

24. Смородинцев А.А. Грипп и его профилактика. — М.: Медицина, 1984. — 322 с.
Smorodintsev A.A. [Gripp i ego profilaktika.] — M.: Medicina, 1984. — 322 s. (In Russ)
25. Mathevs J.D. Prior immunity helps to explain wave-like behavior of pandemic influenza in 1918–1919 / J.D. Mathevs, E.E. Mc Bryde, Mc Vernon // *BMC Infect.Dis.* — 2010. — V.10. — N 128. — P.1–9.

Цитомегаловирусная инфекция у детей

С. С. КОЧКИНА, Е. П. СИТНИКОВА

ГБУ ДПО Ярославский государственный университет имени М.П. Гусева Ярославской области РФ

ilar papers at core.ac.uk

Статья посвящена актуальной проблеме детского возраста — цитомегаловирусной инфекции (ЦМВИ). Многие специалисты долгое время считали ее относительно опасной и оппортунистической. В настоящее время отмечается рост заболеваемости и смертности от этой инфекции во всех странах мира. В статье представлен современный взгляд на ЦМВИ, ее разнообразные клинические проявления. Авторы показывают ее исключительную роль в подавлении и истощении иммунитета. Интерес к данной проблеме специалистов обусловлен не только возможностью развития тяжелых форм этого заболевания у новорожденных и детей первого года жизни, но и потенциальным риском формирования прогностически неблагоприятных последствий.

Ключевые слова: цитомегаловирусная инфекция, клинические особенности, дети

Cytomegalovirus Infection in Children

S. S. Kochkina, E. P. Sitnikova

Yaroslavl State Medical University of the Russian Federation Ministry of Health

The article is devoted to the actual problem of childhood — cytomegalovirus (CMV). The urgency of CMV research is caused by its wide spreading among children. Many scientists used to consider CMV relatively low-hazard, opportunistic. The authors prove its exceptional dangerousness, emphasizing that it imperceptibly suppresses and exhausts immunity, in this respect ranking second after the human immunodeficiency virus. Currently, there is a growth of infection spreading worldwide and a high death rate caused by this infectijn. The article presents a contemporary view of CMV, its various clinical manifestations related to late diagnosis. Experts attention to this problem is caused not only by the possibility of the progress of severe forms with newborns and infants, but also the potential risk of formation of prognostically unfavorable consequences.

Keywords: cytomegalovirus (CMV) infection, clinical features, children

Контактная информация: Кочкина Светлана Сергеевна (Kochkina Svetlana Sergeevna) — кандидат медицинских наук, доцент кафедры инфекционных болезней, эпидемиологии и детских инфекций ЯГМУ Минздрава России; E-mail: sema7476@mail.ru

Kochkina Svetlana Sergeevna — PhD, assistant professor of infectious diseases, epidemiology and childhood infections, Yaroslavl State Medical University of the Russian Federation Ministry of Health; E-mail: sema7476@mail.ru

УДК 616.921.8:578.825.12

В настоящее время герпесвирусные инфекции остаются одной из актуальных проблем медицины, вызывая неоднозначные суждения от полного неприятия вопроса об их значимости до возведения в ранг жизнеугрожающих. Европейским региональным бюро ВОЗ цитомегаловирусная инфекция (ЦМВИ) отнесена в группу болезней, которые определяют будущее инфекционной патологии. Ж.Ж. Рапопорт (2013), С. Söderberg-Naucler (2008) и другие считают необходимым принципиально изменить отношение к ЦМВИ и усилить борьбу с ней [1, 2].

Показатели инфицированности населения цитомегаловирусом (ЦМВ) зависят от возраста, уровня материального благополучия, сексуальной активности и составляют от 20 до 95% [1, 3]. Высокая частота внутриутробного инфицирования обусловлена факторами, основными среди которых являются эпидемиологические особенности заболевания, состояние иммунитета беременной женщины, плода и новорожденного [1, 4, 5]. Известно, что заболеваемость ЦМВ зависит не столько от присутствия вируса в организме матери, сколько от активности инфекционного процесса в период беременности.

