфузия препаратов крови, контакт с инфицированным пациентом.

**Со стороны ребенка:**

* Ухудшение общего состояния ребенка
* Длительная желтуха без явных причин
* Увеличение печени, селезенки
* Задержка внутриутробного развития
* Высыпания и т.д.
* **Физикальное обследование:**

# Симптомная вЦМВ инфекция плода имеет две клинической картины:

# Ранняя манифестация ЦМВ инфекции проявляется в виде тяжелого острого инфекционного заболевания с вовлечением многих органов и с высоким риском смерти. Клиническая картина характеризуется высыпаниями в виде петехий и пурпуры (75%), желтухой (63%), недоношенностью и пятен черничного маффина (Рис.1) в результате экстрамедуллярного гемопоэза. Приблизительно, 1/3 этих новорожденных являются недоношенными и 1/3 имеют задержку внутриутробного развития.

* Второй тип клинического проявления ЦМВ инфекции характеризуется симптомами, но **без угрожающих** жизни осложнениями. У этих новорожденных также могут иметь место задержка внутриутробного развития или микроцефалия (48%) без или с внутричерепными кальцификатами. Кальцификаты могут находиться везде, но чаще располагаются в перивентрикулярной области. Нейровизуальная картина поражения ЦНС также включает вентрикуломегалию, атрофию коры головного мозга, заболевания, связанные с миграцией, такие как лиссенцефалия, пахигирия и демиелинизация в виде хориоретинита (10% - 15%). Новорожденные с поражением ЦНС практически всегда сопровождаются с проблемами развития и неврологическими дисфункциями, моторными нарушениями, потерей слуха, зрения, снижением обучения, дефектом речи и т.д. Тугоухость и потеря слуха являются самыми распространенными осложнениями вЦМВ (60% симптомных и 5% без симптомных ЦМВ инфекции) и поэтому новорожденные с проблемами слуха выявленные во время скрининга должны быть проверены на ЦМВ инфекцию.

**Приобретенная ЦМВ инфекция**

* **Перинатально приобретенная ЦМВ инфекция.** Инкубационный период продолжается от 4 до 12 недель. Практически все доношенные дети, зараженные в перинатальном периоде от инфицированной матери, остается без симптомными. В перинатальном периоде приобретенная ЦМВ инфекция часто клинически проявляется у недоношенных детей. **Пневмонит в результате ЦМВ инфекции** происходит у младенцев до 4 месяцев жизни. Клиническая и рентгенологическая картина ЦМВ пневмонита одинакова как при афебрильных пневмониях при хламидиозной, уреаплазмозной и РСВ инфекции. Симптомы включают одышку, кашель, ринит, заложенность носа, ретракцию грудной клетки, гипоксемию и апное. На рентгенограмме отмечается гиперинфляция, диффузное увеличение легочного рисунка, уплотнение бронхиальных стенок и фокальные ателектазы. Некоторые из них могут потребовать механической вентиляции (ИВЛ), и приблизительно 3% из них умирают. Лабораторные находки при ЦМВ пневмоните не специфичны, долгосрочным осложнениям относятся повторные респираторные проблемы в виде свистящих хрипов, повторных госпитализации в результате респираторных дистрессов.
* **Трансфузионно приобретенная ЦМВ инфекция.** Часто происходит у недоношенных новорожденных через 4-12 недель после трансфузии препаратов крови. Продолжается в течение 2-3 недель, проявляется в виде респираторного дистресса, бледности, гепатоспленомегалии, гемолиза, тромбоцитопении, атипичной лимфоцитопении. В 20% случаях среди маловесных детей заканчивается летально.

**При физическом осмотре могут быть следующие клинические признаки:**

* Гепатоспленомегалия
* Петехии или пурпура или сыпь в виде черничного маффина (Рис.1)54
* Желтуха (длительная или конъюгированная)
* Микроцефалия (окружность головы <-2 SD для гестационного возраста)
* Симметричная малая масса к сроку гестации (<2 SD для гестационного возраста).

**Неврологическая симптоматика:**

* Судороги при отсутствии других причин
* Вестибулярные расстройства у новорожденных вряд ли будет клинически проявлятся и будет более очевидным позже, в виде задержки крупной моторики и проблемы связанные с сохранением равновесия.
* **лабораторные исследования:**

Наличие следующих отклонении во время лабораторных исследований (вЦМВ влияет на ретикулоэндотелиальную и гепатобилиарную системы):

* Гипербилирубинемия, вызывающая длительную желтуху, часто связанную с повышением трансаминаз
* Конъюгированная гипербилирубинемия
* Необъяснимая тромбоцитопения, особенно при лейкопении или анемии

Серологическое исследование матери ребенка

* Признаки первичной инфекции у матери (сероконверсия или IgG с низкой авидностью)\*
* Рассмотреть у женщин с доказанной ЦМВ-инфекцией (известный серопозитивный IgG в начале беременности), особенно, если клинические симптомы или вирусологическое исследование соответствуют подозрению на реактивацию/повторное заражение ЦМВ инфекции.

Диагноз ЦМВ устанавливается путем обнаружения ДНК ЦМВ методом ПЦР в биологических жидкостях организма в первые 3 недели жизни. Если ЦМВ обнаруживается через 3 недели после рождения, то остается неясным, был ли он врожденным (антенатальная инфекция) или приобретенным (постнатальная инфекция), поэтому это не подтверждает инфицирование ЦМВ5 в период новорожденности. Чем раньше после рождения будут проведены обследования, тем с большей уверенностью можно будет поставить диагноз врожденной ЦМВ инфекции. Младенцы старше трех недель с симптомами потенциальной ЦМВ инфекции (см. Таблицы 1 и 7) должны быть обследованы, поскольку их лечение может по-прежнему основываться на этом диагнозе.

