

Руководство по врожденной ЦМВ инфекции
Рекомендации и руководство для использования в перинатальной практике
(краткая версия)

Основой для создания данной версии служит полная версия клинического руководства: «Guidelines on CMV congenital infection»

J. Perinat. Med. 37 (2009) 433–445

Список разработчиков руководства: Oriol Coll¹, Guillaume Benoist², Yves Ville², Leonard E. Weisman³, Francesc Botet¹, the WAPM Perinatal Infections Working Group: Maurizio M. Anceschi⁴, Anne Greenough⁵, Ronald S. Gibbs⁶ and Xavier Carbonell-Estrany (координатор)¹.

1. Департамент Медицины Матери и Плода, Институт Клинической Гинекологии, Акушерства и Неонатологии, Клинический Госпиталь, Барселонский Университет, Барселона, Испания.
2. Департамент Акушерства и Фетальной Медицины, Госпиталь Necker-Enfants-Malades, Парижский Университет Декарта, 149 рю де Севр, 75015, Париж, Франция
3. Департамент Педиатрии при Медицинском Бэйлор-Колледже, и Перинатальный Центр при Детском Госпитале Техаса, 6621 Фаннин Стрит Сьют FC 830. 19, Хьюстон, TX 77030-2303, США
4. Департамент Гинекологии и Акушерства, Римский Университет «Sapienza», Первый Факультет Медицины, Поликлиника Умберто 1, 100161 Рим, Италия
5. Отделение Интенсивной Неонатологии, Лондонская Школа Медицины, Королевский Колледж, 4-й Этаж Госпиталя Королевского Колледжа Golden Jubilee Wing, Denmark Hill London, SE5 9RS, Великобритания
6. Департамент Акушерства и Гинекологии, Школа Медицины Университета Колорадо, Денвер, CO 80262, США. WAPM – World Association Perinatal Medicine

Цель и задачи клинического руководства:	предоставить информацию, основанную на доказательной медицине по профилактике и ведению новорожденных с ЦМВ инфекцией с целью уменьшения ранних и поздних осложнений.
Список Рабочей группы по адаптации Клинического руководства:	Ембергенова М.Х. – начальник управления охраны здоровья матери и ребенка МЗ РК; Баешева Д.А. – заведующая кафедрой инфекционных болезней Медицинский университет Астана; Рамазанова Ш.Х. – доцент кафедры постдипломной подготовки по педиатрии Казахский национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова; Оспанова З.М. – Национальный центр педиатрии и детской хирургии, руководитель Республиканского центра интегрированного ведения болезней детского возраста; Моренко М.А. – заведующая кафедрой детских болезней № 1 Медицинский университет Астана; Нугманова Д.С.- Заведующая кафедрой ВОП Алматинский государственный институт усовершенствования врачей; Жубанышева К.Б. – главный неонатолог Национального научного медицинского центра материнства и детства; Карин Б.Т. - заместитель главного врача, родильный дом № 3 г. Астана, главный внештатный неонатолог МЗ РК; Нурпеисова Р.Г. – главный специалист учебно-клинического центра Медицинский университет Астана; Джаксыбаева А.Х. – заведующая психоневрологическим отделением Национального научного медицинского центра материнства и детства; Джаксыгалиева Н.У. – врач педиатр, методолог по ДМ, Центр стандартизации, Республиканский центр развития здравоохранения; Таукебаева Г.Б. – методолог по разработке клинических руководств и протоколов, Центр стандартизации, Республиканский центр развития здравоохранения.

Клиническое руководство было утверждено на заседании Экспертного Совета МЗ РК (протокол № 11 от « 6 » июля 2012г.).

