

Е.Ю. Косова, М.А. Прасолова

ЦИТОМЕГАЛОВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ

Цитомегаловирусная инфекция (ЦМВИ) – вирусное инфекционное заболевание, вызываемое цитомегаловирусом или вирусом герпеса человека 5-го типа, который относится к семейству *Herpesviridae*, подсемейству β -герпесвирусов.

Цитомегаловирус (ЦМВ) широко распространен в человеческой популяции. Число серопозитивных лиц среди взрослого населения составляет от 60 до 100% в зависимости от региона и социально-экономических условий жизни. Цитомегаловирус – возбудитель многих заболеваний человека, которые могут протекать как бессимптомно, так и с тяжелыми поражениями внутренних органов и центральной нервной системы.

Характерными особенностями ЦМВ являются:

- широкий спектр путей передачи – воздушно-капельный, при сексуальных и бытовых контактах, внутриутробный, 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 цик-

ла 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 поражения зависит от сроков инфицирования плода ЦМВ. На ранних сроках (4–6 недель беременности) возможна его гибель или самопроизвольный выкидыш. Инфицирование в первые 3 месяца гестации может привести к тератогенному действию 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. В связи с этим крайне важно обследование женщин на ранних сроках беременности (оптимально – при ее

планировании) с целью установления иммунного статуса в отношении ЦМВИ и выявления группы риска, требующей более серьезного и регулярного обследования вплоть до родов. К группе риска относятся прежде всего женщины, в сыворотке крови которых отсутствуют иммуноглобулины класса G (IgG) к ЦМВ. Кроме того, в эту группу включают женщин с отягощенным акушерско-гинекологическим анамнезом (невынашивание, спонтанные аборты, мертворождаемость), с диагностированной во время предыдущей беременности ЦМВИ, с многоводием и угрозой прерывания беременности, с поражением различных отделов респираторного тракта.

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, однако 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. Часто возникает воспаление и увеличение слюнных желез с обильным отделением слюны и белесоватыми налетами на деснах и языке.

Генерализованная форма ЦМВИ, как правило, возникает на фоне какого-либо 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. Она также может проявляться в виде

гепатита. Как сопутствующие явления возникают пневмонии, поражения сосудов глаза, стенок кишечника, головного мозга и периферических нервов. В составе крови уменьшается количество тромбоцитов. Кроме основного заболевания и ЦМВИ, ухудшение состояния больного может вызвать наслаивающаяся септическая бактериальная инфекция.

Гуморальный иммунный ответ при ЦМВИ

При заражении ЦМВ защитная реакция организма инфицированного человека проявляется прежде всего в виде продукции специфических противовирусных антител. Для типичного развития первичной инфекции характерен следующий порядок их появления в крови.

Через 10–15 дней после инфицирования начинается синтез иммуноглобулинов М к предранним IE-белкам, затем IgM к поздним L-белкам и практически одновременно с ними – иммуноглобулинов G к IE-антигену.

Приблизительно к середине острой фазы, т. е. через 1–2 месяца от момента инфицирования, начинается выработка IgG к поздним белкам ЦМВ. При этом первые несколько месяцев (в среднем до 4 месяцев от начала продукции) эти антитела низкоавидны, т. е. имеют низкую прочность связывания в реакции взаимодействия «антиген-антитело». По мере развития инфекционного процесса IgG к поздним белкам ЦМВ становятся более «зрелыми» и становятся высокоавидными.

Имуноглобулины М к L-белкам вируса циркулируют в крови и по окончании острой фазы ЦМВИ (до 10 месяцев), тогда как концентрация антител к IE-антигенам в этот период быстро снижается, и в латентную фазу инфекции они уже не определяются. У людей, перенесших первичную ЦМВИ, сывороточные IgG к L-белкам выявляются в течение всей жизни.

При реинфекции (реактивации) ЦМВ в организме человека может начаться выработка IgM и IgG к предранним белкам, а также IgM к поздним L-антигенам вируса. Для этих стадий инфекции характерно увеличение концентрации высокоавидных IgG к L-белкам ЦМВ.

Таким образом, IgM и IgG к предранним антигенам, а также IgM к поздним белкам являются маркерами острой фазы ЦМВИ. Их обнаружение указывает на репликацию и сборку вирусных частиц в инфицированных клетках, происходящую как при первичной инфекции, так и при реинфекции (реактивации).

Индекс авидности IgG указывает только на сроки инфицирования и не связан с клиникой и остротой процесса.

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, клинических и эпидемиологических исследований.

В настоящее время основными методами лабораторной диагностики ЦМВИ, отличающимися не только высокой чувствительностью и специфичностью, но также быстротой получения результатов исследования и удобством использования, являются твердофазный иммуноферментный анализ (ИФА) и полимеразная цепная реакция (ПЦР).

Применение ИФА позволяет определять иммуноглобулины классов M и G к разным группам иммуногенных белков ЦМВ и дифференцировать первичную инфекцию от реинфекции (реактивации).