Моча и слюна являются предпочтительными образцами для исследования из-за большей чувствительности, но кровь (включая каплю (сухой) крови новорожденного) также можно использовать в дополнение к моче или слюне, но не вместо них. Отрицательный ПЦР крови не исключает ЦМВ, он полезен только в случае положительного результата.

Определение IgM ЦМВ не рекомендуется, так как этот метод не так чувствителен и специфичен, как ПЦР ЦМВ. Определение IgG на ЦМВ менее полезен для детей младше 1 года, потому что он может отражать материнские антитела из-за плацентарного переноса. Моча и слюна должны быть собраны в первую очередь, кровь не является заменой, поэтому скрининг TORCH должен включать мочу/слюну на ЦМВ. Образцы слюны следует брать по крайней мере через час после того, как ребенок в последний раз был на грудном вскармливании или после того, как ребенка накормили с сцеженным грудным молоком, поскольку может быть обнаружен материнский вирус, присутствующий в молоке. По этой причине ложноположительные результаты были зарегистрированы9-12 при проведения исследования слюны на ЦМВ, поэтому положительные результаты образца слюны должны быть впоследствии подтверждены вторым тестом. Для детей, находящихся на искусственном вскармливании, ограничений по времени нет.

Доказательства того, что недоношенные дети имеют более высокую заболеваемость вЦМВ ограничены13,14. Обследования крайне недоношенных детей (гестационный возраст <28 недель) при рождении может помочь в дифференциации врожденной и постнатальной инфекции. Это может быть очень полезным для ведения этих детей, особенно уязвимых к симптоматической постнатальной инфекции1. Необходимы дальнейшие исследования, чтобы прояснить эту спорную в настоящее время область. ПЦР анализ ПСК новорожденных может быть выполнен ретроспективно в попытке диагностировать вЦМВ после 21 дня жизни. По результатам метаанализа, чувствительность составляет около 84%, но сильно варьируется в зависимости от используемых лабораторных методов и тестируемой популяции, поэтому отрицательный ПЦР анализ ПСК не может быть использован для окончательного исключения диагноза вЦМВ15.

**Таблица 1. Диагностические тесты**

|  |  |
| --- | --- |
| Тест | Комментарий |
| ПЦР мочи на ЦМВ в первые 21 день жизни | Сбор мочи в специальный контейнер |
| Мазок слюны методом ПЦР на ЦМВ в первые 21 день жизни 9,11,46 | Необходимо проводить по крайней мере через час после грудного молока.  Нет ограничений для детей, находящихся на искусственном вскармливании. |
| ПЦР на ЦМВ цельной крови или плазмы в первые 21 день жизни | Используются пробирки ЭДТА для сбора крови на исследования.  Это может быть отрицательным, когда другие образцы положительны, и поэтому слюна и моча являются предпочтительными тестами. |
| ПЦР на ЦМВ по карте Гатри (Пятна сухой крови) | Можно использовать для ретроспективной диагностики, но отрицательный результат не исключает полностью вЦМВ, так как чувствительность варьирует: 34-80% 16,17. |
| Динамика материнской крови | Может продемонстрировать время заражения по:   * сероконверсии при наличии двух последовательных проб, например во время беременности или при сравнении анте, пери- или постнатальной крови. * авидности IgG ЦМВ – низкая авидность признак присоединения «свежей» инфекции |
| ЦМВ IgG - Дети старше 1 года | * Отрицательный результат почти наверняка исключает врожденный ЦМВ. (Если клиническое подозрение очень сильное, рассмотрите возможность отправки другого образца, поскольку возможны ложноотрицательные результаты, вызванные лабораторной ошибкой/чувствительностью теста). * Положительный результат свидетельствует о предшествующем заражении, и для того, чтобы отличить врожденный ЦМВ от приобретенного, требуется ПЦР ЦМВ на карте Гатри. |
| IgG материнского ЦМВ (можно проводить независимо от возраста ребенка и проводить раннее тестирование в сочетании с другими тестами или в качестве дополнения к ним) | Отрицательный результат исключает врожденный ЦМВ. |

После постановки диагноза инфекции вЦМВ необходимы дополнительные исследования для оценки степени заболевания, обсуждения прогноза и лечения. Эти исследования помогают подтвердить необходимость начала решения, т. е. помогают принят решение о лечении в возрасте до 4 недель.

|  |  |
| --- | --- |
| Тест | Комментарии18 |
| Кровь | |
| Общий анализ крови | Тромбоцитопения менее 100 х 109/л |
| Креатинин, мочевина, электролиты | Необходимо, чтобы знать первоначальный уровень |
| Тесты на функцию печени (ТСП) | АлТ более 80 Ед/л, гипербилирубинемия, увеличение значений в первые недели жизни |
| Радиологические методы исследования | |
| Нейросонография  МРТ | Всем новорожденным с ЦМВ следует проводить нейровизуализацию. Некоторые центры выступают за проведение МРТ у всех детей с ЦМВ, потому что может быть выявлена дополнительная патология по сравнению с нейросонографией21. Другие рекомендуют МРТ только при наличии клинически выявляемого заболевания или аномалий при проведении нейросонографии.  Спектр аномалий широк21,22:   * перивентрикулярные кальцификацие * увеличение желудочков, * изменения белого вещества, * кисты, * дефекты миграции нейронов * гипоплазия мозжечка. |
| Консультация узких специалистов | |
| Осмотр офтальмолога | * Хориоретинит * Атрофия зрительного нерва * Катаракта |
| Оценка слуха +/- оценка вестибулярной функции. | Тщательная оценка слуховой реакции ствола мозга (предпочтительно на всех четырех частотах и не менее 1 и 4 кГц), даже при наличии четких ответов на скрининге слуха новорожденного, поскольку скрининг может пропустить легкую ПСПТ. |

* **Инструментальные исследования:**

**Нейровизуализация**

* Внутричерепная кальцификация (часто перивентрикулярная)
* Внутричерепная вентрикуломегалия (при отсутствии других причин)
* Не исключаются перивентрикулярные кисты, субэпендимальные псевдокисты, герминолитические кисты, аномалии белого вещества, атрофия коры, нарушения миграции, гипоплазия мозжечка, лентикулостриарная васкулопатия

**Осмотр зрения**

* При офтальмологическом обследовании будут отклонения от нормы, соответствующие врожденной ЦМВ инфекции (например, хориоретинит)
* Рассмотрите вероятность вЦМВ инфекции при наличии врожденной катаракты

**При аудиологическом скрининге**

* скрининг слуха новорожденного выявить сомнительный результат
* **Показания для консультации специалистов:**

При наличии положительных результатов исследовании на ЦМВ и клинических картин соответствующих ЦМВ инфекции необходимы консультации и мониторинговые осмотры узкими специалистами.