Внешние рецензенты: Абдрахманова С.Т.- главный внештатный педиатр МЗ РК, д.м.н., зав. кафедры детских болезней №3 Медицинский университет Астана; Алшинбаева Г.У. – главный внештатный инфекционист МЗ РК, зав. кафедрой инфекционных болезней и эпидемиологии Медицинский университет Астана, д.м.н., профессор.	
Дата пересмотра руководства: Руководство подлежит пересмотру через 5 лет с даты утверждения ее на ЭС МЗ РК или при наличии новых доказанных данных по ЦМВ инфекции.	
Пользователи руководства:	врачи общей практики, неонатологи, педиатры, врачи-инфекционисты, врачи акушеры-гинекологи, руководители-менеджеры, средний медицинский персонал.
Категория пациентов:	Беременные с цитомегаловирусной инфекцией, новорожденные с цитомегаловирусной инфекцией.
Ключевые слова:	Врожденная цитомегаловирусная инфекция, амниотическая жидкость, ПЦР
Уровень доказательности	Настоящий документ был подготовлен под эгидой WAPM для консенсуса по вопросам перинатальной практике, при координации Xavier Carbonell-Estrany.
РЕКОМЕНДАЦИИ	
Ключевые рекомендации	
1. Частота врожденной цитомегаловирусной (ЦМВ) инфекции среди всех живорожденных в развитых странах составляет 0,6-0,7% и является наиболее распространенной причиной неврологических осложнений, связанных с инфекцией.	
2. Вертикальная передача происходит примерно в 30% случаев, но плод поражается не всегда.	
3. Если симптомы инфекции проявляются у новорожденного при рождении, прогноз хуже и есть высокий риск развития тяжелых неврологических осложнений	
4. Большинство тяжелых случаев заболевания развивается после первичной инфекции у матери в первой половине беременности. В то же время, поздние врожденные инфекции и даже вторичные инфекции могут вызвать последствия, но гораздо менее серьезные	
5. Инфекция у матери является подтвержденной, если документирована сероконверсия IgG в двух последовательных образцах крови	
6. Если сероконверсия документирована или есть подозрение на ЦМВ инфекцию при ультразвуковом исследовании, женщинам следует провести амниоцентез для подтверждения врожденной инфекции. Это исследование должно проводиться после 21-22 недель беременности.	
7. Позитивный результат ассоциируется с первичной инфекцией, имевшей место как минимум шесть недель ранее. Внутриутробное заражение ЦМВ инфекцией должно быть подтверждено при рождении (наличие ЦМВ в моче).	
8. Диагностика и лечение внутриутробной инфекции является комплексным и должно проводиться мультидисциплинарной группой или в специализированном отделении перинатального центра.	
9. Диагностика прежде всего проводится для оценки прогноза исхода для плода и решения вопроса о прерывании беременности при инфицировании/поражении плода. Если инфекция у плода не подтверждена, то не следует прерывать беременность.	
10. Если врожденная инфекция подтверждена, прогноз для плода сложно установить. Необходимо провести серию ультразвуковых исследований для оценки степени повреждений мозга	
11. Современные методы лечения ЦМВ инфекции плода очень ограничены. Несмотря на обнадеживающие результаты применения противовирусных препаратов и гипериммунного глобулина ЦМВ (иммуноглобулинов), их нужно интерпретировать с осторожностью. Потенциальный тератогенный эффект и токсичность современных препаратов не	

позволяет поддерживать их применение при беременности.
12. Не следует рутинно проводить обследование беременных женщин на ЦМВ инфекцию во время беременности
13. Скрининг на ЦМВ инфекцию должен быть ограничен только теми беременными, у которых подозревается первичная инфекция, (клинические признаки у матери или ультразвуковые маркеры у плода) или среди женщин с высоким риском инфицирования (работники детских учреждений, иммунокомпрометированные пациенты: ВИЧ, трансплантация органов и т.д.).
Инфицирование
14. Риск передачи вируса новорожденным, родившимся от матерей с первичной инфекцией или рецидивом инфекции (хроническая инфекция, реактивация или реинфекция с новым штаммом) во время беременности составляет 32% и 1,4% соответственно
15. Риск тяжелых последствий гораздо выше во время беременности при первичной инфекции, а также при инфицировании в первой половине беременности
Диагностика
Диагностика острой инфекции у матери
16. Сероконверсия IgG (при проведении 2 последовательных исследований материнской крови, выявление вновь вирус-специфических IgG в сыворотке крови у ранее серонегативной беременной женщины) и наличие Anti-ЦМВ IgM и IgG антител
17. Но в некоторых ситуациях IgM могут определяться при других состояниях, таких как: - Реактивации или реинфекции; - В течение года после первичной инфекции ЦМВ; - Помехи, связанные с ревматоидным фактором IgM класса или с клеточным антигеном; - Ложный положительный результат при других вирусных инфекциях (Вирус В19, Вирус Эпштейна-Барра и т.д.)
18. Если результаты предыдущих исследований не убедительные, проводит тест на авидность Anti-ЦМВ IgG: Низкая авидность свидетельствует о недавнем инфицировании матери. (Пороги различаются между вирусологическими методами).
19. Тест на авидность Anti-ЦМВ IgG является самым надежным тестом для выявления первичной инфекции у беременных женщин.
Диагностика внутриутробной инфекции
20. Проводится амниоцентез для оценки наличия ЦМВ в амниотической жидкости методом ПЦР
21. Показания для амниоцентеза: - Беременные женщины с клиническими признаками, сходными для первичной ЦМВ инфекции; - Выявление на ультразвуковом исследовании признаков сходных с фетальной ЦМВ инфекцией; - Серологическое подозрение на недавнюю инфекцию после ЦМВ скрининга (несмотря на отсутствие показаний)
22. Период проведения исследования: ≥ 21 недели беременности и $\geq 5-6$ недель после установленного начала инфекции
23. Метод вирусологического исследования: ПЦР амниотической жидкости (или выделение вируса).
24. Интерпретация результата: - Определяется вирусная ДНК: фетальная инфекция подтверждается; - Вирусная ДНК не определяется: инфекция может быть исключена; - Выявление вирусной нагрузки и полиморфизм штамма в амниотической жидкости не определяется.
25. Кордоцентез для диагностики фетальной инфекции не показан
Скрининг на внутриутробную инфекцию
26. Ультразвуковые показатели при ЦМВ инфекции многочисленны и неспецифичны.
27. ЦМВ инфекцию можно заподозрить при выявлении структурных и/или аномалий развития: серологическое исследование матери - если IgG негативный, ЦМВ инфекцию можно исключить,

