

КАТАМНЕЗ ДЕТЕЙ С ВРОЖДЕННОЙ ЦИТОМЕГАЛОВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ЭТИОТРОПНОЙ ТЕРАПИИ НА ПЕРВОМ ГОДУ ЖИЗНИ

В. В. Васильев^{1,2}✉, Н. В. Рогозина¹, И. В. Маркин¹, Р. А. Иванова^{1,3}, А. А. Гринева⁴¹ Детский научно-клинический центр инфекционных болезней Федерального медико-биологического агентства, Санкт-Петербург, Россия² Северо-западный государственный медицинский университет имени И. И. Мечникова Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия³ Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия⁴ Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Цитомегаловирусная инфекция (ЦМВИ) продолжает оставаться серьезной проблемой общественного здравоохранения, занимая второе место после гипоксии и асфиксии в структуре заболеваемости и смертности новорожденных. Целью исследования было проанализировать лечебные подходы к ведению детей с врожденной цитомегаловирусной инфекцией с включением в терапию препарата прямого противовирусного действия и специфического антицитомегаловирусного иммуноглобулина (анти-ЦМВ ИГ) в зависимости от клинической формы заболевания. Пролечено 62 ребенка: в первой группе был назначен противовирусный препарат ($n = 21$), во второй — анти-ЦМВ ИГ ($n = 41$). Проведен анализ клинико-лабораторных и инструментальных методов исследований, изучен катамнез детей до 3 лет. Статистический анализ выполняли с использованием программы SPSS Statistics и StatTech v. 3.1.6. Благоприятный исход зарегистрирован у 28,6% детей, пролеченных препаратом прямого противовирусного действия, и у 58,5% детей, пролеченных анти-ЦМВ иммуноглобулином. Вне зависимости от терапии доля практически здоровых детей к 3 годам жизни составила 50%. Большинство детей, включенных в исследование, терапию переносили удовлетворительно. Однако у 66% детей курс терапии противовирусным средством прямого действия был сокращен до 14 дней из-за проблем с венозным доступом, у 4,8% обнаружена тромбоцитопения, у 9,5% повышение активности трансаминаз. При сопоставлении исходов заболевания в зависимости от дня начала терапии статистически значимые различия удалось установить только при применении специфической противовирусной терапии ($p = 0,044$).

Ключевые слова: врожденная цитомегаловирусная инфекция, ганцикловир, гипериммунный анти-ЦМВ иммуноглобулин, исходы

Финансирование: работа выполнена в соответствии с планом научно-исследовательской работы № 021-03 «Аntenатальная и ранняя постнатальная этиологическая диагностика и этиотропная терапия врожденных инфекционных заболеваний вирусной этиологии» ФМБА.

Вклад авторов: В. В. Васильев, Н. В. Рогозина — концепция и дизайн исследования; А. А. Гринева, Р. А. Иванова, И. В. Маркин — сбор и обработка материала, статистическая обработка данных; В. В. Васильев, Н. В. Рогозина — сбор данных литературы, написание текста, редактирование.

✉ **Для корреспонденции:** Валерий Викторович Васильев
ул. Миргородская, д. 3, корп. И, г. Санкт-Петербург, 191167, Россия; vcubed@ya.ru

Статья получена: 12.08.2023 **Статья принята к печати:** 19.09.2023 **Опубликована онлайн:** 30.09.2023

DOI: 10.47183/mes.2023.041

CATAMNESIS OF CHILDREN WITH CONGENITAL CYTOMEGALOVIRUS INFECTION DEPENDING ON ETIOTROPIC THERAPY IN THE FIRST YEAR OF LIFE

Vasilyev VV^{1,2}✉, Rogozin NV¹, Markin IV¹, Ivanova RA^{1,3}, Grineva AA⁴¹ Pediatric Research and Clinical Center of Infectious Diseases, Federal Medical Biological Agency, St. Petersburg, Russia² Mechnikov North-Western State Medical University, Ministry of Health of Russia, St. Petersburg, Russia³ Pavlov First State Medical University of St. Petersburg, St. Petersburg, Russia⁴ Almazov National Medical Research Center, Ministry of Health of Russia, St. Petersburg, Russia

Cytomegalovirus infection (CMVI) continues to be a serious public health problem, being second to hypoxia and asphyxia in the list of reasons of morbidity and mortality of newborns. This study aimed to analyze therapeutic approaches to management of children with congenital cytomegalovirus with the regimens including an antiviral drug (direct action) and a specific anti-cytomegalovirus immunoglobulin (anti-CMV IG), depending on the clinical form of the disease. The total number of participants was 62, with the first group of children receiving the antiviral drug ($n = 21$), and the second group — an anti-CMV IG ($n = 41$). We analyzed the clinical, laboratory and instrumental research methods, and studied the catamnesis of children under 3 years of age. For statistical analysis, we used SPSS Statistics and StatTech v.3.1.6. In the first group, where the regimen included the direct action antiviral drug, the outcome was successful for 28.6% of the participants, and in the second group, which was treated with the anti-CMV immunoglobulin, this figure was 58.5%. Regardless of the regimen, by the age of 3, 50% of the children were practically healthy. Most of the participants tolerated the therapy satisfactorily. However, for 66% of the involved children, we had to shorten the direct action antiviral drug therapy to 14 days because of the problems with venous access, in 4.8% we registered thrombocytopenia, and in 9.5% — increased transaminase activity. Comparing the disease outcomes depending on the therapy initiation day, we established significant differences only for the specific antiviral therapy cases ($p = 0.044$).

Keywords: congenital cytomegalovirus infection, gancyclovir, anti-CMV immunoglobulin, outcomes

Funding: this study was performed under the research effort № 021-03 "Antenatal and early postnatal etiological diagnostics and etiotropic therapy of congenital infectious diseases of viral etiology" managed by the FMBA.

Author contribution: Vasilyev VV, Rogozina NV — study conceptualization and design; AA Grineva, Ivanova RA, Markin IV — collection and processing of the material, statistical data processing; Vasilyev VV, Rogozina NV — collection of literature data, article authoring, editing.

✉ **Correspondence should be addressed:** Valery V. Vasilyev
Mirgorodskaya, 3, korp. I, St. Petersburg, 191167, Russia; vcubed@ya.ru

Received: 12.08.2023 **Accepted:** 19.09.2023 **Published online:** 30.09.2023

DOI: 10.47183/mes.2023.041

Врожденные инфекционные заболевания (ВИЗ) занимают второе место после гипоксии и асфиксии в структуре заболеваемости и смертности новорожденных. В развитых странах цитомегаловирус (ЦМВ) является основным этиологическим фактором ВИЗ, которые могут приводить к инвалидизации [1]. Каждый 3–6 новорожденный из 1000 живорожденных инфицирован ЦМВ антенатально, среди них у 20–25% детей регистрируют симптомы при рождении и/или отдаленные последствия [2], что оказывает существенное влияние на общественное здоровье.