* Окулист/офтальмолог
* ЛОР врач
* Детский невролог
* Специалист по детским инфекционным заболеваниям

**2.1 Диагностический алгоритм:**

* ОАК: тромбоцитопения, лейкопения, анемия
* Биохимический анализ крови: гипербилирубинемия, повышение трансаминаз
* ПЦР
* ИФА (менее чувствительно)

**2.2 Дифференциальный диагноз и обоснование дополнительных исследований**\* (четко прописывать с каким диагнозом дифференциальная диагностика и какие критерии);

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Диагноз** | **Обоснование для дифференциальной диагностики** | **Обследования** | **Критерии исключения диагноза** |
| TORCH  токсоплазмоз | * Контакт с домашними питомцами * Употребление сырой или плохо приготовленных мясных продуктов, необработанных овощей и фруктов * Внутричерепные кальцификаты (диффузные) * Гидроцефалия * Хориоретинит * ЗВУР | * ПЦР * ИФА * Серологические тесты * Гистологические и цитологические исследования | Лабораторным методом |
| Синдром врожденной краснухи | * Пятна черничного маффина (Рис.1) * Катаракта * Глаукома * ВПС * Патология со стороны костной ткани | * ПЦР * ИФА | Лабораторным методом |
| Врожденная инфекция, вызванная вирусом простого герпеса | * В анамнезе у матери признаки генитального герпеса * Высыпания на коже * Конъюнктивит или кератоконъюнктивит * Повышение печеночных трансаминаз | * ПЦР * тесты на функции печени | Лабораторным методом |
| Врожденный вирусный гепатит | Родители относятся к группе высокого риска   * Используют в/в ЛС * Без определенного места жительства * Отсутствуют результаты скрининга | * ПЦР * ИФА | Лабораторным методом |
| Врожденный сифилис | * Родители относятся к группе высокого риска * Макула, папула, везикуло-буллезная сыпь на ладонях * Петехия * Заложенность носа * Патология костей на рентген снимке * Гепатоспленомегалия * Желтуха * Пневмония * Лейкоцитоз, анемия, тромбоцитопения * Лимфоаденопатия | * Скрининг на сифилис * ПЦР | Лабораторным методом |

1. **ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ** **НА АМБУЛАТОРНОМ УРОВНЕ\*\*\*:**
   1. Немедикаментозное лечение (режим, диета и пр. лучевое);

* Режим, диета, мониторинговые осмотры
* Мониторинг за слухом, зрением, неврологическим развитием
  1. **Медикаментозное лечение:**
* Перечень основных лекарственных средств (имеющих 100% вероятность применения);

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Лекарственная группа** | **Международное непатентованное наименование ЛС** | **Способ применения** | **Уровень доказательности** |
| Противовирусный препарат | Валганцикловир\* | Per os | Лечение:  Качество A, Сила 1 |

* Перечень дополнительных лекарственных средств (менее 100% вероятности применения). Нет.
  1. Хирургическое вмешательство: не нуждается
  2. Дальнейшее ведение:

Рекомендации по аудиологическому наблюдению основаны на долгосрочных исследованиях НСПС при вЦМВ34,35. Рекомендуется частое наблюдение в течение первых 2 лет жизни, поскольку этот период наибольшего риска развития связанной с ЦМВ потери слуха или возникновения вестибулярного расстройства, а также критический период для развития речи. В половине случаев потеря слуха прогрессирует. Потеря слуха может начаться в одном ухе и распространиться на оба уха. Раннее выявление НСПС в этот период также, скорее всего, улучшит отдаленные результаты33. Однако мониторинг должен продолжаться в раннем детстве, поскольку ухудшение слуха продолжается в течение всего раннего возраста 33 (Качество B, Сила 1).

Последующее наблюдение за развитием нервной системы рекомендуется в возрасте 1–2 лет, в идеале с формальной оценкой развития нервной системы и вестибулярным обследованием. Однако это не проводится рутинно во всех центрах, и в этой конкретной группе нет доказательной пользы, хотя обычно считается полезным раннее выявление функциональных нарушений. (Группа по интересам педиатров-аудиологов Восточной Англии отметила, что оценка в возрасте 1 года, как известно, сложна и может не выявить положительных признаков, поэтому некоторые педиатры могут захотеть провести оценку ребенка в возрасте 2 лет.)

Вестибулярная гипофункция часто встречается у детей с ЦМВ и может быть тяжелой. Вестибулярная функция может быть стабильной или прогрессивно ухудшаться, и ее выраженность не обязательно соответствует степени тугоухости. Недавнее исследование Bernard et al., опубликованное в журнале «Педиатрия» в октябре 2017 г., предполагает, что «скрининг и надлежащее лечение вестибулярных поражений необходимы для своевременного начала адаптированного ухода». Это означает, что в будущем, вероятно, потребуются более качественные терапевтические услуги для лечения педиатрических вестибулярных проблем. Вестибулярное расстройство трудно оценить в неонатальном периоде, но позже оно может повлиять на моторное развитие/навыки ребенка, координацию и осанку53. Тест Фармера54 можно использовать до 6-недельного возраста, после чего вестибулярные признаки могут включать снижение контроля над головой, плохой тонус, задержку крупной моторики и неустойчивую походку с большей тенденцией к падению. Классические вестибулярные симптомы головокружения или тошноты часто не наблюдаются у детей. Дети могут научиться компенсировать вестибулярную гипофункцию. Полезно сообщить детскому физиотерапевту о любой известной вестибулярной гипофункции.