если IgG позитивный тест, можно предложить амниоцентез для определения генома ЦМВ
Прогнозирование неблагоприятных исходов при внутриутробной инфекции
28. Ультразвуковые патологии у инфицированного плода свидетельствуют о риске появления симптомов при рождении.
29. Аномалии мозга плода ассоциируются с высоким риском проявления симптомов у новорожденного
30. Ультразвуковое или магнитнорезонансное исследования – наиболее мощные инструменты для прогнозирования отклонений в развитии.
31. Исследования мозга более ценны при проведении его исследований на поздних сроках гестации (особенно МРТ).
Исходы у новорожденных с пренатальной ЦМВ инфекцией
32. <i>Резидуальная внутриутробная инфекция:</i> - Microcephalia, перивентрикулярные кальцификаты - Неблагоприятный прогноз, церебральный паралич (90%), когнитивные нарушения, нарушения зрения - Перинатальная смертность 2-30%.
33. <i>Активная инфекция:</i> - Протекает подобно сепсису, тромбоцитопения - Сенсорная тугоухость, когнитивные нарушения, нарушение зрения (25-35%)
34. <i>Бессимптомно протекающая инфекция:</i> Сенсорная тугоухость у 5-15%.
Постнатальная диагностика и ведение больных
35. Врожденная инфекция должна быть подтверждена при рождении в течение трех недель.
36. <i>Тест:</i> культура мочи или ЦМВ-ДНК, выявленная методом ПЦР Если инфекция подтверждена, то её подразделяют в зависимости от наличия или отсутствия клинических и лабораторных нарушений: симптомная (активная) и бессимптомная.
37. <i>Наблюдение:</i> 1, 3, 6 и 12 месяцев жизни, и ежегодно до достижения школьного возраста (обнаружение осложнения с задержкой начала заболевания).
38. <i>Мониторинг:</i> <u>Физикальное</u> , неврологическое и антропометрическое обследование: - Оценка неврологического развития - Исследование центрального слуха, глазного дна. <u>Лабораторные анализы:</u> - общий анализ крови, количество тромбоцитов, - уровень трансаминаз, прямой и непрямого билирубин
39. <i>Выделение вируса с мочой:</i> Если симптоматическая инфекция диагностируется позже в неонатальном периоде: ПЦР на ЦМВ может быть выполнена из крови, полученной при рождении и адсорбированной на карточках Гатри для переоценки состояния плода при рождении.
Внутриутробное лечение инфицированных плодов
40. <i>Гипериммунный глобулин.</i> Применение у беременных женщин с первичной ЦМВ-инфекцией ЦМВ-специфического иммуноглобулина, находится на стадии исследования.
41. Выбор препаратов для лечения внутриутробной ЦМВ инфекции должны быть ограничены жизненными показаниями.
42. Если инфекция плода подтверждается: с учётом риска возможных осложнений применение противовирусных препаратов должно быть тщательно взвешено.
43. Противовирусные препараты и внутривенное введение гипериммунного глобулина ЦМВ очень перспективно, но результаты должны интерпретироваться с осторожностью с учётом того, что в настоящее время отсутствуют рандомизированные контролируемые исследования.
Отклонения на УЗИ или МРТ
44. При отсутствии изменений на УЗИ или МРТ имеется низкий риск осложнений. Прерывание беременности не показано.
45. При наличии изменений при УЗИ и МРТ необходимо предложить прерывание беременности, согласно нормативно правовым актам.