В отличие от других инфекций группы TORCH, тяжелые поражения плода при ЦМВИ могут развиваться в любом триместре беременности [4, 6]. По данным литературы, частота первичной ЦМВИ во время беременности не превышает 1%, а внутриутробное инфицирование плода происходит в 30–50% случаев, при этом у 5–18% детей

развивается манифестная врожденная ЦМВИ, которая характеризуется тяжелым течением и нередко заканчивается летально [4–6]. При этом поражение плода может произойти как при реактивации латентной инфекции у беременной женщины, так и при инфицировании ее новым штаммом ЦМВ [1, 5].

В настоящее время известно о 6 штаммах ЦМВИ: Davis, AD 169, Kerr, C-87, Esp, Towne и не исключается возможность возникновения суперинфекции. Факторами риска развития внутриутробной инфекции являются предшествующие в анамнезе аборт, выкидыши, мертворождения, ранняя детская смертность, юный возраст матери, наличие хронической генитальной и соматической патологии, осложненное течение настоящей беременности [4, 5–7]. Инфицированию этим вирусом подвержены женщины, имеющие частые ОРВИ и ангины в анамнезе [6].

ЦМВИ — вирусное заболевание, характеризующееся полиморфной клинической симптоматикой, возникающей вследствие образования в слюнных железах, висцеральных органах и ЦНС особых клеток — цитомегалов [8]. Эти клетки в световом микроскопе имеют вид «совиного глаза» и обычно диаметром не более 30 мкм. Особенности структуры клеток возникают в связи с тем, что в их ядре формируется плотное внутриядерное включение, отделенное от оболочки ядра светлой оптически пустой зоной. При микроскопическом исследовании ядерные включения выглядят гомогенными образованиями округлой, овальной

или бобовидной формы сиреневого цвета. В полутонких срезах ядерные включения имеют мелкозернистую структуру. В стареющих цитомегалических клетках (ЦМК) ядерные включения становятся базофильными [8]. Иногда ядерные включения имеют слоистую структуру с вакуолеобразными просветлениями в центральной части. В ЦМК с такой структурой ядерного включения происходит сужение или полное исчезновение светлого периинклюзионного ободка, на месте которого нередко выявляется альциан-позитивный материал. Подобного рода изменения относят к проявлениям дистрофических процессов в специфических клетках [8]. В светлом периинклюзионном пространстве ЦМК очень часто видны 1—2 ядрышка диаметром 2—3 мкм и мелкозернистые глыбки хроматина, связанные с ядерной мембраной. В апикальной части цитоплазмы, выбухающей в виде тутовой ягоды в просвет протока, просматриваются множественные цитоплазматические включения, в совокупности образующие своеобразное «полулуние». Размеры цитоплазматических включений колеблются в широких пределах — от мелкозернистых образований до 3 мкм. Создается впечатление, что такие включения располагаются в цитоплазматических вакуолях или полностью растворяются [8].

Таким образом, типичная ЦМК на высоте развития характеризуется базальным расположением ядра, наличием оксифильного (сиреневого) ядерного включения, окруженного оптически пустым светлым ободком, в котором видны 1—2 ядрышка, и кучно расположенными в виде полулуния цитоплазматическими базофильными включениями в апикальной части цитоплазмы [8, 9].

Проводившиеся специальные клинико-морфологические исследования показали, что при ЦМВИ с любым ведущим клиническим синдромом соответствующие морфологические изменения всегда обнаруживаются в нескольких органах. При этом чаще всего именно в органе, поражение которого доминирует в клинике, выявляются лишь неспецифические изменения в виде мононуклеарных и узелковых инфильтратов [8, 11]. В то же время, высокоспецифичные маркерные цитомегалические клетки с множественными цитоплазматическими включениями обнаруживаются в органах, поражение которых клинически не проявлялось. При закончившемся процессе изменения в органах характеризуются развитием интерстициального или кистозного фиброза, а также множественными кальцификациями [10, 11].