Офтальмологическое наблюдение рекомендуется ежегодно (по крайней мере, до тех пор, пока дети не начнут говорить). В европейских рекомендациях рекомендуется наблюдать за пациентами с клинически выявляемым заболеванием при рождении, но не за теми, у кого его нет, поскольку ухудшения зрения в этой группе не наблюдалось (Качество C, Сила 1)36. Однако многие клиницисты, участвующие в разработке Лондонских согласованных рекомендаций, организуют ежегодное офтальмологическое наблюдение за всеми детьми с положительным результатом на ЦМВ, независимо от того, насколько заболевание клинически обнаруживается при рождении.

Семьям следует предоставить информацию о ЦМВ в целом, а также о местных/национальных группах поддержки, если таковые существуют. Там, где родительские группы вЦМВ труднодоступны, родителям детей с нарушением слуха может потребоваться поддержка со стороны групп для детей с нарушением слуха. Наше понимание ЦМВ все еще ограничено, и существует настоятельная необходимость объединить информацию в центральной базе данных, поскольку в отдельных центрах будет небольшое количество пациентов. Для обмена данными пациентов требуется местное одобрение и индивидуальное согласие. Дополнительную информацию можно найти на веб-сайте Европейской инициативы по врожденным ЦМВ (ECCI): www.ecci.nhs.uk, www.ecci.ac.uk.

**Мониторинг и последующее наблюдение в зависимости от статуса лечения**

|  |  |
| --- | --- |
| Лечение не проводилось | Лечение проводилось |
| Мониторинг | Мониторинг |
|  | * ОАК,\* ТФП† и мочевина и электрлиты рекомендуется еженедельно в течение первых 4 недель и затем не реже одного раза в месяц до завершения курса лечения (ганцикловир/валганцикловир)‡   (Качество B, Сила 2)   * Измерение веса и анализ дозы препарата во время забора крови * Вирусная нагрузка на исходном уровне (Качество C, Сила 2) * Рассмотреть определение вирусной нагрузки 2–4 раза в неделю во время противовирусной терапии (нет консенсуса; качество D, сила 2)§ * Рассмотрите возможность терапевтического лекарственного мониторинга, если: * Увеличение вирусной нагрузки >1,0 log10 во время лечения ¶ * Подозревается токсичность от медикаментозной терапии * Существует повышенный риск токсичности: например, недоношенность <36 недель, нарушение функции почек (Качество D, Сила 2) |
| Последующее наблюдение | Последующее наблюдение |
| * Аудиологическое обследование каждые 3–6 мес в первые год, затем каждые 6 месяцев до 3 лет, затем каждые 12 месяцев до 6 лет (Качество C, Сила 1). Оценка вестибулярной системы/лечение также могут быть показаны. | * Аудиологическая оценка каждые 3–6 месяцев в течение первого года, затем каждые 6 месяцев до достижения 3-летнего возраста и затем каждые 12 месяцев до 6-летнего возраста (Качество C, Сила 1) |
| * Осмотр на базе детской инфекционной клиники (или педиатрической клинике после консультации со специалистом) по крайней мере до 1 года, а в идеале 2 лет жизни. (Качество D, Сила 1) | * Осмотр на базе детской инфекционной клиники (или в педиатрической клинике после консультации с специалистом) как можно рано в первый месяц жизни, затем ежегодный осмотр до достижения не менее 2 лет (специалист или поликлиника с участием детского врача по инфекционным заболеваниям в зависимости от местных возможностей). (Качество D, Сила 1) |
| * Мониторинг за развитием. (Качество D, Сила 1) | * Европейские рекомендации предлагают мониторировать развитие с помощью оценка развития нервной системы в возрасте 1 года в службе развития ребенка (Качество D, Сила 1). Предполагается, что увеличение возраста (до 1-2 лет) для оценки развития нервной системы может быть более продуктивным. |
| * Рекомендуются проводит офтальмологическую оценку в начале заболевания и каждый год до возраста 5 лет у лиц с клиническими проявлениями при рождении. \*\* (Качество D, Сила 2) | * Рекомендуются проводит офтальмологическую оценку в начале заболевания и каждый год до возраста 5 лет (Качество D, Сила 2) |

\* Прервите лечение или рассмотрите введение гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (GCSF), если абсолютное количество нейтрофилов <0,5×109/л. Снижение дозы может быть рассмотрено при менее выраженной нейтропении.

\*\* Имеются ограниченные данные о поздних глазных проявлениях ЦМВ. Они редки и включают нарушение зрения и косоглазие.

† Ежемесячный мониторинг ТФП достаточно, если возникают трудности с забором крови.

‡Увеличьте частоту или обратитесь за консультацией в случае ухудшения состояния.

§Измерение вирусной нагрузки не основано на фактических данных, но дает некоторую оценку реакции вируса и позволяет выявить возможную устойчивость вируса.

¶Рассмотрите проведение теста устойчивости ЦМВ (секвенирование) при необъяснимом повышении/всплеска виремии.

∥В соответствии с действующими в Соединенном Королевстве рекомендациями по проверке слуха новорожденных.

* 1. Индикаторы эффективности лечения и безопасности методов диагностики и лечения, описанных в протоколе.
* Улучшение слуха, вестибулярных функции, речевых навыков, зрения.

