

Е.Ю. Косова, М.А. Прасолова

ЦИТОМЕГАЛОВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ

Цитомегаловирусная инфекция (ЦМВИ) – заболевание, вызываемое вирусом герпеса 5-го типа (цитомегаловирусом (ЦМВ)), который входит в подсемейство β -герпесвирусов семейства *Herpesviridae*. Этот вирус широко распространен в человеческой популяции.

Число серопозитивных к ЦМВ лиц среди взрослого населения Земли составляет от 60 до 100 % в зависимости от региона и социально-экономических условий жизни.

ЦМВИ может протекать как бессимптомно, так и с тяжелыми поражениями внутренних органов и центральной нервной системы.

Характерными особенностями ЦМВ являются:

- широкий спектр путей передачи – воздушно-капельный, внутриутробный, при сексуальных и бытовых контактах, через компоненты крови при трансфузии, а также при пересадке органов;
- отсутствие тропности к определенным органам и тканям, возможность инфицирования клеток нервной системы, костного мозга, лимфоузлов, печени, почек, легких, ЖКТ, гениталий и, как следствие, большое разнообразие клинических проявлений;
- способность после первичного инфицирования переходить в латентную стадию с последующей возможной реактивацией при состояниях, связанных с иммуносупрессией;
- необычайно крупный геном (240 тысяч пар оснований), синтез в процессе жизненного цикла

около 70 вирусных белков, многие из которых являются иммуногенными. При проникновении ДНК вируса в ядро клетки в первую очередь происходит транскрипция предранних генов и синтез соответствующих им белков (IE), выполняющих регуляторные функции при дальнейшей экспрессии вирусного генома. Далее синтезируются белки ранних генов (E), играющие важную роль в репликации ДНК вируса. Поздние белки (L), большая часть которых представлена структурными полипептидами вируса, образуются при наличии вновь синтезированной ДНК вируса и ранних белков.

Продолжительность инкубационного периода ЦМВИ не установлена, поскольку начальный момент заболевания определить сложно.

Считают, что инкубационный период может составлять от 20 до 60 дней, а активная стадия первичной инфекции – 2–8 месяцев.

Группу наибольшего риска по отношению к ЦМВИ составляют лица с искусственной или естественной иммуносупрессией: реципиенты органов и тканей, ВИЧ-инфицированные, онкологические больные, пациенты, перенесшие тяжелые хирургические операции; а также беременные женщины.

Тяжесть и спектр проявлений ЦМВИ весьма разнообразны.

Внутриутробная ЦМВИ считается наиболее опасной, так как может вызвать серьезные поражения плода вплоть до его гибели или привести к рождению детей с тяжелыми неврологическими расстройствами, патологией зрительного и слухового нервов, различными соматическими повреждениями.

Характер поражений плода зависит от того, когда произошло его заражение вирусом. При инфицировании на 4–6 неделе беременности возможна гибель плода или самопроизвольный выкидыш. Заражение в первые 3 месяца гестации может привести к тератогенному воздействию ЦМВ на плод, а в более поздние сроки – к врожденной цитомегалии, не сопровождающейся пороками развития.

У части детей внутриутробное инфицирование ЦМВ проявляется лишь к 5–7 годам в виде нарушения зрения, слуха или задержки умственного развития. Поэтому крайне важно провести обслед-

дование на ранних сроках беременности (оптимально — при ее планировании) и выявить женщин из группы риска в отношении ЦМВИ.

В эту группу прежде всего включают пациенток с отсутствием в сыворотке крови иммуноглобулинов класса G (IgG) к ЦМВ, а также женщин с отягощенным акушерско-гинекологическим анамнезом (невынашивание, спонтанные аборты, мертворождаемость), с многоводием и угрозой прерывания беременности, с поражением различных отделов респираторного тракта и ЦМВИ, диагностированной во время предыдущей беременности. Женщин данной группы необходимо регулярно обследовать вплоть до родов, чтобы не пропустить первичное заражение ЦМВ у серонегативных беременных женщин или реактивацию у серопозитивных пациенток с отягощенным акушерско-гинекологическим анамнезом.

Частота выявления первичной ЦМВИ у беременных не превышает 1 %, а риск внутриутробного инфицирования их плода достигает 50–60 %. У новорожденных цитомегалия в этом случае может проявляться в виде желтухи, пневмонии, кахексии, микроцефалии, патологии сердца, печени и других органов.