Выявление IgG к поздним белкам при однократном исследовании сыворотки крови пациента свидетельствует лишь об его иммунном статусе в отношении ЦМВ, но не дает информации о стадии инфекции и сроках инфицирования. Диагностических титров IgG не существует, поскольку их концентрация варьирует в зависимости от состояния иммунной системы обследуемых лиц.

Результаты определения индекса авидности IgG к поздним антигенам вируса в комплексе с данными исследования всех серологических маркеров ЦМВИ позволяют дифференцировать первичную инфекцию от реинфекции (реактивации)

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

и с большой долей вероятности установить срок инфицирования (табл. 1).

Наш многолетний опыт применения такого подхода к обследованию представительной группы пациентов разного возраста и с разными заболеваниями показал, что в лабораторной практике встречаются все перечисленные в таблице комбинации результатов за исключением ситуации с од-

Таблица 1

серологических маркеров

Авидность IgG к поздним белкам*	Интерпретация результатов
Не определяют	1. Пациент не инфицирован ЦМВ. 2. Начальная стадия первичной ЦМВИ до появления антител в крови. 3. Возможна сильная иммуносупрессия. При наличии клинических проявлений ЦМВИ необходимы дополнительные исследования по выявлению вируса или его ДНК.
Не определяют	Начальная стадия первичной ЦМВИ
НА	Стадия развития 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

новременным выявлением всех 4 серологических маркеров и низкой авидности IgG к поздним белкам (выделено серым цветом).

Женщин группы риска по ЦМВИ рекомендуется обследовать 1 раз в 2 месяца, определяя уровень специфических IgM, IgG и индекс авидности последних, а также антитела к предраннему антигену ЦМВ.

Дети с подозрением на внутриутробное инфицирование должны быть протестированы на наличие специфических антител в первые недели жизни. Обнаружение IgM к ЦМВ в сыворотке крови новорожденного подтверждает диагноз врожденной ЦМВИ.

Следует подчеркнуть, что первичное выявление IgG к ЦМВ у новорожденного, без сопоставления с материнскими IgG, не является диагностически значимым, вследствие возможности их трансплацентарного переноса во время беременности. Только при сравнении титров IgG в образцах сыворотки крови новорожденного, взятых с интервалом в 14–21 день, можно судить об их природе, так как материнские антитела в крови новорожденного постепенно разрушаются, окончательно исчезая к 6-му месяцу жизни. При серологическом обследовании ребенка в возрасте старше 6 месяцев сопоставление с титром материнских антител уже не обязательно. Обнаружение у такого ребенка специфических IgM, антител (IgG и IgM) к IE-белкам, сероконверсия и низкий индекс авидности 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 ЗАО «Вектор-Бест» для комплексной серодиагностики ЦМВИ, представлены в таблице 2.

Важную роль в диагностике ЦМВИ играет детекция вируса и вирусных антигенов, например, определение оболочечного белка pp65 в лейкоци-

Таблица 2

Наборы реагентов для серодиагностики ЦМВИ

№ по каталогу	Наименование	Кол-во анализов
D-1552	ВектоЦМВ-IgM	12×8
D-1554	ВектоЦМВ-IgG-стрип	12×8
D-1556	ЦМВ-IgG-ИФА-БЕСТ	12×8
D-1566	ВектоЦМВ-IEA-антитела	12×8
D-1558	ВектоЦМВ-IgG-авидность	6×8

тах с помощью моноклональных антител. Однако эти методы трудоемки и недостаточно доступны для рутинного использования в лабораториях лечебно-профилактических учреждений. В настоящее время все большее значение для выявления ЦМВИ приобретает ПЦР, с помощью которой в исследуемой биологической пробе определяют ДНК вируса-возбудителя. Полимеразная цепная реакция превосходит другие прямые методы детекции вирусной активности по чувствительности, специфичности и удобству использования. Благодаря своей универсальности ПЦР предоставляет возможность обнаружения ничтожно малых количеств ЦМВ в различных клинических образцах. Можно выделить несколько областей применения, в которых ПЦР не только дополняет данные серологического анализа, но и имеет самостоятельную значимость:

- Диагностика врожденной ЦМВИ в самом раннем возрасте, когда использовать тесты по определению вирусспецифических антител затруднительно вследствие еще не полностью сформировавшейся иммунной системы ребенка и возможности передачи ему IgG от матери. Наилучшими материалами для проведения анализа в этом случае являются слюна или моча, поскольку вирусная нагрузка в сыворотке крови обычно значительно ниже. Для детей более старшего возраста диагностическая значимость выявления ДНК ЦМВ в слюне меньше, так как слюнные железы могут продолжать выделять вирус длительное время уже после инфекции или при реактивации без корреляции с симптомами. Анализ мочи на присутствие ДНК ЦМВ актуален для любого возраста. Положительный результат прямо свидетельствует об активной репликации вируса в организме с последующей его фильтрацией в почках.