Клиническая картина врожденной цитомегаловирусной инфекции (ЦМВИ) широко варьирует от отсутствия признаков инфекции до потенциально опасной для жизни генерализованной формы заболевания с поражением центральной нервной системы (ЦНС), печени, костного мозга, желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и других органов [3]. Дополнительный анализ для уточнения формы врожденной ЦМВИ после этиологической верификации диагноза имеет решающее значение в определении тактики терапии и мониторинга.

Ганцикловир и валганцикловир — единственные препараты прямого противовирусного действия, которые на сегодняшний день применяют для лечения врожденной ЦМВИ. В ходе многочисленных исследований установлено положительное влияние препаратов на клиническое течение заболевания, достоверную нормализацию лабораторных показателей, улучшение массо-ростовых параметров, улучшение слуха, неврологического статуса и снижение летальности от ВИЗ [4, 5].

Однако при применении ганцикловира возможно возникновение нежелательных явлений, таких как нейтропения, лейкопения, анемия, тромбоцитопения, повышение уровня креатинина, активность печеночных трансаминаз и т. д. [4]. Использование ганцикловира у детей первых лет жизни возможно только вне инструкции (off label), после проведения консилиума в составе более трех специалистов и получения информированного согласия родителей. Пероральные формы валганцикловира (суспензия, сироп) в Российской Федерации (РФ) не зарегистрированы.

Дополнительные возможности лечения ЦМВИ заключаются в использовании гипериммунного антицитомегаловирусного иммуноглобулина (анти-ЦМВ ИГ), который хорошо переносится, однако на сегодняшний день опыт применения данного лекарственного средства выявил высокую терапевтическую эффективность только при субклинической и легкой форме заболевания врожденной ЦМВИ у детей [6]. Применение анти-ЦМВ ИГ в качестве монотерапии не показано у детей с клинически выраженной врожденной ЦМВИ, угрожающей жизни или наступлением тяжелых последствий [7].

На сегодняшний день абсолютно эффективной и безопасной противовирусной терапии врожденной ЦМВИ не существует. Необходимо проведение исследований, в том числе изучение отдаленных последствий заболевания при применении различных схем противовирусной терапии.

Цель исследования: изучить отдаленные последствия врожденной ЦМВИ в зависимости от степени тяжести заболевания и этиотропной терапии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено ретроспективное исследование с анализом результатов лечения 62 детей с врожденной ЦМВИ,

состоявших на учете в ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России в период с января 2017 г. по декабрь 2022 г. На основании первичной документации (медицинских карт стационарного больного, медицинских карт амбулаторного больного) был проведен анализ клинических проявлений, результатов лабораторных исследований и отдаленных последствий у наблюдаемых детей. Период наблюдения составил от 1 года до 3 лет. Основная часть (69,4%) детей находилась под наблюдением три года, 24,2% — два года и 6,5% — 1 год.

Критерии включения в исследование: подтвержденная врожденная ЦМВИ; отсутствие перинатального контакта по ВИЧ.

Критерии исключения из исследования: наличие ВИЧ-инфекции у матерей новорожденных; наличие тяжелых врожденных аномалий развития; наличие хромосомных и/или генетических синдромов.

Диагноз «врожденная ЦМВИ» устанавливали при наличии клинических проявлений заболевания и выявлении ДНК ЦМВ в плазме крови в первые три недели жизни в соответствии клиническими рекомендациями [3].

Выявление генетического материала (ДНК) ЦМВ в плазме крови, моче и слюне проводили методом ПЦР с использованием наборов реагентов «АмплиСенс®CMV-FL» (ФБУН ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора, Россия), чувствительность метода — не менее 400 копий/мл).

Все пациенты проходили комплексное обследование, которое включало анализ жалоб и анамнестических данных заболевания, физикальный осмотр. При осмотре регистрировали следующие данные: пол, срок гестации при рождении, течение беременности и родов, состояние при рождении и периода новорожденности, возраст при постановке диагноза, физическое и психомоторное развитие, динамику заболевания. Лабораторные и инструментальные методы проводили в соответствии с клиническими рекомендациями [3].

Все наблюдаемые дети были проконсультированы врачом-офтальмологом, неврологом и сурдологом. Пациентам выполняли нейросонографию (НСГ) и ультразвуковое исследование (УЗИ) органов сердца, брюшной полости и почек на аппарате Mindray M7 (Mindray, Китай) и Logiq E9 (GE Medical Systems Ultrasound and Primary Care Diagnostics; США). По показаниям проводили магнитно-резонансную томографию (МРТ) или компьютерную томографию (КТ) головного мозга и брюшной полости, у детей с гепатитом — фиброэластографию печени с помощью аппарата Fibroscan® (модель 502, Touch Echosens; Франция) в соответствии со стандартными операционными процедурами. Стадию фиброза оценивали в соответствии с классификацией METAVIR [8].

В зависимости от проводимой этиотропной терапии все обследуемые были разделены на две группы: группа 1 — дети, которым проводили терапию противовирусным препаратом прямого действия (ПППД) (ганцикловир, 6 мг/кг внутривенно каждые 12 ч, продолжительность курса — 14–21 день) — 21 человек, группа 2 — дети, которым в качестве стартовой терапии назначали анти-ЦМВ ИГ (1 мл/кг массы тела на одно введение внутривенно капельно, курс лечения составлял 6 введений с интервалом 48 ч) — 41 человек. Исследователи не участвовали в выборе препаратов (терапия стартовала до поступления детей под наблюдение ДНКЦИБ). В медицинской документации не найдено сведений о применении валганцикловира.

Оценку исходов врожденной ЦМВИ с поражением ЦНС проводили по педиатрической шкале исходов, представляющей модификацию шкал Рэнкина, Фишера

Таблица 1. Педиатрическая шкала исходов гнойных менингитов

Балл	Характеристика
0	Здоров
1	Отсутствие существенных отклонений от возрастной нормы в моторных функциях и интеллектуальном развитии, наличие легкого неврологического дефицита, поддающегося полной коррекции. Полная социализация
2	Наличие легкого двигательного или сенсорного дефицита и/или задержки психомоторного и речевого развития, требуется комплексная реабилитация; симптоматическая эпилепсия, контролируемая противосудорожными препаратами. Несмотря на наличие стойкого неврологического дефицита, сохранена моторная активность, самообслуживание (для детей старше 3 лет). Хорошая социализация в семье, детском коллективе (при небольшой, непостоянной помощи взрослых).
3	Задержка психомоторного развития, не корректируемая полностью комплексными методами реабилитации; эпилепсия, плохо контролируемая противосудорожными препаратами; необходима постоянная помощь посторонних. Социализация в условиях специализированных групп/учреждений
4	Грубый психоневрологический дефицит. Необходимы постоянный уход, специализированная (психоневрологического профиля) медицинская помощь. Невозможность социализации
5	Смерть

и Глазго [9]. В шкале учитывали наличие/отсутствие психоневрологического дефицита в сопоставлении с возрастной нормой; 0 баллов соответствовали полному здоровью, 5 баллов — летальному исходу (табл. 1). Неблагоприятными исходами считали сумму в 3–5 баллов по оцениваемой шкале.