1. **ПОКАЗАНИЯ ДЛЯ ГОСПИТАЛИЗАЦИИ С УКАЗАНИЕМ ТИПА ГОСПИТАЛИЗАЦИИ\*\*:**
   1. Показания для плановой госпитализации:
   2. Показания для экстренной госпитализации:

* Признаки поражения жизненно важных органов и систем в стадии суб-, и декоменсации.

1. **ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ НА СТАЦИОНАРНОМ УРОВНЕ\*\*:**
   1. карта наблюдения пациента, маршрутизация пациента (*схемы, алгоритмы*);
   2. немедикаментозное лечение (режим, диета и пр. лучевое);

* лечебно-охранительный режим
* соблюдение теплового режима
* контакт кожа к коже или метод кенгуру
* энтеральное кормление материнским молоком
  1. медикаментозное лечение:

Классически вЦМВ инфекция классифицируется как «симптомная» или «бессимптомная», но Европейские рекомендации1 предполагают, что более полезной может быть дифференциация этих детей с точки зрения легкой, средней или тяжелой степени заболевания. Эти категории помогут определить выбор лечения в зависимости от тяжести состояния ребенка. Каждый случай следует обсудить с мультидисциплинарной командой, чтобы разобраться индивидуальной классификацией тяжести заболевания.

**Рекомендации по выбору лечения детей с вЦМВ (положительный результат ПЦР-мазка слюны)**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Лечение проявлений болезни** | **Рекомендация** | **Уровень доказательности**  **(ПриложениеА)** |
| **Тяжелое течение** | | |
| Признаки поражения ЦНС:   * микроцефалия; * кальцификация ЦНС; * хориоретинит; * изменения белого вещества (или другие аномалии на МРТ соответствуют с ЦМВ-заболеванием)†. | Ганцикловир/  валганцикловир  Продолжительность 6 месяцев\* | Лечение:  Качество A, Сила 1  Продолжительность:  Качество B, Сила 2 |
| Угрожающее жизни состояние  Тяжелое полиорганное течение без поражения ЦНС.  Тяжелое поражение одного органа\* включает лиц с клинически значительной аномалией ферментов печени («печеночная недостаточность» и выраженная гепатоспленомегалия) | Ганцикловир/  валганцикловир:  Продолжительность минимум 6  недели, до 6 месяцев\*‡ | Лечение:  качество B,  сила 1  Продолжительность:  Качество B, Сила 2 |
| Изолированный дефицит слуха\*§ | Ганцикловир/  валганцикловир  Продолжительность 6 месяцев\* | Лечение:  качество C, сила 1  Продолжительность:  Качество C, Сила 2 |
| **Среднетяжелое течение** | | |
| Стойкая (длительность>2 недель) аномалия гематологических/  биохимических показатели  Более 2 проявлений  «легкой» формы заболевания | Рассмотреть лечение после  обсуждения со специалистом  Продолжительность: минимум 6  недели и до 6 месяцев\* | Лечение:  качество C, сила 2  Продолжительность:  Качество B, Сила 2 |
| **Легкое течение** | | |
| Изолированные (максимум 1 или 2) или клинически незначимые или транзиторные признаки:   * Петехии * Легкая гепато/спленомегалия * Биохимические/ гематологические изменения (например, легкая тромбоцитопения, анемия, лейкопения, пограничное повышение нарушения ферментов печени или конъюгированная гипербилирубинемия)   Малая масса к сроку гестации (определяется как масса тела для гестационного возраста <−2 стандартных отклонений) без микроцефалии.  Отсутствие клинических и биохимических признаков заболевания (± определяемая виремия ЦМВ) | Нет лечения | Лечение:  Качество D, Сила 1 (для отсутствия лечения) |

В настоящее время имеются данные только о начале лечения в первый месяц жизни.

\* Ограниченные доказательства без полного консенсуса: см. Европейские рекомендации для дальнейшего описания (Приложение B).

† Было решено, что в случае изолированных неспецифических результатов МРТ, которые не согласуются с заболеванием вЦМВ, лечение необязательно показано.

‡ Было высказано предположение (без единого мнения), что лечение может продолжаться в этой группе до тех пор, пока не исчезнут основные клинические проявления заболевания (например, гепатит), поскольку польза от 6-месячного лечения неясна.

§ Ни одно исследование не касается этой конкретной группы, хотя они были включены в критерии приемлемости для лечения в обоих опубликованных РКИ по лечению.

Пероральный валганцикловир в настоящее время является препаратом выбора, хотя в настоящее время нет лицензированных противовирусных препаратов для лечения ЦМВ. Внутривенное введение ганцикловира следует использовать у детей, которые не переносят пероральный прием лекарственного средства или у которых сомнительна абсорбция в желудочно-кишечном тракте (доказательство: качество A, сила 1). Фармакокинетические данные новорожденных показывают, что доза 16 мг/кг/доза раствора валганцикловира для перорального введения два раза в день обеспечивает экспозицию ганцикловира, сравнимую с таковой при внутривенном введении 6 мг/кг/дозу ганцикловира у младенцев, рожденных на 32-й неделе беременности и более23.

Было проведено два рандомизированных контролируемых клинических испытания, в которых принимались решения о лечении вЦМВ. В обоих исследованиях противовирусная терапия была начата в первый месяц жизни. Первое исследование показало, что внутривенное введение в течение 6 недель ганцикловира оказали положительное влияние на неврологический исход у младенцев с поражением ЦНС и снизили риск прогрессирования или развития потери слуха в возрасте 12 месяцев24,25. Во втором исследовании сравнивали 6-недельный и 6-месячный пероральный валганцикловир при симптоматической ЦМВ-инфекции, с поражением ЦНС и без него, и было показано, что 6-месячный курс улучшает аудиологические и неврологические исходы по крайней мере до 2-летнего возраста26. Младенцы, получавшие 6-месячный курс, показали статистически значимое улучшение по шкале развития речи и рецептивной коммуникации. Преимущество 6-месячного по сравнению с 6-недельным лечением в отношении слуха было более заметным при исходном заболевании ЦНС по сравнению с младенцами без поражения ЦНС. Например, через 24 месяца вероятность улучшения аудиологических результатов была на 46 % выше при исходном поражении ЦНС по сравнению с 19 % при отсутствии поражения ЦНС. Улучшение исходов развития нервной системы существенно не различалось между пациентами с исходным поражением ЦНС или без него. Следует отметить, что исследование было относительно небольшим, и количество пациентов, набранных только с легкой формой ЦМВ-инфекции, было недостаточным, чтобы показать пользу от лечения. Кроме того, несмотря на рандомизацию, между двумя группами были некоторые исходные различия в неврологическом поражении (хотя это не было статистически значимым).