Вероятность заражения плода при реактивации ЦМВ или реинфекции у беременных составляет 0,5–2,5 %. При этом большинство детей рождается без выраженной симптоматики, вместе с тем в 10 % случаев отдаленные последствия врожденной ЦМВИ могут проявляться в виде нарушений слуха, а также задержки в психомоторном и умственном развитии.

Острая форма ЦМВИ чаще всего наблюдается у лиц, зараженных вирусом при переливании крови от больного человека или половым путем. Обычно ее течение похоже на простуду и сопровождается такими симптомами, как слабость, утомляемость, общее недомогание, головные боли и насморк. У больных часто отмечается воспаление и увеличение слюнных желез, обильное отделение слюны и белесоватые налеты на деснах и языке.

Генерализованная форма ЦМВИ, как правило, возникает на фоне другого заболевания, резко снижающего иммунитет (лейкозы, злокачественные опухоли, СПИД), или после тяжелых

хирургических операций. Следствием цитомегалии в этом случае могут быть воспаление надпочечников, селезенки, поджелудочной железы и почек, а также развитие гепатита. Кроме того, могут развиваться пневмонии, поражения сосудов глаза, стенок кишечника, головного мозга и периферических нервов. В составе крови уменьшается количество тромбоцитов. К дальнейшему ухудшению состояния таких больных приводит и наслаивающаяся бактериальная инфекция.

Гуморальный иммунный ответ при ЦМВИ

Защитная реакция организма человека, инфицированного ЦМВ, проявляется прежде всего в виде синтеза специфических антител к различным белкам вируса-возбудителя. При типичном развитии первичной ЦМВИ через 10–15 дней после заражения в крови пациентов начинают выявляться иммуноглобулины класса М (IgM) к предранним IE-белкам ЦМВ, затем обнаруживаются IgM к поздним L-белкам и практически одновременно с ними – IgG к IE-антигенам.

Через 1–2 месяца от момента инфицирования начинается наработка IgG к поздним L-белкам ЦМВ, которые в первые несколько месяцев продукции (в среднем до 3-х) низкоавидны, т.е. имеют низкую прочность связывания с антигенами. В дальнейшем по мере развития инфекционного процесса в организме человека продуцируются более «зрелые» высокоавидные антитела. Прочность связывания IgG с антигенами характеризует индекс авидности (ИА), который выражается в процентах

Следует отметить, что при первичной ЦМВИ IgM и IgG к предранним IE-белкам вируса синтезируются только в острый период, а в латентную фазу заболевания они не определяются. Иммуноглобулины М к поздним L-белкам вируса могут циркулировать в крови до 12 месяцев, а IgG к этим антигенам у лиц, перенесших ЦМВИ, выявляются в течение всей жизни.

При реинфекции (реактивации) ЦМВ в организме человека может начаться наработка IgM и IgG к IE-белкам, а также IgM к L-антигенам вируса, кроме этого, может наблюдаться увеличение концентрации высокоавидных IgG к L-белкам ЦМВ.

Таким образом, IgM и IgG к предранним антигенам, а также IgM к поздним белкам являются серологическими маркерами острой фазы ЦМВИ. Их обнаружение свидетельствует о репликации вирусной ДНК и сборке вирусных частиц в инфицированных клетках, которые происходят как при первичной инфекции, так и при реинфекции (реактивации).

Индекс авидности IgG не связан с клиникой и остротой процесса, однако позволяет определить примерный срок инфицирования пациента и отличить первичное инфицирование пациента от реинфекции (реактивации), так как низкоавидные IgG к L-белкам ЦМВ определяются только при первичном инфицировании.

Лабораторная диагностика ЦМВИ

Для ЦМВИ характерен широкий спектр клинических проявлений, а ее течение на фоне иммунодефицита часто приводит к несоответствию клиники и иммунного ответа больного. Поэтому диагностика данной инфекции сложна, и, как правило, установить окончательный диагноз можно только по совокупности результатов комплекса лабораторных и клинических исследований. В настоящее время основными методами лабораторной диагностики ЦМВИ являются твердофазный иммуноферментный анализ (ИФА) и полимеразная цепная реакция (ПЦР), обладающие высокой чувствительностью и специфичностью, удобные в применении и позволяющие получить результат исследования за 2–3 часа. Результаты выявления с помощью ИФА иммуноглобулинов классов M и G к разным группам иммуногенных белков ЦМВ используются для установления стадии инфекции (активная или ремиссия), а определение степени авидности IgG к L-белкам ЦМВ позволяет дифференцировать первичную инфекцию от реинфекции (реактивации) и с большой долей вероятности установить срок заражения пациента ЦМВ (табл. 1).