- Обнаружение любых концентраций ДНК ЦМВ в спинномозговой жидкости указывает на размножение вируса в нервной системе. Вирусная нагрузка коррелирует с тяжестью заболевания и может использоваться для прогнозирования его течения. В этом случае анализ методом ПЦР имеет особую значимость, поскольку при исследовании ликвора серологические и культуральные методы

часто недостаточно чувствительны, а время начала терапии при неврологических осложнениях – важный фактор ее эффективности.

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

- Исследование урогенитальных мазков и соскобов методом ПЦР – наилучший способ выявления этиологии инфекции при заболеваниях мочеполовой системы мужчин и женщин, для которых, как правило, характерны симптомы хронического неспецифического воспаления.

- Обследование урогенитальных путей с помощью ПЦР также актуально при планировании или ведении беременности для контроля риска заражения ребенка внутриутробно или в процессе родов.

- В пренатальной диагностике может быть использован метод ПЦР для выявления ДНК ЦМВ в околоплодной жидкости или пуповинной крови.

- Важная сфера применения ПЦР – обследование пациентов с выраженным иммунодефицитным состоянием, прежде всего ВИЧ-инфицированных и людей, подвергшихся пересадке органов. Поскольку в этих случаях возможна реактивация любых герпесвирусов, то для определения риска развития серьезного осложнения и дифференциации стадии ЦМВИ, как правило, требуется исследование плазмы или цельной крови в динамике с определением вирусной нагрузки. При тяжелых патологиях, посттрансплантационных осложнениях и развитии опухолей для анализа методом ПЦР могут быть использованы биоптаты печени, легких, лимфоузлов, слизистой кишечника и т. д.

- Определение вирусной нагрузки в плазме, сыворотке, клеточном материале или цельной крови пациента при помощи количественного анализа, поставленного методом ПЦР, позволяет выявить активную стадию ЦМВИ, своевременно провести противовирусную терапию и оценить ее эффективность.

В ЗАО «Вектор-Бест» для диагностики ЦМВИ методом ПЦР разработаны и серийно производятся наборы реагентов для выделения ДНК из раз-

Таблица 3

Наборы реагентов для выделения ДНК

№ по каталогу	Наименование	Кол-во анализов	Типы анализируемых клинических проб
C-8899	РеалБест ДНК-экспресс	100	Соскобы эпителиальных клеток со слизистых
C-8898	РеалБест ДНК-экстракция 1	4×24	Соскобы эпителиальных клеток со слизистых, моча
C-8897	РеалБест ДНК-экстракция 2	4×24	То же + сыворотка (плазма) крови, биоптаты, ликвор, цельная кровь
C-8889	РеалБест ДНК-экстракция 3	4×24	Соскобы эпителиальных клеток со слизистых, моча, сыворотка (плазма) крови

Таблица 4

Наборы реагентов для детекции ДНК ЦМВ

№ по каталогу	Наименование	Кол-во анализов	Оптимально использовать с амплификаторами:
D-1598	РеалБест ДНК ЦМВ	12×8	iQ iCycler, iQ5 iCycler, CFX96 («Bio-Rad», США), ДТ 96 («ДНК-Технология», Россия) или их аналоги
D-0489	РеалБест ДНК ЦМВ/ВПГ 1, 2	12×8	iQ iCycler, iQ5 iCycler, CFX96 («Bio-Rad», США), ДТ 96 («ДНК-Технология», Россия) или их аналоги

личных типов клинических проб и последующего обнаружения ДНК ЦМВ (табл. 3). Для проведения ПЦР и детекции ДНК ЦМВ выпускается два формата наборов реагентов «РеалБест ДНК ЦМВ», используемых с разными регистрирующими амплификаторами (табл. 4). Принцип анализа основан на выявлении гибридационно-флуоресцентной детекции специфичных для возбудителя инфекции продуктов ПЦР в режиме реального времени.

**Предлагаем наборы реагентов
для иммуноферментной
и real-time ПЦР-диагностики**

*ВИЧ-инфекции, вирусных гепатитов А, В, С, D, E;
TORCH-инфекций; инфекций, передаваемых
половым путем; паразитарных и желудочно-
кишечных заболеваний; природно-очаговых и
зоонозных инфекций; аутоиммунных и системных
заболеваний; беременности и ее мониторинга;
выявления опухолевых маркеров; гормонов и др.,
а также наборы реагентов
для клинической биохимии.*

*Максимальный выбор
диагностической продукции!*

ЗАО «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) 295-13-19
Уфа:	(347) 246-23-34
Екатеринбург:	(343) 372-90-50
Хабаровск:	(4212) 335-946
Нижний Новгород:	(831) 272-35-46
Киев:	+380 44 220-04-04

Формат 80×100/32. Гарнитура Century SchoolBook. Бумага мелованая.
Доп. тираж 2000 экз. Подписано в печать 18.02.15.

Отдел оперативной печати ЗАО «Вектор-Бест».
630559, Новосибирская обл., пгт. Кольцово, а/я 121