При наличии детского церебрального паралича (ДЦП) в исходе заболевания у наблюдаемых детей, использовали Шкалу GMFCS (Gross Motor Function Classification System — система классификации больших моторных функций при ДЦП). По данной шкале благоприятными исходами считали I, II, III уровень больших моторных функций, IV и V — неблагоприятными.

Статистический анализ выполняли с использованием программы SPSS Statistics (version 23) и StatTech v. 3.1.6 («Статтех»; Россия). Количественные показатели оценивали на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Шапиро–Уилка (при числе исследуемых менее 50) или критерия Колмогорова–Смирнова (при числе исследуемых более 50). Количественные показатели, имеющие нормальное распределение, описывали с помощью средних арифметических величин (M) и стандартных отклонений (SD), границ 95%-го доверительного интервала (95% ДИ). Сравнение двух групп по количественному показателю, имеющему нормальное распределение, при условии равенства дисперсий выполняли с помощью *t*-критерия Стьюдента. Категориальные данные описывали с указанием абсолютных значений и процентных долей. Сравнение процентных долей при анализе четырехпольных таблиц сопряженности выполняли с помощью точного критерия Фишера (при значениях ожидаемого явления менее 10), сравнение процентных долей при анализе многопольных таблиц сопряженности — с помощью критерия хи-квадрат Пирсона (при значениях ожидаемого явления более 10), сравнение бинарных показателей, характеризующих две связанные совокупности, — с помощью теста МакНемара. Для оценки прогностической значимости количественных признаков при прогнозировании определенного исхода применяли метод анализа ROC-кривых. Разделяющее значение количественного признака в точке cut-off определяли по наивысшему значению индекса Юдена. Различия между изучаемыми показателями считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Характеристика пациентов

В исследование было включено 62 ребенка: 27 (43,5%) в возрасте от 1 до 3 месяцев, 35 (56,5%) — от 4 до 6 месяцев. Мальчики составили 53,2%, девочки — 46,8%. Неблагоприятное течение антенатального периода зарегистрировано у 88,7% детей: у 17 (27,4%) — угроза прерывания, у 12 (19,4%) — задержка внутриутробного развития (ЗВУР) плода: в 4,8% случаев у доношенных, в два раза чаще (в 9,7% случаев) у недоношенных ($p = 0,001$), у 41,9% детей матери перенесли во время беременности ОРВИ различной степени тяжести. Матери во время беременности не были обследованы на ЦМВИ. В исследовании преобладали доношенные дети — 64,5% (40 детей). Средний вес детей при рождении был 650–1914 г. Возраст пациентов при первичном обращении в центр составил $3,8 \pm 3,2$ месяца.

Клинические проявления отличались большим разнообразием (рис. 1). Более чем у 60% детей наблюдалось поражение ЦНС, в том числе менингоэнцефалит у трех (4,8%) детей, энцефалит у одного (1,6%) ребенка, а также нарастание гипертензионно-гидроцефального синдрома у шести (9,7%) детей. Увеличение печени обнаружено у 18 детей (29%), сочетание гепатомегалии и спленомегалии — у 9 (14,5%), у остальных регистрировали гиперферментемию (от 2 до 20 норм за счет АЛТ). У 3,2% наблюдаемых детей с гепатитом регистрировали геморрагический синдром. Нарушение пигментного обмена за счет прямого билирубина отмечено у 9,7%. Поражение органов зрения выявлено у 19,4% детей, нейросенсорная тугоухость — у двоих (3,2%), нейтропения — у 32,2% детей (уровень нейтрофилов не превышал 500/мкл), сочетание нейтропении и анемии наблюдали у 25,8%.

У детей с врожденной ЦМВИ лечение противовирусным препаратом прямого действия проводили при тяжелом поражении ЦНС или сочетанном поражении ЦНС и других органов. Анти-ЦМВ ИГ применяли в качестве монопрепарата при легкой форме с изолированными проявлениями (гепатит, нейтропения) (табл. 2). Неврологическая симптоматика в группе детей, принимавших анти-ЦМВ ИГ, была представлена преимущественно гипоксически-ишемической перинатальной энцефалопатией.

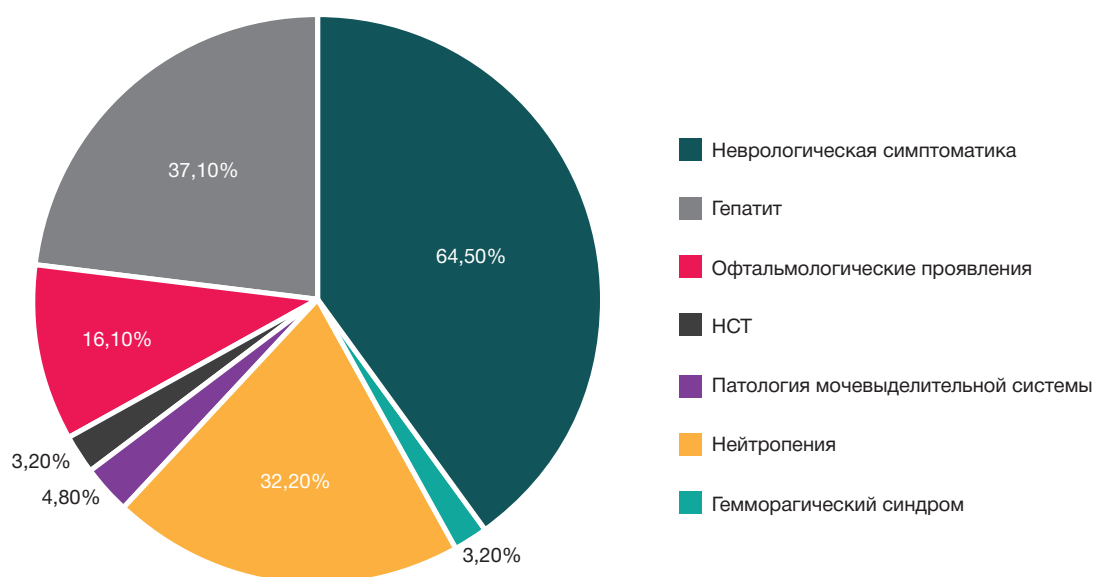


Рис. 1. Клинические проявления у детей с врожденной цитомегаловирусной инфекцией

Формы заболевания устанавливали на основании клинических рекомендаций [3]. Среднетяжелая и тяжелая формы заболевания диагностированы у 58,1% и 12,9% соответственно, легкая и субклиническая — у 17,7% и 11,3% детей соответственно.