Известно, что ЦМВ способен к длительной персистенции в организме, обладает преимущественно нейротропным, эпителиотропным, гепатотропным и кардиотропным действием [7, 9, 11]. Способность вируса к длительной персистенции в ЦНС приводит к развитию у плода специфического энцефалита, в исходе которого нередко формируются неврологические дефекты в виде умственной отсталости, эпилепсии, сенсорно-невральной глухоты [4, 6, 7].

В организме человека герпесвирусы способны оставаться неопределенно долгое время в латентном состоянии, что связано с выработкой белков, блокирующих рецепторы 1-го и 2-го классов системы HLA. Это приводит к нарушению передачи сигналов к пролиферации и диффе-

ренцировке во всей системе иммунного ответа, включая системы антителогенеза, интерферона, цитотоксических лимфоцитов с фенотипом CD8 + и другие [3]. От других представителей семейства герпесвирусов ЦМВ отличается значительно меньшей скоростью репродукции [12]. Способность вируса реплицироваться в клетках иммунной системы и индуцировать ее недостаточность является фоном для развития рецидивирующих септических, грибковых и вирусных заболеваний [11]. Повреждение иммунной системы на этапах раннего онтогенетического развития может приводить к формированию необычных иммунных реакций и неадекватности иммунного ответа в позднем онтогенезе [12, 13]. При интенсивной репродукции возбудителя происходит стимуляция выработки антител, способствующая повышению образования комплексов антиген-антитело. Формирующиеся циркулирующие иммунные комплексы длительно находятся в крови, фиксируются в различных тканях и органах, вызывая их повреждение, и в дальнейшем проявляется отсроченной патологией, развитием аллергических и аутоиммунных заболеваний [9, 12]. Иммунитет при ЦМВИ нестойкий, нестерильный, медленный. Специфический иммунитет формируется поздно, на 28 день болезни [9, 14].

Отдельные штаммы ЦМВ обладают онкогенными свойствами, приводя к малигнизации клеток. ЦМВ имеет тропность к нейронам и нейроглии [11—13]. Kawasaki H., Tsutsui Y. (2003) доказали, что глиальные незрелые клетки в подвентрикулярной области более восприимчивы к ЦМВ [15]. Поэтому, в случаях развития врожденной инфекции возникают необратимые поражения ЦНС, однако остается не до конца изученным патогенез развития ангиопатий и изменений в головном мозге [2, 4, 9].

Цитомегаловирус тропен также и к другим тканям: эпителиальным клеткам слюнных желез, почечных канальцев и других тканей, эндотелию сосудов, лейкоцитам (лимфоциты, макрофаги, нейтрофилы), мегакариоцитам, фибробластам [5, 7, 9, 16]. Такая расширенная тропность объясняет полиморфизм клиники и развитие иммунодепрессии, поэтому ЦМВИ стоит на втором месте после СПИДа по развитию ИДС (иммунодефицитного состояния) [7, 9—11, 17]. Известно, что тропность к клеткам формирует основание для развития аутоиммунных заболеваний (системная красная волчанка, гломерулонефрит, аутоиммунные гепатиты, рассеянный склероз и др.). Возникающие при этом нарушения приводят к формированию у плода стойких, необратимых изменений в тканях и органах [2, 9, 12, 13].

Цитомегаловирусная инфекция является наиболее частой причиной формирования пороков развития у детей, которые могут характеризоваться как ранними проявлениями в виде тяжелых органических поражений (с первых дней жизни), так и поздними (в возрасте 2—5 лет), протекающими с нарушением слуха (у 25%), зрения (8—15%), патологией почек [2, 5, 16, 18].