Однократное исследование сыворотки крови пациента на наличие IgG к поздним белкам ЦМВ (без определения других маркеров) свидетельствует лишь о том, что он инфицирован этим вирусом, но не дает информации о стадии инфекции и сроках инфицирования. Диагностических титров IgG к L-антигенам

Интерпретация результатов исследования

| Комбинации маркеров | Результат определения антител | | | |
|---------------------|-------------------------------|---------|--------------|---------|
| | IgM к белкам | | IgG к белкам | |
| | предранним | поздним | предранним | поздним |
| 1 | - | - | - | - |
| 2 | + | - | - | - |
| | + | + | - | - |
| | + | + | + | - |
| | - | + | - | - |
| | - | + | + | - |
| | + | - | + | - |
| 3 | - | - | + | - |
| | + | + | + | + |
| | - | + | + | + |
| | - | + | - | + |
| | + | - | + | + |
| | + | + | - | + |
| | - | - | + | + |
| 4 | + | - | - | + |
| | + | + | + | + |
| | - | + | + | + |
| | - | + | - | + |
| | + | - | + | + |
| | + | + | - | + |
| | - | - | + | + |
| + | - | - | + | |
| 5 | - | - | - | + |

* НА – низкоавидные IgG; ВА – высокоавидные IgG

ЦМВ не существует, поскольку концентрация противовирусных антител варьирует в зависимости от иммунного статуса обследуемого человека.

Применение такого подхода к обследованию большого числа пациентов различного возраста в течение многих лет показало, что в лабораторной практике встречаются все перечисленные в таблице комбинации результатов за исключением вари-

Таблица 1

серологических маркеров

| Авидность IgG к поздним белкам* | Интерпретация результатов |
|---------------------------------|---|
| Не определяют | 1. Пациент не инфицирован ЦМВ. 2. Начало первичной ЦМВИ до появления анти-тел в крови. 3. Возможна сильная иммуносупрессия. При наличии клинических проявлений ЦМВИ необходимы дополнительные исследования по выявлению вируса или его ДНК. |
| Не определяют | Начало первичной ЦМВИ |
| НА | Развитие первичной ЦМВИ |
| НА | |
| НА | |
| НА | |
| НА | |
| НА | |
| НА | |
| ВА | Реактивация латентной инфекции или реинфекция ЦМВ |
| ВА | |
| ВА | |
| ВА | |
| ВА | |
| ВА | |
| ВА | Латентная или хроническая вялотекущая ЦМВИ |

анта одновременного выявления всех 4 серологических маркеров и IgG к поздним белкам низкой avidности (выделено серым цветом).

Женщин группы риска по ЦМВИ рекомендуется обследовать 1 раз в 2 месяца и определять в сыворотке крови уровень IgM, IgG к L-белкам ЦМВ и индекс avidности последних, а также антитела к предраннему антигену ЦМВ.

Детей с подозрением на внутриутробное инфицирование необходимо тестировать на наличие специфических антител в первые недели жизни. Проведение исследования в более поздние сроки не позволяет дифференцировать врожденную и приобретенную инфекцию.

Диагноз «врожденная ЦМВИ» может быть подтвержден при обнаружении в сыворотке крови новорожденного IgM к ЦМВ. Наличие специфических IgG к ЦМВ не информативно, поскольку эти антитела могут появиться у него в результате трансплацентарного переноса материнских антител во время беременности. Материнские антитела в крови новорожденного постепенно разрушаются, исчезая к 6-му месяцу жизни.

При серологическом обследовании ребенка в возрасте старше 6 месяцев выявление IgM к L-белкам ЦМВ, антител (IgG и IgM) к IE-белкам и низкий индекс avidности появившихся IgG к L-белкам свидетельствуют об активной стадии первичной ЦМВИ. Выявление в этом возрасте высокоавидных IgG с большой долей достоверности позволяет предположить внутриутробный характер инфицирования.

Наборы реагентов, выпускаемые АО «Вектор-Бест» для комплексной серодиагностики ЦМВИ, представлены в таблице 2.