В табл. 3 представлены результаты изучения клинических проявлений врожденной ЦМВИ в зависимости от формы заболевания. При тяжелых формах было зарегистрировано поражение нескольких органов, включая ЦНС и печень. При легкой форме заболевания преобладал гепатит в 91,7% случаев. Нейросенсорная тугоухость в данном исследовании отмечали лишь у двоих детей со среднетяжелой формой заболевания. Нейтропения имела место в 100% случаев у детей с легкой формой, в 8,3% — со среднетяжелой формой и в 62,5% случаев — у детей с тяжелой формой заболевания.

Результаты терапии

В нашем исследовании 21 ребенок получал ПППД (группа 1), 41 ребенок — анти-ЦМВ ИГ (группа 2).

Среди детей вне зависимости от проводимой терапии доля практически здоровых детей к 3 годам жизни составляла 50%. Благоприятный исход имел место у 28,6% детей, лечившихся ПППД (группа 1), и у 58,5% детей, принимавших анти-ЦМВ ИГ (группа 2). Легкий неврологический дефицит был отмечен у 17 детей (27,4%), умеренный — у 6 (9,7%), грубый органический дефицит — у 8 (12,9%). Задержка психомоторного

развития диагностирована у 19 детей (30,6%), когнитивные нарушения сопровождались различными неврологическими синдромами (гипертензионно-гидроцефальным, судорожным синдромом, нарушением мышечного тонуса) у 6 (31,6%) детей.

Среди детей, принимавших ПППД, диагноз ДЦП установлен у шести пациентов (28,6%) в возрасте одного года как наиболее тяжелая форма двигательных нарушений. Из них один ребенок был отнесен к III уровню двигательных функций по шкале GMFCS, два ребенка к IV и четверо детей к V уровню. В результате аудиологического обследования у одного ребенка диагностирована односторонняя хроническая сенсоневральная тугоухость 1-й степени.

У детей, принимавших анти-ЦМВ ИГ, в 31,7% случаев (13 человек) регистрировали задержку психомоторного развития, в 12,2% случаев (у 5 детей) — судорожный синдром, у одного ребенка (2,4%) установлен диагноз ДЦП со 2 уровнем нарушений двигательных функций по шкале GMFCS, что считается благоприятным исходом заболевания (табл. 4).

Как известно, врожденная ЦМВИ может стать причиной развития цирроза печени с формированием летального исхода. В нашем исследовании на фоне проводимой терапии у всех детей мы наблюдали нормализацию размеров печени и селезенки, а также активности трансаминаз ($p < 0,05$) (рис. 2). Хроническая форма гепатита сформировалась у четырех детей: у одного ребенка без признаков фиброза печени, у трех детей с фиброзом печени 1–2 стадии.

Таблица 2. Клинические проявления у детей с врожденной цитомегаловирусной инфекцией в двух группах

Клинические проявления	ПППД (n = 21)		Анти-ЦМВ ИГ (n = 41)		Статистические различия между группами
	Абс.	%	Абс.	%	
Неврологическая симптоматика	17	85,7	20	48,8	$p = 0,005$
Гепатит	7	33,3	19	46,3	$p = 0,177$
Офтальмологические проявления	3	14,3	5	12,2	$p = 1,000$
НСТ	1	4,8	1	2,4	$p = 1,000$
Патология мочевыделительной системы	0	0	3	7,3	$p = 0,545$
Нейтропения	5	23,8	15	36,6	$p = 0,156$
Гемморагический синдром	2	9,5	0	0	$p = 0,111$

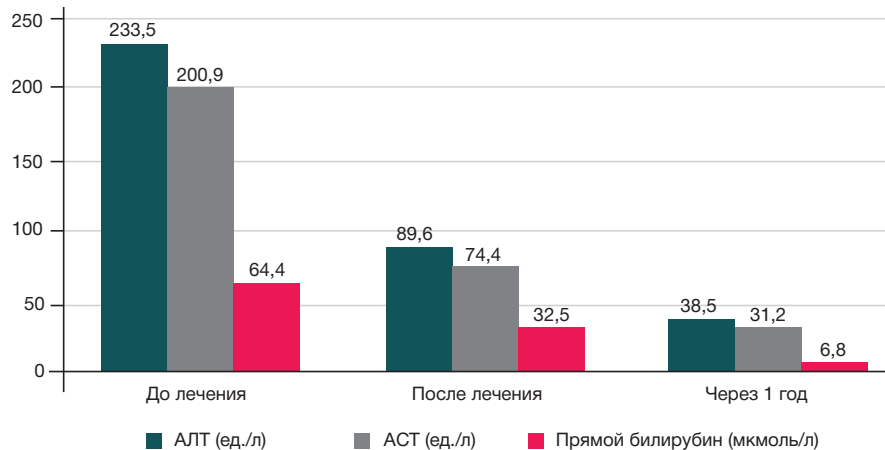


Рис. 2. Средние показатели (μ) уровня АЛТ, АСТ и прямого билирубина до начала терапии, после терапии и через 1 год

При сравнении исходов врожденной ЦМВИ в зависимости от срока гестации новорожденных не удалось установить статистически значимых различий ($p = 1,000$). Шансы неблагоприятного исхода врожденного заболевания в сравниваемых группах были одинаковы (95% ДИ: 0,160–6,255).

Переносимость терапии ПППД и анти-ЦМВ ИГ

Несмотря на известные осложнения при применении ПППД, дети, включенные в данное исследование, терапию переносили удовлетворительно, основной проблемой его применения было нарушение венозного доступа, которое выявлялось у 14 детей (66%), у них курс терапии был сокращен до 14 дней, но с регистрацией положительного вирусологического эффекта. У трех детей имели место другие побочные эффекты. У одного ребенка (4,8%) с менингоэнцефалитом отмечалась тромбоцитопения со снижением уровня тромбоцитов ниже 50, в связи с

тромбоцитопенией у него было пропущено одно введение ПППД, затем, после нормализации уровня тромбоцитов, курс был продолжен и завершен полностью. У двоих детей (9,5%) во время курса ПППД было зарегистрировано повышение активности трансаминаз не более двух норм за счет АЛТ и 1,5 норм за счет АСТ, что не потребовало отмены ПППД; после завершения курса активность трансаминаз нормализовалась самостоятельно.