Нарушения гистогенеза при фетопатиях в отличие от эмбриопатий происходят на фоне воспалительной реакции [2]. Известно, что до гестационного возраста 20—24 недели плод не способен к локализации инфекционного процесса, и заболевание носит генерализованный характер

(ранние фетопатии) с нарушениями кровообращения, развитием генерализованных дистрофических и некробиотических процессов. Результатом могут быть изменения, напоминающие эмбриональные пороки развития: гидроцефалия, гидронефроз, кистозные изменения в органах и тканях [2, 4, 6, 7]. Для поздних фетопатий характерны гистогенетические, более зрелые воспалительные реакции с тенденцией к локализации процесса: гепатиты, нефриты, энцефалиты, миокардиты [2, 4, 6, 7]. По своей морфологии они сходны с аналогичными заболеваниями, возникающими в периоде новорожденности [8]. Установлено, что воздействие вируса на плод может быть опосредованным и приводить к различным нарушениям в плаценте: расстройству маточно-плацентарного кровообращения, нарушению метаболизма околоплодных вод, отклонению в эволюционном формировании плаценты [3, 6, 14]. При этом клиническая симптоматика может проявляться неспецифическими соматическими расстройствами: сокращением продолжительности беременности и преждевременным родоразрешением, рождением ребенка с симптомами перенесенной внутриутробной гипоксии, признаками внутриутробной гипотрофии, морфофункциональной незрелостью, общей задержкой внутриутробного развития [2, 4]. Источником внутриутробного инфицирования является мать, больная ЦМВИ. ЦМВИ у беременных может протекать без специфической клинической картины по типу ОРВИ или в виде сиалоаденита [7].

В настоящее время доказано, что в послеродовом периоде эпидемиологическая опасность матери для новорожденного сохраняется. Это связано с нарушением женщиной, экскретирующей вирус с мочой, слюной и другими биологическими субстратами, гигиенических норм и возможностью передачи вируса через молоко [9, 14]. Консервация и хранение молока снижают риск инфекции. ЦМВ в грудном молоке имеют 20% серопозитивных матерей и 30–60% их детей оказываются инфицированными [5]. Реактивация ЦМВ в молочных железах наиболее часто наступает между 2-й и 12-й неделями жизни младенца, т.е. в период снижения у ребенка уровня трансплацентарных антител [2, 5, 9].

Многие ученые считают, что в случае развития ЦМВИ у серопозитивной лактирующей женщины естественное вскармливание не должно прекращаться, т.к. при этом ребенок получает с молоком матери анти-ЦМВ-антитела [2, 4, 5]. Дегтярева М.В. (2015) предпочитает использовать пастеризацию молока для снижения риска инфекции [19].

Пассивная специфическая иммунизация новорожденного препятствует активной репликации вируса и способствует развитию бессимптомной формы заболевания [4]. В 30–50% случаев при инфицированности во время родов или в постнатальном периоде имеет место приобретенная ЦМВИ [10, 16, 18]. Дети чаще заражаются воздушно-капельным и контактно-бытовым путями при посещении детского сада, в семье от старших детей, посещающих дошкольные учреждения. Доказано, что у организованных детей частота выявления вируса достоверно выше по сравнению с детьми, не посещающими организованные коллективы [9, 10, 18].

У детей из организованных коллективов заболевание чаще протекает с клиникой респираторной инфекции или инфекционного мононуклеоза [16]. Инфицированные ЦМВ часто болеют респираторными заболеваниями и формируют контингент часто и длительно болеющих детей [5, 7].

Многообразие клинической симптоматики заболевания, обусловленное поражением различных органов, и общность клинических проявлений ЦМВИ с другими герпетическими инфекциями не позволяют диагностировать ЦМВИ только по клиническим признакам. Поэтому лабораторные методы исследования на современном этапе приобретают большое значение [9, 16].

Кроме того, цитомегаловирусная инфекция нередко протекает под «маской» других заболеваний, что затрудняет диагностику, а, значит, и лечение [5, 16, 19]. Работы последних лет раскрывают варианты иммунных адаптивных реакций у детей с ЦМВИ [9]. Изучаются механизмы иммуносупрессии и персистенции цитомегаловируса в организме [11, 12]. Приобретенная ЦМВИ может иметь различные клинические проявления: от лихорадки, сиалоаденита, мононуклеозоподобного синдрома, поражения желудочно-кишечного тракта до развития генерализованных форм с последовательным вовлечением в процесс всех органов и систем [7, 11, 12, 19].