В настоящее время все большее значение для выявления ЦМВИ приобретает ПЦР, с помощью которой в исследуемой биологической пробе определяют ДНК вируса-возбудителя. Благодаря высокой чувствительности и специфичности, ПЦР дает возможность обнаружения ничтожно малых количеств генетического материала ЦМВ в различных

Таблица 2

Наборы реагентов для серодиагностики ЦМВИ

| № по каталогу | Наименование | Метод | Кол-во анализов | Регистрационное удостоверение, № |
|---------------|------------------------|-------|-----------------|----------------------------------|
| D-1552 | ВектоЦМВ-IgM | ИФА | 12×8 | ФСР 2012/13931 |
| D-1554 | ВектоЦМВ-IgG | ИФА | 12×8 | ФСР 2012/13834 |
| D-1556 | ЦМВ-IgG-ИФА-БЕСТ | ИФА | 12×8 | ФСР 2012/13930 |
| D-1566 | ВектоЦМВ-IEA-антитела | ИФА | 12×8 | РЗН 2014/2219 |
| D-1558 | ВектоЦМВ-IgG-авидность | ИФА | 6×8 | РЗН 2015/2530 |
| D-1560 | ЦМВ-IgG-блот-БЕСТ | Блот | 20 | РЗН 2013/987 |

клинических образцах. Можно выделить несколько областей применения этого метода, в которых результаты ПЦР не только дополняют данные серологического анализа, но и имеют самостоятельную значимость:

- Диагностика врожденной ЦМВИ в самом раннем возрасте, когда определение вирусспецифических антител затруднительно вследствие еще не полностью сформировавшейся иммунной системы ребенка и возможности передачи ему IgG к ЦМВ от матери. С этой целью лучше всего использовать для ПЦР пробы слюны или мочи, поскольку вирусная нагрузка в крови, как правило, значительно ниже. Для детей более старшего возраста обнаружение ДНК ЦМВ в слюне уже не является свидетельством острой инфекции, так как после перенесенной ЦМВИ вирус, персистирующий в тканях слюнных желез, может периодически реплицироваться и выделяться со слюной и без клинических проявлений инфекции. У детей старше 6 месяцев положительный результат ПЦР слюны в совокупности с выявлением низкоавидных IgG в сыворотке крови может считаться подтверждением текущей острой первичной инфекции. В случае, если к этому возрасту первичное инфицирование уже произошло и в сыворотке крови ребенка обнаружены высокоавидные IgG, выявление ДНК ЦМВ в слюне не имеет диагностической значимости.

Положительный результат анализа мочи на присутствие ДНК ЦМВ вне зависимости от возраста пациента свидетельствует об активной репликации вируса в организме человека с последующей его фильтрацией в почках.

- Обнаружение генетического материала ЦМВ в спинномозговой жидкости свидетельствует о размножении вируса в нервной системе и имеет особо важное диагностическое значение, поскольку серологические и культуральные методы исследования ликвора недостаточно чувствительны, а время начала терапии при неврологических осложнениях — важный фактор ее эффективности. При этом вирусная нагрузка (концентрация ДНК в исследуемом образце) коррелирует с тяжестью заболевания и может быть использована для прогнозирования его течения.

- Установление активной стадии ЦМВИ с помощью определения вирусной нагрузки в плазме, сыворотке, клеточном материале или цельной крови пациента для своевременного проведения противовирусной терапии и оценки ее эффективности.

- Исследование тканей роговицы и внутриглазной жидкости для установления этиологии поражений глаза, дифференциальной диагностики ЦМВИ с другими инфекциями, в том числе герпесвирусными (простого герпеса 1-го и 2-го типов, а также *varicella-zoster*).

- Исследование урогенитальных соскобов – наилучший способ выявления возбудителей заболеваний мочеполовой системы мужчин и женщин с симптомами хронического неспецифического воспаления.

- Обследование урогенитального тракта (соскобы эпителиальных клеток со слизистых уретры, влагалища и цервикального канала) также актуально при планировании или ведении беременности для контроля риска заражения ребенка внутриутробно или в процессе родов.

- Выявление ДНК ЦМВ в околоплодной жидкости или пуповинной крови при проведении пренатальной диагностики.

- Обследование пациентов с выраженным иммунодефицитным состоянием (прежде всего ВИЧ-инфицированных и людей, подвергшихся пересадке органов), у которых возможна реактивация любых герпесвирусов. Для оценки риска развития серьезного осложнения и дифференциации стадий ЦМВИ, как правило, определяют вирусную нагрузку в плазме или цельной крови в динамике. При тяжелых патологиях, посттрансплантационных осложнениях и развитии опухолей могут быть исследованы биоптаты печени, легких, лимфоузлов, слизистой кишечника и т. д.

В АО «Вектор-Бест» для диагностики ЦМВИ методом ПЦР разработаны и серийно производятся наборы реагентов для выделения ДНК из различных типов клинических проб и последующего обнаружения ДНК ЦМВ (табл. 3). Для проведения ПЦР в режиме реального времени выпускается два формата наборов реагентов «РеалБест ДНК ЦМВ», используемых с разными регистрирующими амплификаторами (табл. 4).