Факторы, влияющие на отдаленные результаты терапии ПППД и анти-ЦМВ ИГ

Для анализа факторов, ассоциированных с благоприятным или неблагоприятным исходом врожденной ЦМВИ, применяли одномерную модель логистической регрессии. Одномерный анализ проводили с такими факторами, как срок гестации (доношенный/недоношенный), наличие или отсутствие ЗВУР, неблагоприятное течение антенатального периода, форма заболевания, срок начала специфической терапии, органы поражения (ЦНС, печень, органы

Таблица 3. Клинические проявления врожденной цитомегаловирусной инфекции в зависимости от формы заболевания

Клинические проявления	Легкая форма		Среднетяжелая		Тяжелая		Статистические различия между группами
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	
ЦНС	2	16,7	30	83,3	8	100	$p = 0,001$ (I + II)
Печень	11	91,7	10	27,8	3	37,5	$p = 0,285$
Органы зрения	1	8,3	7	19,4	2	25	$p < 0,001$ (II + III)
Органы слуха	0	0	2	5,6	0	0	
Почки	0	0	3	8,3	0	0	$p < 0,001$ (II + III)
Органы кроветворения	12	100	3	8,3	5	62,5	$p < 0,001$ (II + III)
Поражение более двух органов	2	16,7	18	50	8	100	$p < 0,001$ (II + III)
Всего:	12	17,7	36	58,1	8	12,9	

Таблица 4. Психоневрологический дефицит у детей с врожденной ЦМВИ до терапии ПППД и после

Психоневрологический дефицит в сопоставлении с возрастной нормой (согласно педиатрической шкале)	До лечения		После лечения		Статистические различия между группами
	Абс.	%	Абс.	%	
Легкий неврологический дефицит (1 балл)	2	9,5	8	38,1	$p < 0,05$
Умеренный неврологический дефицит (2 балла)	0	0	2	9,5	$p < 0,05$
Грубый неврологический дефицит (3-4 балла)	16	76,2	8	38,1	$p < 0,05$

Таблица 5. Психоневрологический дефицит у детей с врожденной ЦМВИ до терапии анти-ЦМВ ИГ и после

Психоневрологический дефицит в сопоставлении с возрастной нормой (согласно педиатрической шкале)	До лечения		После лечения		Статистические различия между группами
	Абс.	%	Абс.	%	
Легкий неврологический дефицит (1 балл)	0	0	14	34,1	$p < 0,05$
Умеренный неврологический дефицит (2 балла)	11	26,3	5	12,2	$p < 0,05$
Грубый неврологический дефицит (3–4 балла)	7	17,1	0	0	$p < 0,05$

зрения и слуха, органы кроветворения), вовлечение в инфекционный процесс более двух органов.

При изучении влияния указанных факторов не было найдено признаков, связанных с неблагоприятным исходом врожденной ЦМВИ.

При проведении ROC-анализа (рис. 3) установлено, что вероятность развития неблагоприятного исхода значительно ниже в начале терапии ПППД в первые 3 месяца жизни ребенка. Выявленная закономерность статистически значима ($p = 0,044$; $AUC = 0,759 \pm 0,107$ с 95% ДИ: 0,550–0,968; чувствительность — 80,0%, специфичность — 72,7%).

Сроки начала терапии анти-ЦМВ ИГ (до или позже 3 месяцев жизни ребенка) не влияли на общую частоту патологии, формировавшейся к концу наблюдения (до 3 лет жизни) (рис. 4; $p = 0,417$), однако достоверно снижал частоту неблагоприятных психоневрологических исходов (табл. 5).

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Клинические проявления врожденной ЦМВИ разнообразны и могут варьировать от тяжелого течения в период новорожденности в виде менингоэнцефалита, холестатического гепатита, синдрома дыхательных расстройств и нейросенсорной тугоухости до легкого, субклинического течения со случайным выявлением в более поздние сроки [10, 11, 12]. Наше исследование описывает течение и исходы врожденной ЦМВИ у пациентов, лечившихся в ДНК ЦИБ ФМБА России с января 2017 г. по декабрь 2022 г. и получавших терапию анти-ЦМВ ИГ и ПППД. У большей части детей (64%) было выявлено поражение ЦНС. По данным большинства исследований, именно поражение ЦНС и нейросенсорная тугоухость в настоящее время являются основными проявлениями врожденной ЦМВИ у детей во всех странах мира, в том числе в РФ. В данном исследовании частота менингоэнцефалита составила 4,8%, энцефалита — 1,6%, по результатам других исследователей — 3–32% случаев [13], частота гипертензионно-гидроцефального синдрома у наших пациентов выявлена у 9,7% детей, хотя по данным многих исследователей превышает 50% [14].

Таблица 6. Факторы, ассоциированные с неблагоприятным исходом врожденной цитомегаловирусной инфекции

№	Фактор	p
1	Срок гестации (доношенный/недоношенный)	0,312
2	ЗВУР	0,438
3	Неблагоприятное течение антенатального периода	0,834
4	Срок начала специфической терапии	0,279
5	Форма заболевания	0,52
6	ЦНС	0,187
7	Печень	0,297
8	Органы зрения и слуха	0,946
9	Вовлечение в инфекционный процесс более двух органов	0,266

У детей с врожденной ЦМВИ часто выявляют гепатит — у 17,4–26% детей [15, 16], активность АЛТ более 80 ед./л регистрируется у 83% детей, более 100 ед./л — у 17% исследуемых [17], описаны случаи регистрации печеночной недостаточности [18]. В данном исследовании гепатит был выявлен у 37,1% детей, отмечалось более тяжелое течение, сочетание гепатомегалии и спленомегалии обнаружено у 14,5% детей, повышение АЛТ и АСТ было в 2–20 раз выше нормы, нарушение пигментного обмена за счет прямого билирубина отмечено у 9,7% детей, геморрагический синдром — у 3,2% детей.

Поражение органов зрения выявлено у 19,4% детей, нейросенсорная тугоухость — у двоих (3,2%), что реже, чем в большинстве других исследований [19, 20]. Гематологическую патологию в виде нейтропении наблюдали у 32,2% детей, сочетание нейтропении и анемии — у 25,8%.

Безусловно, на частоту и выраженность патологии при врожденной ЦМВИ, спектр формирующихся отдаленных последствий и исходы влияет множество факторов, которые в рамках данного исследования не были изучены (например, возможный срок гестации при заражении плода) (табл. 6).

В качестве средства этиотропной терапии при манифестной форме заболевания в связи с высокой частотой угрозы жизни или инвалидизации детей и, несмотря на токсичность препарата, используют ПППД. Специфичный анти-ЦМВ ИГ может быть применен в качестве дополнительного этиотропного средства при тяжелой врожденной ЦМВИ и в качестве основного — при легких и субклинических формах, при этом методика его назначения (дозы, интервалы введения, курс) нуждаются в изучении с привлечением большего количества пациентов. В рамках проведенного исследования показано, что анти-ЦМВ ИГ, назначаемый при легких формах заболевания, оказывал статистически значимый положительный эффект в купировании симптомов психоневрологического дефицита, в том числе полностью купировал грубую неврологическую симптоматику (табл. 5). Однако полученные данные необходимо проверить на большем количестве наблюдений в условиях рандомизированного исследования.