**Лечение детей старше 4 недель.**

Лечение детей с ЦМВ старше 28 дней не рассматривалось ни в одном РКИ, хотя признано, что 28-дневный порог также не основан на доказательствах. Ретроспективные серии случаев небольшого числа детей, получавших лечение вне периода новорожденности, показали хорошие результаты27,28. В Европейских рекомендациях1 не было достигнуто консенсуса относительно того, насколько поздно может быть приемлемо начало лечения в случае НПС, диагностированной после 1-месячного возраста, или в случае возможного ухудшения слуха. Два РКИ в Великобритании и Франции в настоящее время оценивают использование лечения у детей старшего возраста с ЦМВ и НПС, которые могут внести ясность в этот спор. (Доказательства лечения вне периода новорожденности, качество D, сила 2).

**Мониторинг**

Младенцы, получающие лечение от ЦМВ, нуждаются в регулярном наблюдении за потенциальной токсичностью лекарственных препаратов. Кратковременную токсичность, включая нейтропению, можно ожидать примерно у половины пациентов, получающих ганцикловир и у одной пятой — валганцикловир26,29. Нейтропения обычно возникает в течение первого месяца лечения, при этом повышения токсичности не наблюдается через 6 недель. Это может потребовать прерывания лечения и, в редких случаях, введения гранулоцитарно-колониестимулирующего фактора (Г-КСФ). Сообщалось о гепатотоксичности у 30% пациентов, получавших ганцикловир, и о тромбоцитопении в той же пропорции29. В самом последнем исследовании лечения валганцикловиром наблюдалось нарушение функции печени, но это не было ни клинически, ни статистически значимым по сравнению с плацебо. Во всех исследованиях аномальные биохимические и гематологические параметры исчезали после отмены препарата. Долгосрочные побочные эффекты у новорожденных, получавших ганцикловир или валганцикловир, не оценивались. Исследования на животных повышают теоретический риск гонадотоксичности и канцерогенности30,31. Хотя до настоящего времени этого не наблюдалось у людей, родители должны быть проинформированы об этих потенциальных рисках, особенно при рассмотрении вопроса о лечении в тех группах, в которых польза не была явно продемонстрирована. Никаких неблагоприятных долгосрочных эффектов не было зарегистрировано в небольшой когорте детей, получавших лечение в исследованиях раннего неонатального периода и до периода полового созревания.

Нет данных, поддерживающих терапевтический мониторинг лекарств32. Тем не менее, терапевтический мониторинг лекарств может иметь значение, когда вызывает беспокойство токсичность (например, у пациентов с нарушением функции почек) или когда есть опасения по поводу ответа на лечение. Некоторые центры сообщают о мониторинге вирусной нагрузки, чтобы помочь в принятии решений относительно адекватной дозировки лекарств и выявления потенциальной лекарственной устойчивости. Европейское согласованное руководство не рекомендует это, поскольку продолжительность лечения не зависит от каких-либо параметров вируса, а восстановление вируса после прекращения лечения хорошо задокументировано без явной связи с долгосрочными результатами (Качество D, Сила 2).

* Перечень основных лекарственных средств (имеющих 100% вероятность применения);

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Лекарственная группа** | **Международное непатентованное наименование ЛС** | **Способ применения** | **Уровень доказательности** |
| Противовирусный препарат | Ганцикловир\* | в/в | Лечение:  Качество A, Сила 1 |
| Противовирусный препарат | Валганцикловир\* | Per os | Лечение:  Качество A, Сила 1 |

\* Доза лекарственных препаратов согласно Neofax 2020

* Перечень дополнительных лекарственных средств (менее 100% вероятности применения).
* Антибактериальная терапия
* Парентеральное питание и инфузионная терапия (стандартизированное парентеральное питание, аминокислоты, жировые эмульсии и т.д.) при невозможности энтерального питания
* Поддержание сердечно-сосудистой системы (адреналин, норадреналин, дофамин, добутамин, вазопрессин)
* Противосудорожная терапия (фенобарбитал)
* И другие виды лечения
  1. Хирургическое вмешательство: отсутствует.
  2. Дальнейшее ведение:

1. **Индикаторы эффективности лечения и безопасности методов диагностики и лечения, описанных в протоколе**

* Исчезновение и отсутствие признаков воспаления, основных клинических признаков, улучшение показателей лабораторных исследований