Таблица 3

Наборы реагентов для выделения ДНК

| № по каталогу | Наименование | Кол-во анализов | Типы анализируемых клинических проб | Регистрационное удостоверение, № |
|---------------|---------------------------|-----------------|---|----------------------------------|
| C-8899 | РеалБест ДНК-экспресс | 100 | Соскобы эпителиальных клеток со слизистых | РЗН 2015/2300 |
| C-8898 | РеалБест ДНК-экстракция 1 | 4×24 | Соскобы эпителиальных клеток со слизистых, моча | РЗН 2013/1276 |
| C-8897 | РеалБест ДНК-экстракция 2 | 4×24 | То же + сыворотка (плазма) крови, биоптаты, ликвор | ФСР 2012/13148 |
| C-8889 | РеалБест ДНК-экстракция 3 | 6×16 | Соскобы эпителиальных клеток со слизистых, моча, сыворотка (плазма) крови | РЗН 2017/5873 |
| C-8896 | РеалБест экстракция 100 | 8×6 | Цельная кровь, сыворотка (плазма) крови, лейкоцитарная фракция крови, биоптаты, ликвор, моча, соскобы эпителиальных клеток со слизистых | РЗН 2014/1423 |

Таблица 4

Наборы реагентов для выявления ДНК ЦМВ

| № по каталогу | Наименование | Метод | Кол-во анализов | Амплификаторы для оптимального использования | Регистрационное удостоверение, № |
|---------------|--|-------|-----------------|---|----------------------------------|
| D-1598 | РеалБест ДНК ЦМВ (комплект 1) | ПЦР | 96 | iQ iCycler, iQ5 iCycler, CFX96 («Bio-Rad», США), ДТ 96 («ДНК-Технология», Россия) или их аналоги | РЗН 2017/5536 |
| D-1596 | РеалБест ДНК ЦМВ (комплект 2) | ПЦР | 100 | «Rotor-Gene 3000», «Rotor-Gene 6000» (фирма «Corbett Research», Австралия), «Rotor-Gene Q» (фирма «Qiagen», Германия) | РЗН 2017/5536 |
| D-0489 | РеалБест ДНК ЦМВ/ВПГ 1, 2 (комплект 1) | ПЦР | 96 | iQ iCycler, iQ5 iCycler, CFX96 («Bio-Rad», США), ДТ 96 («ДНК-Технология», Россия) или их аналоги | ФСР 2011/11716 |
| D-0486 | РеалБест ДНК ЦМВ/ВПГ 1, 2 (комплект 2) | ПЦР | 100 | «Rotor-Gene 3000», «Rotor-Gene 6000» (фирма «Corbett Research», Австралия), «Rotor-Gene Q» (фирма «Qiagen», Германия) | ФСР 2011/11716 |

**Предлагаем наборы реагентов
для иммуноферментной и ПЦР-диагностики
в режиме реального времени**

*ВИЧ-инфекции; вирусных гепатитов А, В, С, D, Е, G;
TORCH-инфекций; ИППП; паразитарных
и желудочно-кишечных заболеваний; клещевых
инфекций; аутоиммунных и системных заболеваний;
для определения кардиомаркеров, гормонов,
опухолевых маркеров, цитокинов,
маркеров беременности, сахарного диабета,
гуморального иммунного статуса,
а также*

наборы реагентов для клинической биохимии.

**Максимальный выбор
диагностической продукции!**

АО «Вектор-Бест»

630117, г. Новосибирск-117, а/я 492
тел.: (383) 332-37-58, 332-36-34
тел./факс: 332-67-49, 332-67-52
e-mail: vbmarket@vector-best.ru
Internet: <http://www.vector-best.ru>

Представительства:

| | |
|------------------|---------------------|
| Москва: | (495) 710-76-96 |
| С.-Петербург: | (812) 495-55-99 |
| Ростов-на-Дону: | (863) 295-15-61 |
| Уфа: | (347) 246-23-34 |
| Екатеринбург: | (343) 372-90-50 |
| Хабаровск: | (4212) 335-946 |
| Нижний Новгород: | (831) 270-48-53 |
| Киев: | (1038044) 220-04-04 |

Формат 80×100/32. Гарнитура Century SchoolBook. Бумага мелованая.
Доп. тираж 3000 экз. Подписано в печать 09.08.17.

Отдел оперативной печати АО «Вектор-Бест».
630117, г. Новосибирск-117, а/я 492