Раннее начало противовирусной терапии при манифестных формах ЦМВИ не подвергается сомнению [21]. Однако нередко диагноз устанавливают на 2–3 месяце жизни ребенка и в этих случаях врачи не всегда назначают терапию. К сожалению, большинство авторов представляют единичные клинические случаи, описывающие эффективность ПППД и анти-ЦМВ ИГ у детей с врожденной ЦМВИ [22, 23]. Данное исследование показывает, что неблагоприятные исходы в виде ДЦП, задержки психомоторного развития, эпилепсии, хронической сенсоневральной тугоухости, статус инвалидов детства были установлены у 14,5% детей, что намного реже, чем в наблюдательных исследованиях за детьми с врожденной ЦМВИ без применения противовирусных препаратов. Инвалидность по поводу фиброза легких и цирроза печени в исходах врожденной ЦМВИ в данном исследовании зарегистрирована не была. В 2016 г. при ретроспективном наблюдении 59 детей с врожденной ЦМВИ без проведения противовирусной терапии у 94,4% пациентов была отмечена умственная отсталость, у 38,9% — ДЦП, у 25,9% детей — судорожный синдром и у 66,7% — нарушения слуха [24]. Есть сообщение, что трехмесячный курс неопцитотекта у 70 детей с гипертензионно-гидроцефальным синдромом при врожденной ЦМВИ приводит к уменьшению размеров желудочков в 28,5% случаев [25].

Особое место в исследовании отводили переносимости ПППД. Если не считать нарушение венозного доступа, препарат хорошо переносился. Только у трех детей (14,2%) были зарегистрированы побочные эффекты, которые не повлекли отмену препарата — тромбоцитопения и гиперферментемия. Ограничения применения ПППД на

практике связаны не столько с токсичностью, сколько с необходимостью частой смены катетеров для его инфузии [26].

ВЫВОДЫ

Применение ПППД у детей с тяжелой и среднетяжелой формой врожденной ЦМВИ со стартом терапии в возрасте менее 3 месяцев достоверно снижает частоту всего спектра неблагоприятных исходов, в первую очередь психоневрологического дефицита, что подтверждается результатами ROC-анализа (к концу наблюдения в два раза снижалась частота грубого дефицита, полностью купирован умеренный). Одной из возможных причин сохранения неблагоприятных исходов и отдаленных последствий могло стать отсутствие пролонгированной терапии валганцикловиром, указаний на проведение которой в медицинской документации не найдено. В рамках проведенного исследования курсовое применение анти-ЦМВ ИГ у детей с врожденной ЦМВИ легкой степени тяжести вне зависимости от возраста ребенка в момент назначения (младше 3 месяцев, старше 3 месяцев) также достоверно связано со снижением тяжести психоневрологического дефицита к концу наблюдения, причем грубый неврологический дефицит купировался полностью. Полученные данные позволяют предположить, что проведение этиотропной терапии детям с врожденной ЦМВИ может быть реализовано не только в первые недели жизни, но и позже, при наличии показаний. С учетом того, что одним из принципов успеха этиотропной терапии является ее раннее назначение, необходимы дополнительные исследования по определению того критического промежутка времени жизни ребенка, в рамках которого начало такой терапии максимально эффективно.

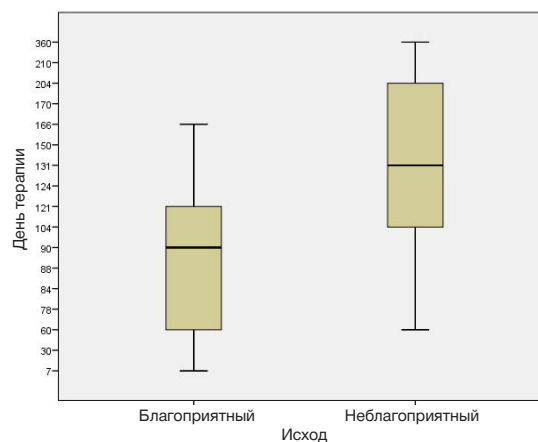
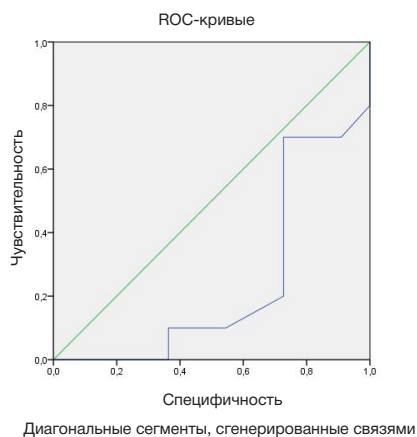


Рис. 3. ROC-кривая, характеризующая вероятность возникновения неблагоприятного исхода в зависимости от дня начала терапии ПППД

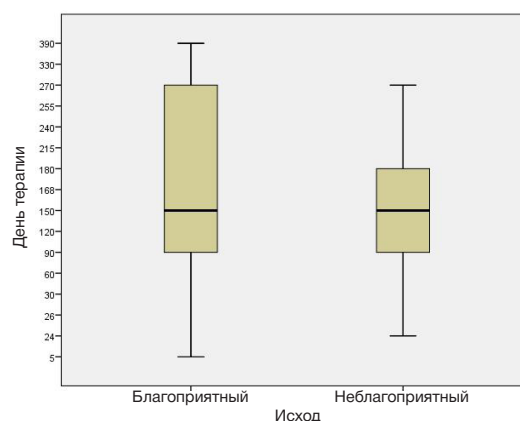
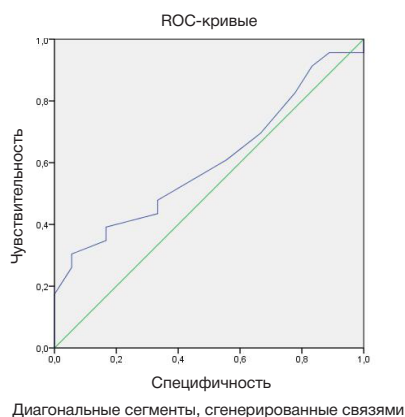


Рис. 4. ROC-кривая, характеризующая вероятность возникновения неблагоприятного исхода в зависимости от дня начала терапии анти-ЦМВ ИГ