Общепринятой классификации ЦМВИ в настоящее время не существует. Кафедра инфекционных болезней, эпидемиологии и детских инфекций ЯГМУ пользуется оригинальной классификацией, составленной на основе классификации Казанцева А.П. (2000), согласно которой выделяют период возникновения, форму, фазу, течение и осложнения ЦМВИ [21].

Клиника цитомегаловирусной инфекции

Мононуклеозоподобная форма начинается остро с повышения температуры тела, появления симптомов интоксикации в виде слабости, вялости, снижения аппетита. У больных отмечаются боли в горле, увеличиваются шейные и подчелюстные лимфатические узлы, болезненность при пальпации околоушной области. Пальпируется увеличенная печень на 2–3 см из-под края реберной дуги, мягкой консистенции. В биохимическом анализе крови отмечается увеличение трансаминаз крови: АСТ, АЛТ. В общем анализе крови выявляют лимфоцитоз, моноцитоз, сегментопения, появляются атипичные мононуклеары до 10%. Но, в отличие от инфекционного мононуклеоза, вызванного вирусом Эпштейна-Барр, реакция Пауля-Бунделя-Давидсона отрицательная, не выделяются специфические антитела класса IgM в ИФА к вирусу Эпштейна-Барр, ВГ 6 типа. Обнаруживают положительную ДНК ЦМВ в сыворотке крови методом ПЦР [7, 11, 12, 19, 20].

При локализованной форме ЦМВИ — сиалоадените вирус обнаруживается в тканях слюнных желез (чаще околоушных, реже подчелюстных, подъязычной). Заболевание начинается остро, с подъема температуры тела до 38–39°C, реже до субфебрильных значений или остается нормальной. К концу первых суток от начала болезни появляется увеличение околоушных слюнных желез. Обычно наблюдается двустороннее поражение. Степень увеличе-

ния желез может быть и небольшой и определяться лишь при пальпации. В других случаях околушные железы могут достигать больших размеров, при этом отек подкожной клетчатки распространяется на шею и височную область. Кожа над припухлостью напряжена, при пальпации железа тестовой консистенции, резко болезненная [7, 16, 19]. При локализованной форме обнаруживаются изменения в слюнных железах, преимущественно околушных, реже подчелюстных и подъязычных. Формирование цитомегалических клеток отмечается в эпителии слюнных трубочек и выводных протоках. В окружающих тканях обнаруживаются клеточные лимфогистиоцитарные инфильтраты [8].

Генерализованная ЦМВИ характеризуется последовательным вовлечением в процесс многих органов и систем: в легких — бронхи, бронхиолы, бронхиальные железы; в почках — извитые канальцы, капсулы клубочков; в печени — желчные протоки; в кишечнике — кишечные железы, ворсинки [5, 7, 19]. Следствием этого является развитие пневмонии, подострого холестатического гепатита, очагового нефрита, катарального или язвенного энтероколита и т.д. При закончившемся процессе изменения в органах характеризуются развитием интерстициального или кистозного фиброза с множественными кальцификатами [8].

При генерализованной ЦМВИ выделяют несколько форм. Легочная форма проявляется упорным, нередко коклюшеподобным кашлем, постепенным развитием пневмонии. Характерны одышка, цианоз, вздутие грудной клетки. При аускультации в большинстве случаев выявляются сухие и влажные хрипы. Общее состояние может быть относительно нетяжелым, температура тела часто субфебрильная. Течение болезни длительное, волнообразное, что определяет тяжелое течение генерализованной формы [11, 19, 20]. Физикальные данные непостоянны. На рентгенограмме обнаруживается измененный сосудистый рисунок, иногда — кисты легких [8].