1. **ОРГАНИЗАЦИОННЫЕ АСПЕКТЫ ПРОТОКОЛА:**
   1. Список разработчиков протокола с указание квалификационных данных: д.м.н., проф. Чувакова Т.К., д.м.н., проф. Джаксалыкова К.К., м.м.н. Карин Б.Т.
   2. Указание на отсутствие конфликта интересов: отсутствует
   3. Рецензенты:
   4. Указание условий пересмотра протокола: пересмотр протокола через 5 лет после его опубликования и с даты его вступления в действие или при наличии новых методов с уровнем доказательности.
   5. Список использованной литературы:
2. Luck SE, Wieringa JW, et al. cCMV - a European Consensus Statement of Diagnosis and Management European consensus guideline. In press.
3. Dollard SC, Grosse SD, Ross DS. New estimates of the prevalence of neurological and sensory sequelae and mortality associated with congenital cytomegalovirus infection. Rev Med Virol. 2007;17:355–363.
4. Morton CC, Nance WE. Newborn hearing screening–a silent revolution. N Engl J Med. 2006;354:2151–2164.
5. Smithers-Sheedy, H., et al., Congenital Cytomegalovirus among Children with Cerebral Palsy. J Pediatr. 2017 Feb;181:267-271.
6. Shah T, Luck S, Sharland M, et al. Fifteen-minute consultation: diagnosis and management of congenital CMV. Archives of Disease in Childhood - Education and Practice 2016;101:232-235.
7. Yinon, Y., D. Farine, and M.H. Yudin, Screening, diagnosis, and management of cytomegalovirus infection in pregnancy. Obstet Gynecol Surv, 2010. 65(11): p. 736-43.
8. Tookey, P.A., A.E. Ades, and C.S. Peckham, Cytomegalovirus prevalence in pregnant women: the influence of parity. Arch Dis Child, 1992. 67(7 Spec No): p. 779-83.
9. Pembrey, L., et al., Seroprevalence of cytomegalovirus, Epstein Barr virus and varicella zoster virus among pregnant women in Bradford: a cohort study. PLoS One, 2013. 8(11): p. e81881.
10. Boppana SB, Ross SA, Shimamura M, et al.; National Institute on Deafness and Other Communication Disorders CHIMES Study. Saliva polymerase-chain-reaction assay for cyto- megalovirus screening in newborns. N Engl J Med. 2011;364:2111–2118. 11.
11. Koyano S, Inoue N, Nagamori T, Moriuchi H, Azuma H. Newborn screening of congenital cyto- megalovirus infection using saliva can be in u- enced by breast feeding. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2013; 98(2):F182. 12.
12. Ross SA, Ahmed A, Palmer AL, et al.; National Institute on Deafness and Other Communication Disorders CHIMES Study. Detection of congeni- tal cytomegalovirus infection by real-time poly- merase chain reaction analysis of saliva or urine specimens. J Infect Dis. 2014;210:1415–1418. 13.
13. Yamamoto AY, Mussi-Pinhata MM, Marin LJ, et al. Is saliva as reliable as urine for detection of cytomegalovirus DNA for neonatal screen- ing of congenital CMV infection? J Clin Virol. 2006;36:228–230. 14.
14. Lorenzoni F, Lunardi S, Liumbruno A, et al. Neonatal screening for congenital cytomegalo- virus infection in preterm and small for gesta- tional age infants. J Matern Fetal Neonatal Med. 2014;27:1589–1593. 15.
15. Turner KM, Lee HC, Boppana SB, et al. Incidence and impact of CMV infection in very low birth weight infants. Paediatrics. 2014;133:e609–e615. 16.
16. Wang L, Xu X, Zhang H, et al. Dried blood spots PCR assays to screen congenital cytomegalovirus infection: a meta-analysis. Virol J. 2015;12:60. 17.
17. Atkinson, C., V.C. Emery, and P.D. Griffiths, Development of a novel single tube nested PCR for enhanced detection of cytomegalovirus DNA from dried blood spots. J Virol Methods, 2014. 196: p. 40-4. 18.
18. Kadambari, S., et al., Evidence based management guidelines for the detection and treatment of congenital CMV. Early Hum Dev, 2011. 87(11): p. 723-8. 19.
19. Boppana, S.B., S.A. Ross, and K.B. Fowler, Congenital cytomegalovirus infection: clinical outcome. Clin Infect Dis, 2013. 57 Suppl 4: p. S178-81. 20.
20. Capretti MG, Lanari M, Tani G, et al. Role of cer- ebral ultrasound and magnetic resonance imaging in newborns with congenital cytomegalovirus infection. Brain Dev. 2014;36:203–211.
21. de Vries LS, Gunardi H, Barth PG, et al. The spectrum of cranial ultrasound and magnetic resonance imaging abnormalities in congeni- tal cytomegalovirus infection. Neuropediatrics. 2004;35:113–119. 22.
22. Manara R, Balao L, Baracchini C, et al. Brain magnetic resonance ndings in symptomatic congenital cytomegalovirus infection. Pediatr Radiol. 2011;41:962–970. 23.
23. Nickerson, J.P., et al., Neuroimaging of pediatric intracranial infection--part 2: TORCH, viral, fungal, and parasitic infections. J Neuroimaging, 2012. 22(2): p. e52-63. 24.
24. Kimberlin, D.W., et al., Pharmacokinetic and pharmacodynamic assessment of oral valganciclovir in the treatment of symptomatic congenital cytomegalovirus disease. J Infect Dis, 2008. 197(6): p. 836-45. 25.
25. Kimberlin, D.W., et al., Effect of ganciclovir therapy on hearing in symptomatic congenital cytomegalovirus disease involving the central nervous system: a randomized, controlled trial. J Pediatr, 2003. 143(1): p. 16-25. 26.
26. Oliver, S.E., et al., Neurodevelopmental outcomes following ganciclovir therapy in symptomatic congenital cytomegalovirus infections involving the central nervous system. J Clin Virol, 2009. 46 Suppl 4: p. S22-6. 27.
27. Kimberlin, D.W., et al., Valganciclovir for Symptomatic Congenital Cytomegalovirus Disease. New England Journal of Medicine, 2015. 372(10): p. 933-943. 28.