Литература

- 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. Epub 2020 Feb 24. PMID: 32105678.
- Pinninti S, Boppana S. Congenital cytomegalovirus infection diagnostics and management. *Curr Opin Infect Dis*. 2022; 35 (5): 436–41. DOI: 10.1097/QCO.0000000000000874. Epub 2022 Aug 19. PMID: 35984001.
- Российское общество неонатологов, Российская ассоциация специалистов перинатальной медицины. Клинические рекомендации «Врожденная цитомегаловирусная инфекция». М., 2022; 62 с.
- Chen SJ, Wang SC, Chen YC. Antiviral agents as therapeutic strategies against cytomegalovirus infections. *Viruses*. 2019; 12 (1): 21. DOI: 10.3390/v12010021.
- Демин М. В., Тихомиров Д. С., Туполева Т. А., Филатов Ф. П. Устойчивость к противовирусным препаратам у вирусов человека из подсемейства Betaherpesvirinae. *Вопросы вирусологии*. 2022; 67 (5): 385–94. DOI 10.36233/0507-4088-136.
- Blázquez-Gamero D, Galindo Izquierdo A, Del Rosal T, Baquero-Artigao F, Izquierdo Méndez N, Soriano-Ramos M, 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. Epub 2017 Oct 26.
- Шахгильдян В. И. Врожденная цитомегаловирусная инфекция: актуальные вопросы, возможные ответы. *Неонатология: новости, мнения, обучение*. 2020; 8 (4): 61–72.
- Fu J, Wu B, Wu H, Lin F, Deng W. Accuracy of real-time shear wave elastography in staging hepatic fibrosis: a meta-analysis. *BMC Med Imaging*. 2020; 20 (1): 16. DOI: 10.1186/s12880-020-0414-5.
- Вильниц А. А., Скрипченко Н. В., Горелик Е. Ю., Егорова Е. С., Маркова К. В. Возможности оптимизации патогенетической терапии гнойных менингитов у детей. *Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова*. 2019; 119 (12): 46–50. Доступно по ссылке: <https://doi.org/10.17116/jnevro201911912146>.
- Xu H, Zhang L, Xuan XY, Zhu M, Tang J, Zhao XK. Intrauterine cytomegalovirus infection: a possible risk for cerebral palsy and related to its clinical features, neuroimaging findings: a retrospective study. *BMC Pediatr*. 2020; 20 (1): 555. DOI: 10.1186/s12887-020-02449-3.
- Васильев В. В., Рогозина Н. В., Иванова Р.А и др. Сравнительный анализ отечественных и зарубежных клинических рекомендаций по актуальным врожденным инфекционным заболеваниям. *Педиатрия. Журнал им. Г. Н. Сперанского*. 2019; 98 (2): 141–6. DOI 10.24110/0031-403X-2019-98-2-141-146.
- Njue A, Coyne C, Margulis AV, Wang D, Marks MA, et al. The Role of Congenital Cytomegalovirus Infection in Adverse Birth Outcomes: A Review of the Potential Mechanisms. *Viruses*. 2020; 13 (1): 20. DOI: 10.3390/v13010020.
- Diogo MC, Glatter S, Binder J, Kiss H, Prayer D. The MRI spectrum of congenital cytomegalovirus infection. *Prenat Diagn*. 2020; 40 (1): 110–24. DOI: 10.1002/pd.5591. Epub 2020 Jan 6.
- Krstanović F, Britt WJ, Jonjić S, Brizić I. Cytomegalovirus Infection and Inflammation in Developing Brain. *Viruses*. 2021; 13 (6): 1078. DOI: 10.3390/v13061078.
- Заплатников А. Л. и др. Возможно ли предупредить последствия врожденной цитомегаловирусной инфекции? (Взгляд акушера-гинеколога, инфекциониста и неонатолога). *Русский медицинский журнал. Медицинское обозрение*. 2018; 2 (10): 45–50.
- Bilavsky E, Schwarz M, Bar-Sever Z, Pardo J, Amir J. Hepatic involvement in congenital cytomegalovirus infection — infrequent yet significant. *J Viral Hepat*. 2015; 22 (9): 763–8. DOI: 10.1111/jvh.12374.
- Карпович Г. С., Шестаков А. Е., Михайленко М. А., Серова Ю. С. Цитомегаловирусный гепатит у детей: современное состояние проблемы. *Лечащий Врач*. 2022; 1 (25): 25–29. DOI: 10.51793/OS.2022.25.1.004.
- Patterson J, Hussey HS, Silal S, Goddard L, Setshedi M, Spearman W, et al. Systematic review of the global epidemiology of viral-induced acute liver failure. *BMJ Open*. 2020; 10 (7): e037473. DOI: 10.1136/bmjopen-2020-037473.
- Botti C, Palma S, Roversi MF, Monzani D, Berardi A, Genovese E. Different Audiologic Outcomes in Twins with Congenital Cytomegalovirus Infection. *J Int Adv Otol*. 2020; 16 (1): 130–3. DOI: 10.5152/iao.2020.6574.
- 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.
- Рогозина Н. В., Васильев В. В., Гринев А. А. и др. Анте и постнатальная диагностика и комплексное лечение врожденной цитомегаловирусной инфекции. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2019; 64 (6): 89–93. DOI 10.21508/1027-4065-2019-64-6-89-93.
- Pata D, Buonsenso D, Turriziani-Colonna A, Salerno G, Scarlato L, Colussi L, et al. Role of Valganciclovir in children with congenital CMV infection: a review of the literature. *Children (Basel)*. 2023; 10 (7): 1246. DOI: 10.3390/children10071246.
- Петрова Г. В., Шахгильдян В. И., Чистозвонова Е. А., Пугачева Т. А., Туркот Н. В., Егорова М. В. и др. Опыт применения противовирусной терапии врожденной генерализованной цитомегаловирусной инфекции. *Детские инфекции*. 2016; 15 (2): 61–68.
- Uematsu M, Haginoya K, Kikuchi A, et al. Asymptomatic congenital cytomegalovirus infection with neurological sequelae: A retrospective study using umbilical cord. *Brain Dev*. 2016; 38 (9): 819–26. DOI: 10.1016/j.braindev.2016.03.006.
- Анциферова Е. В., Таранушенко Т. Е., Генинова Д. Г., Карпова Л. Н., Филиппова Л. А., Караганова К. И., et al. Врожденная цитомегаловирусная инфекция: особенности клинического течения и катамнез по данным собственного наблюдения. *Журнал инфектологии*. 2022; 14 (4): 118–25.
- Acosta E, Bowlin T, Brooks J, Chiang L, Hussein I, Kimberlin D, et al. Advances in the development of therapeutics for cytomegalovirus infections. *J Infect Dis*. 2020; 221: S32–S44. DOI: 10.1093/infdis/jiz493.