Церебральная форма проявляется менингоэнцефалитом, отмечаются приступы судорог, спастические диплегии, паразезы, приступы эпилепсии [7, 11, 20]. В дальнейшем выявляется отставание в психическом развитии [2, 9]. На рентгенограмме черепа обнаруживаются кальцификаты преимущественно в перивентрикулярных зонах головного мозга. При врожденной ЦМВИ у детей отмечается угнетение рефлексов, иногда наблюдаются расстройства актов глотания и сосания [2, 5, 7]. Часто выявляется косоглазие, нистагм, мышечная гипотония, сменяющаяся повышенным тонусом мышц конечностей, микроцефалия и гидроцефалия. При ультразвуковом исследовании находят кисты в веществе головного мозга [4].

Почечная форма диагностируется при жизни ребенка редко [6, 7, 11]. Нефропатия характеризуется как интерстициальный нефрит. В моче обнаруживаются следы белка, единичные гиалиновые цилиндры, лейкоциты, редко эритроциты. При микроскопии осадка мочи выявляют цитомегалические клетки [7].

Желудочно-кишечная форма характеризуется вздутием живота, бледностью кожных покровов, упорной рвотой, учащенным до 10—15 раз в сутки жидким стулом без существенных патологических примесей, отставанием в фи-

зическом развитии [7]. В копрограмме выявляется большое количество нейтрального жира в связи с поражением поджелудочной железы по типу поликистозного перерождения. При врожденной ЦМВИ поражение желудочно-кишечного тракта в клинической практике диагностируется редко [5]. В основном преобладает диспептический синдром и прогрессирующая дистрофия, отражающие развитие энтероколита [5].

Печеночная форма на современном этапе проявляется в виде гепатита. ЦМВ гепатит протекает в безжелтушной и желтушной форме [5, 19, 20, 21]. Безжелтушная форма характеризуется очень скудной клинической симптоматикой. Состояние детей остается удовлетворительным. Выявление безжелтушной формы гепатита возможно при обнаружении гепатомегалии, повышении уровня аминотрансфераз с преобладанием АсАТ над АлАТ. Желтушная форма гепатита имеет два варианта: с благоприятным течением, постепенным выздоровлением и с формированием билиарного цирроза вследствие развития облитерирующего холангита [5, 19, 21]. При желтушной форме гепатита состояние детей существенно не нарушается. При ЦМВ-гепатите с благоприятным течением отмечается неяркая желтуха кожных покровов, темная моча, неизменный по цвету кал, гепатоспленомегалия, умеренная гиперферментемия с преобладанием аспарагиновой трансминазы над аланиновой, повышение уровня билирубина с преобладанием прямой фракции, и наличие маркеров активной репликации ЦМВ [19, 20, 21].

При другом варианте цитомегаловирусного поражения печени при врожденной ЦМВИ является формирование билиарного цирроза печени, приводящего к летальному исходу, как правило, во 2-ой половине первого года жизни [5].

При врожденной ЦМВИ нередко выявляется спленомегалия. Она может являться единственным признаком, указывающим на инфекцию при рождении. Спленомегалия обычно персистирует дольше, чем гепатомегалия [5, 21].

Максимальная летальность от цитомегаловирусной инфекции приходится на возраст 3—4 месяца жизни [2, 4, 6, 7]. Острая ЦМВИ может переходить в хроническую или латентную формы, которые могут реактивироваться [7].

Диагностика цитомегаловирусной инфекции

Лабораторная диагностика ЦМВИ основана на выявлении в исследуемых пробах клеток, пораженных цитомегаловирусом, самого вируса или его ДНК, его антигенов, а также специфических антител к вирусу.

Цитологический метод — обнаружение в исследуемом материале (моче, слюне, спинномозговой жидкости, мокроте, лаважной жидкости, вагинальном и цервикальном секретах), окрашенном азур-эозином или гематоксилин-эозином, специфических клеток. Наличие цитомегалов в биоптате пораженного органа или в патологоанатомическом материале является неоспоримым доказательством ЦМВИ. Диагностическая ценность метода ограничена низкой чувствительностью прижизненной диагностики. Поэтому рекомендуется проводить многократные исследования мочи и слюны (не менее 3 исследований ежедневно) в течение 3—5 дней. При отрицательных результатах исследование повторяют через неделю. Метод

позволяет выявить инфекцию лишь при максимальной выраженности процесса.