28. Amir J, Attias J, Pardo J. Treatment of late-onset hearing loss in infants with congenital cyto- megalovirus infection. Clin Pediatr (Phila). 2014;53:444–448. 29.
29. del Rosal T, Baquero-Artigao F, Blázquez D, et al. Treatment of symptomatic congenital cytomeg- alovirus infection beyond the neonatal period. J Clin Virol. 2012;55:72–74. 30.
30. Gwee, A., et al., Ganciclovir for the treatment of congenital cytomegalovirus: what are the side effects? Pediatr Infect Dis J, 2014. 33(1): p. 115. 31.
31. Valcyte Safety Data. Available at https://www. gene.com/download/pdf/valcyte\_prescribing.pdf. Accessed 13 March 2017. 32.
32. Tomicic MT, Bey E, Wutzler P, et al. Comparative analysis of DNA breakage, chromosomal aber- rations and apoptosis induced by the anti-herpes purine nucleoside analogues aciclovir, ganciclovir and penciclovir. Mutat Res. 2002;505:1–11. 33.
33. Scott JC, Partovi N, Ensom MH. Ganciclovir in solid organ transplant recipients: is there a role for clinical pharmacokinetic monitoring? Ther Drug Monit. 2004;26:68–77. 34.
34. Davis A, Bamford J, Wilson I, et al. A critical review of the role of neonatal hearing screening in the detection of congenital hearing impairment. Health Technol Assess. 1997;1:i–iv, 1. 35.
35. Fowler KB, Dahle AJ, Boppana SB, et al. Newborn hearing screening: will children with hearing loss caused by congenital cytomegalovirus infection be missed? J Pediatr. 1999;135:60–64. 36.
36. Goderis, J., et al., Hearing loss and congenital CMV infection: a systematic review. Paediatrics, 2014. 134(5): p. 972-82. 37.
37. Coats, D.K., et al., Ophthalmologic findings in children with congenital cytomegalovirus infection. J AAPOS, 2000. 4(2): p. 110-6. 38.
38. Boppana SB, Pass RF, Britt WJ, et al. Symptomatic congenital cytomegalovirus infection: neonatal morbidity and mortality. Pediatr Infect Dis J. 1992;11:93–99. 39.
39. Nassetta L, Kimberlin D, Whitley R. Treatment of congenital cytomegalovirus infection: impli- cations for future therapeutic strategies. J Antimicrob Chemother. 2009;63:862–867. 40.
40. Dreher AM, Arora N, Fowler KB, et al. Spectrum of disease and outcome in children with symp- tomatic congenital cytomegalovirus infection. J Pediatr. 2014;164:855–859.
41. Ancora G, Lanari M, Lazzarotto T, et al. Cranial ultrasound scanning and prediction of outcome in newborns with congenital cytomegalovirus infection. J Pediatr. 2007;150:157–161. 42.
42. Amir J, Schwarz M, Levy I, et al. Is lenticulostri- ated vasculopathy a sign of central nervous sys- tem insult in infants with congenital CMV infec- tion? Arch Dis Child. 2011;96:846–850. 43.
43. de Jong EP, Lopriore E, Vossen AC, et al. Is rou- tine TORCH screening warranted in neonates with lenticulostriate vasculopathy? Neonatology. 2010;97:274–278. 44.
44. Alarcon A, Martinez-Biarge M, Cabañas F, et al. Clinical, biochemical, and neuroimaging nd- ings predict longterm neurodevelopmental out- come in symptomatic congenital cytomegalovirus infection. J Pediatr. 2013;163:828–34.e1. 45.
45. Noyola DE, Demmler GJ, Nelson CT, et al.; Houston Congenital CMV Longitudinal Study Group. Early predictors of neurodevelopmental outcome in symptomatic congenital cytomegalo- virus infection. J Pediatr. 2001;138:325– 331. 46.
46. Gabrielli L, Bonasoni MP, Santini D, et al. Human foetal inner ear involvement in congeni- tal cytomegalovirus infection. Acta Neuropathol Commun. 2013;1:63. 47.
47. Barkai, G., et al., Universal neonatal cytomegalovirus screening using saliva - report of clinical experience. J Clin Virol, 2014. 60(4): p. 361-6. 48.
48. Rawlinson WD, Boppana S, Fowler KB, et al. Congenital cytomegalovirus infection in pregnancy and the neonate: consensus recommendations for prevention, diagnosis and therapy. The Lancet, June 2017 Infectious Diseases Volume 17, No. 6, e177-e188. DOI: http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(17)30143-3 49.
49. D Ari-Even Roth et al. Contribution of Targeted Saliva Screening for Congenital CMV-related Hearing Loss in Newborns Who Fail Hearing Screening. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 102 (6), F519-F524. 2017 May 03 50.
50. Markowitz Pl, Autism in a child with congenital cytomegalovirus J Autism Dev Disord 1983 Sep;13(3):249-53. 51.
51. Sakamoto A, Moriuchi H, Matsuzaki J, Motoyama K, Moiriuchi M. ‘Retrospective diagnosis of congenital cytomegalovirus infection in children with autism spectrum disorder but no other major neurologic deficit. Brain Dev 2015 Feb; 37 (2):200-5. doi: 10.1016/j.braindev.2014.03.016. Epub 2014 Apr 24. 52.
52. The British Association of Audiovestibular Physicians (BAAP) documents, guidelines and clinical standards April 2015. http://baap.org.uk/Resources/Documents,GuidelinesClinicalStandards.aspx 53.
53. S Bernard et al. Vestibular disorders in children with congenital cytomegalovirus Infection. Paediatrics 2015 Oct;136(4):e887-95. doi: 10.1542/peds.2015-0908. Epub 2015 Sep 7. 54.
54. SE Snashall, Vestibular Function tests in in children, Journal of the royal society of medicine. Vol 76 : July 1983 555-559.
55. Erin J. Plosa, Jennifer C. Esbenshade, M. Paige Fuller and Jörn-Hendrik Weitkamp. Cytomegalovirus Infection. 6 Pediatrics in Review 2012;33;156. DOI: 10.1542/pir.33-4-156
56. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560528/>

Рисунок 1. Сыпь в виде черничного маффина при вЦМВ

![Изображение выглядит как текст, закрыть, пристально смотрит

Автоматически созданное описание]()