References

- 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. Epub 2020 Feb 24. PMID: 32105678.
- Pinninti S, Boppana S. Congenital cytomegalovirus infection diagnostics and management. *Curr Opin Infect Dis*. 2022; 35 (5): 436–41. DOI: 10.1097/QCO.0000000000000874. Epub 2022 Aug 19. PMID: 35984001.
- Rossiiskoe obshchestvo neonatologov, Rossijskaja asociacija specialistov perinatal'noj mediciny. Klinicheskie rekomendacii «Vrozhdennaja citomegalovirusnaja infekcija». М., 2022; 62 с.
- Chen SJ, Wang SC, Chen YC. Antiviral agents as therapeutic strategies against cytomegalovirus infections. *Viruses*. 2019; 12 (1): 21. DOI: 10.3390/v12010021.
- Demin MV, Tihomirov DS, Tupoleva TA, Filatov FP. Ustojchivost' k protivovirusnym preparatam u virusov cheloveka iz podsejstva Betaherpesvirinae. *Voprosy virusologii*. 2022; 67 (5): 385–94. DOI 10.36233/0507-4088-136. Russian.
- Blázquez-Gamero D, Galindo Izquierdo A, Del Rosal T, Baquero-Artigao F, Izquierdo Méndez N, Soriano-Ramos M, 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. Epub 2017 Oct 26.
7. Shahgildjan VI. Vrozhdenaja citomegalovirusnaja infekcija: aktual'nye voprosy, vozmozhnye otvety. *Neonatologija: novosti, mnenija, obuchenie.* 2020; 8 (4): 61–72.
 8. Fu J, Wu B, Wu H, Lin F, Deng W. Accuracy of real-time shear wave elastography in staging hepatic fibrosis: a meta-analysis. *BMC Med Imaging.* 2020; 20 (1): 16. DOI: 10.1186/s12880-020-0414-5.
 9. Vilnic AA, Skripchenko NV, Gorelik EYu, Egorova ES, Markova KV. Vozmozhnosti optimizacii patogeneticheskoi terapii gnojnyh meningitov u detej. *Zhurnal nevrologii i psichiatrii im. S. S. Korsakova.* 2019; 119 (12): 46–50. Dostupno po ssylke: <https://doi.org/10.17116/jnevro201911912146>. Russian.
 10. Xu H, Zhang L, Xuan XY, Zhu M, Tang J, Zhao XK. Intrauterine cytomegalovirus infection: a possible risk for cerebral palsy and related to its clinical features, neuroimaging findings: a retrospective study. *BMC Pediatr.* 2020; 20 (1): 555. DOI: 10.1186/s12887-020-02449-3.
 11. Vasilev VV, Rogozina NV, Ivanova RA, i dr. Sravnitel'nyj analiz otechestvennyh i zarubezhnyh klinicheskikh rekomendacij po aktual'nym vrozhdenным инфекционным заболеваниям. *Pediatrics. Zhurnal im. G. N. Speranskogo.* 2019; 98 (2): 141–6. DOI 10.24110/0031-403X-2019-98-2-141-146. Russian.
 12. Njue A, Coyne C, Margulis AV, Wang D, Marks MA, et al. The Role of Congenital Cytomegalovirus Infection in Adverse Birth Outcomes: A Review of the Potential Mechanisms. *Viruses.* 2020; 13 (1): 20. DOI: 10.3390/v13010020.
 13. Diogo MC, Glatte S, Binder J, Kiss H, Prayer D. The MRI spectrum of congenital cytomegalovirus infection. *Prenat Diagn.* 2020; 40 (1): 110–24. DOI: 10.1002/pd.5591. Epub 2020 Jan 6.
 14. Krstanović F, Britt WJ, Jonjić S, Brizić I. Cytomegalovirus Infection and Inflammation in Developing Brain. *Viruses.* 2021; 13 (6): 1078. DOI: 10.3390/v13061078.
 15. Zaplatnikov AL, i dr. Vozmozhno li predupredit' posledstviya vrozhdennoj citomegalovirusnoj infekcii? (Vzgljad akusheraginekologa, infekcionista i neonatologa). *Russkij medicinskij zhurnal. Medicinskoe obozrenie.* 2018; 2 (10): 45–50. Russian.
 16. Bilavsky E, Schwarz M, Bar-Sever Z, Pardo J, Amir J. Hepatic involvement in congenital cytomegalovirus infection — infrequent yet significant. *J Viral Hepat.* 2015; 22 (9): 763–8. DOI: 10.1111/jvh.12374.
 17. Karpovich GS, Shestakov AE, Mihajlenko MA, Serova YuS. Citomegalovirusnyj gepatit u detej: sovremennoe sostojanie problemy. *Lechashhij Vrach.* 2022; 1 (25): 25–29. DOI: 10.51793/OS.2022.25.1.004. Russian.
 18. Patterson J, Hussey HS, Silal S, Goddard L, Setshedi M, Spearman W, et al. Systematic review of the global epidemiology of viral-induced acute liver failure. *BMJ Open.* 2020; 10 (7): e037473. DOI: 10.1136/bmjopen-2020-037473.
 19. Botti C, Palma S, Roversi MF, Monzani D, Berardi A, Genovese E. Different Audiologic Outcomes in Twins with Congenital Cytomegalovirus Infection. *J Int Adv Otol.* 2020; 16 (1): 130–3. DOI: 10.5152/iao.2020.6574.
 20. Chatzakis C, Sotiropoulos 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. Rogozina NV, Vasilev VV, Grineva AA, i dr. Ante i postnatal'naja diagnostika i kompleksnoe lechenie vrozhdennoj citomegalovirusnoj infekcii. *Rossijskij vestnik perinatologii i pediatrii.* 2019; 64 (6): 89–93. DOI 10.21508/1027-4065-2019-64-6-89-93.
 22. Pata D, Buonsenso D, Turiziani-Colonna A, Salerno G, Scarlato L, Colussi L, et al. Role of Valganciclovir in children with congenital CMV infection: a review of the literature. *Children (Basel).* 2023; 10 (7): 1246. DOI: 10.3390/children10071246.
 23. Petrova GV, Shahgil'djan VI, Chistozvonova EA, Pugacheva TA, Turkot NV, Egorova MV, i dr. Opyt primeneniya protivovirusnoj terapii vrozhdennoj generalizovannoj citomegalovirusnoj infekcii. *Detskie infekcii.* 2016; 15 (2): 61–68.
 24. Uematsu M, Haginoya K, Kikuchi A, et al. Asymptomatic congenital cytomegalovirus infection with neurological sequelae: A retrospective study using umbilical cord. *Brain Dev.* 2016; 38 (9): 819–26. DOI: 10.1016/j.braindev.2016.03.006.
 25. Anciferova EV, Taranushenko TE, Geninova DG, Karpova LN, Filippova LA, Karaganova KI, et al. Vrozhdenaja citomegalovirusnaja infekcija: osobennosti klinicheskogo techenija i katamnez po dannym sobstvennogo nabljudenija. *Zhurnal infektologii.* 2022; 14 (4): 118–25. Russian.
 26. Acosta E, Bowlin T, Brooks J, Chiang L, Hussein I, Kimberlin D, et al. Advances in the development of therapeutics for cytomegalovirus infections. *J Infect Dis.* 2020; 221: S32–S44. DOI: 10.1093/infdis/jiz493.