Гистологическое исследование. «Золотым стандартом» диагностики ВУИ большинство исследователей считают гистологическое исследование последа. В плаценте можно обнаружить очаговые ишемические инфаркты, кровоизлияния в межворсинчатое пространство, фибриноидный некроз базальной пластинки и стромы крупных ворсин, признаки гиперплазии, продуктивно-пролиферативный виллузит и очаговый базальный децидуит, тромбоз сосудов и цитомегалические клетки типа «совиный глаз» [11].

Вирусологические методы. Основаны на заражении исследуемым материалом монослойных культур фибробластов эмбриона человека и диплоидных культур клеток легких человека с последующим микроскопическим определением цитопатогенного действия вируса на клетки. Для заражения культуры клеток используют кровь, мочу, слюну, бронхиальный аспират, сыворотку крови, секционный материал. Вирусологические методы высокоспецифичны, однако следует учитывать, что выделение вируса из мочи или слюны не является признаком острой инфекции, так как в этих биологических материалах вирус можно обнаружить в течение нескольких месяцев и даже лет после выздоровления. Наличие вируса в культуре не дифференцирует первичную или рецидивирующую инфекцию, хотя подтверждает вирусносительство, что является очень важным для верификации диагноза у новорожденных. Учитывая термоллабильность вируса, взятые пробы следует предохранять от замораживания [4, 5, 7, 18].

Молекулярно-биологические методы. Молекулярная гибридизация — обнаружение вирусной ДНК непосредственно в исследуемых образцах. Полимеразная цепная реакция (ПЦР) основана на выявлении генома ЦМВ в образцах материала, полученного от больного. Исследуют сыворотку крови, мочу, слюну, слезную, спинномозговую жидкости, биоптаты. Метод позволяет обнаружить вирусную ДНК в материале и определять число копий возбудителя в пробе, что дает возможность следить за изменением вирусной нагрузки в процессе болезни и при назначении специфической терапии. Это высокочувствительный и высокоспецифичный метод, т.к. с помощью ПЦР можно выявлять как активный, так и латентно присутствующий в материале вирус на уровне чувствительности одного вирусного генома на миллион исследуемых клеток. Достоинством метода ПЦР является возможность раннего обнаружения возбудителя в организме пациента еще до начала формирования иммунного ответа, а также возможность обнаружения инфекционных агентов при латентных формах инфекционного процесса. Наличие возбудителя в слюне является маркером инфицированности и не свидетельствует о существенной вирусной активности. Обнаружение ДНК ЦМВ в моче подтверждает факт заражения и вирусную активность, а наличие ДНК ЦМВ в крови свидетельствует о высокой репликации вируса и его этиологической роли в имеющейся органной патологии [16].

Иммуноферментный анализ (ИФА) используется для определения антител классов IgM, IgG к ЦМВ и оценкой уровня их авидности. Авидность является косвенным при-

знаком функциональной активности антител. В острый период развития инфекции сначала образуются специфические IgM-антитела, а чуть позже — специфические низкоавидные IgG-антитела. По мере стихания остроты процесса авидность IgG-антител нарастает, образуются высокоавидные иммуноглобулины, которые полностью заменяют синтез IgM. Таким образом, серологическими маркерами острой фазы инфекционного процесса являются IgM и низкоавидные IgG. Однако, поскольку заболевание чаще развивается у лиц с иммунологической недостаточностью, то нарастание титра регистрируется далеко не всегда, особенно у недоношенных новорожденных [4].