46. Если прерывание беременности производится до 22-24 недель необходимо информировать пациентку о поздних осложнениях ЦМВ-инфекции, несмотря на отсутствие, видимых на УЗИ изменений
Лечение
47. Новорожденному ребенку, доношенному или недоношенному проводят лечение, если имеются признаки клинически активной ЦМВ инфекции (сепсисоподобные) и когда сохраняется стойкая тромбоцитопения. Лечить новорожденных с приобретенной врожденной асимптоматической ЦМВИ в данный момент не рекомендуется. Лечение новорожденных с симптоматической ЦМВ инфекцией до сих пор остается противоречивым, но может быть полезным для устранения краткосрочного неблагоприятного исхода (при сепсисоподобной вирусной инфекции, пневмонии, тяжелой стойкой тромбоцитопении) и для устранения отдаленного неблагоприятного исхода (снижение слуховости, микроцефалии). Наиболее эффективным препаратом для лечения при угрожающей жизни или зрению ЦМВ инфекции в любом возрасте является аналог нуклеозида – ганцикловир. Для новорожденных с врожденной ЦМВ инфекцией ценность ганцикловира заключается в сохранении слуха, из этого следует вывод о других улучшающих неврологический статус моментах, но которые еще нужно доказать. Хотя доза ганцикловира варьирует от 6 до 12 мг/кг/доза, доза в 6 мг каждые 12 часов внутривенно в течение 6 недель является эффективной. Внутривенное введение ганцикловира в течение 6 недель улучшает исход связанный со слухом, включая центральную нервную систему у новорожденных с врожденной симптоматической ЦМВ инфекцией. Средняя доза ганцикловира для применения внутрь является 16 мг/кг. Нейтропения развивается в 38% случаев. Раствор ганцикловира для приема внутрь достигает сравнительно ту же концентрацию в плазме, что и в случаях когда ганцикловир применяется внутривенно.
Профилактика
48. Несмотря на большую спорность, существуют методы, которые могут свести к минимуму риск врожденной инфекции. Серонегативные женщины детородного возраста должны знать меры профилактики, включая: - хорошее мытье рук с мылом и водой после контакта с подгузниками или слюной инфицированных детей; - обследование женщин, у которых во время беременности развивается мононуклеозоподобное заболевание, на ЦМВ; - женщины, работающие с младенцами и детьми, должны владеть информацией о профилактике ЦМВ; - восприимчивые небеременные женщины, работающие с детьми, не должны переводиться на другие работы в обычном режиме; - беременные женщины, работающие с детьми, должны быть информированы о риске возникновения ЦМВ; - обычные лабораторные тесты на антитела к ЦМВ работающим женщинам не рекомендуются, но могут проводиться для определения иммунного статуса.
Методология
Стратегия поиска доказательств для руководства была разработана WAMP. Поиск в Кокрановской библиотеке (DARE и Кокрановская база данных систематических анализов), MEDLINE и EMBASE проводился начиная с 2000 года. Было использовано 110 источников исследований, посвященных врожденной ЦМВИ. При помощи консультантов канадской консалтинговой компании CSIN был произведен поиск соответствующего клинического руководства в международных медицинских базах данных. При выборе нескольких клинических руководств консультантами проведена экспертиза и оценка их при помощи инструмента AGREE. На основании результатов оценки было рекомендовано данное клиническое руководство для адаптации рабочей группой в Казахстане. В процессе проведения адаптации были просмотрены все рекомендации клинического руководства и принято решение о возможности сохранения, модификации или отклонения рекомендаций для соответствия потребностям и контексту внедрения в Казахстане.
Ссылки
www.rcrz.kz