Реакции иммунофлюоресценции (РИФ) используются для установления активности инфекционного процесса в лейкоцитах крови. РИФ основана на выявлении флуоресцирующих антител. Меченные флуорохромом антитела не теряют способности соединяться с соответствующими антигенами и тем самым обуславливают свечение в сине-фиолетовых лучах, источником которых является ртутно-кварцевая лампа. Наличие свечения антигена в ядре и в цитоплазме клеток, позволяет выявлять белки pp72 и pp65. Появление белка pp72 свидетельствует о быстрой стадии репликации ЦМВИ. Белок pp65 относится к позднему структурному белку. Его наличие свидетельствует о законченной репликации вируса или о наличии в организме активного вируса. При наличии свечения только в ядре и отсутствие свечения в цитоплазме клеток, происходит выделение белка быстрой стадии репликации pp72. Это является показателями незаконченной репликации ЦМВ и свидетельствует о наличии вируса в неактивном состоянии. Обычно этот белок наблюдается при латентной или подострой ЦМВ-инфекции [3].

Иммунофлюоресцентное выявление антигенов ЦМВ в инфицированных культурах клеток или в мононуклеарных клетках периферической крови, которые обрабатываются моноклональными антителами к α -или β -протеинам ЦМВ и иммунофлюоресцентным конъюгатам, а затем исследуются под микроскопом в ультрафиолетовом свете. Метод позволяет обнаружить вирусные антигены в слюне, моче, ликворе, секционном материале. Его специфичность составляет 60—70%.

Определение белков репликации ЦМВ (pp65) в лимфоцитах периферической крови или мазках отпечатках со слизистой оболочки ротоглотки методом иммуноцитохимии (ИЦХ). В настоящее время этот метод предложен в качестве «золотого стандарта» и маркера активной ЦМВИ.

За рубежом для диагностики используют тесты на специфические протеины 70—76, 90—95 кДа, иммунный ответ на вышеперечисленные протеины выявляются минимум в течение 5 лет от момента сероконверсии. Тест на протеин 73 кДа может быть использован как дифференциальный, так как снижение количества данного протеина говорит об уменьшении острого процесса. В отечественной литературе есть данные о возможности использовать показатели титра R-белков в сыворотке крови для оценки динамики состояния, тяжести и генерализации патологического процесса ЦМВИ [3]. При оценке результатов серологических исследований необходимо помнить, что ЦМВ имеет антигенное сходство с другими вирусами семейства

Herpesviridae (вирусом Эпштейна-Барр, *Varicella zoster* и др.). Кроме того, есть данные, что антитела к ЦМВ похожи на ревматоидный фактор (95% гомологичный аминокислотный состав), что может быть причиной перекрестных реакций.

Таким образом, ЦМВИ — заболевание, поражающее все системы организма, являющееся в настоящее время ведущей причиной врожденных поражений ЦНС, нарушений психического развития [2, 7, 9]. Тяжелое повреждение иммунных механизмов при ЦМВИ сокращает длительность жизни и часто приводит к смерти ребенка [10—12]. Прежнее мнение о «мягкой» природе ЦМВИ подлежит пересмотру в свете новых научных и клинических данных. ЦМВИ является одной из актуальных проблем современной педиатрии, что служит серьезным основанием для более внимательного отношения государства, общества и врачей к диагностике и лечению этого заболевания [1, 10].

Литература/References:

1. Рапопорт Ж.Ж. *Врачевание. Размышления детского врача.* — М.: Вузовская книга, 2013. — 352 с. Rapoport Zh.Zh. *Vrachevanie. [Razmyshleniya detskogo vracha].* — М.: Vuzovskaya kniga, 2013. — 352 s. (In Russ.)
2. Söderberg-Nauclér C. Indirect Effects of Cytomegalovirus // *European Haematology.* — 2008. № 2 (1). — С. 64—66.
3. Герпесвирусная инфекция. Эпидемиология, клиника, диагностика, профилактика и лечение: Методические рекомендации. — М.: 2007. — 120 с. [Gerpesvirusnaya infektsiya. *Epidemiologiya, klinika, diagnostika, profilaktika i lechenie.*] Metodicheskie rekomendatsii. — М.: 2007. — 120 s. (In Russ.)
4. Яцык Г.В., Одинаева Н.Д., Беляева И.А. Цитомегаловирусная инфекция // *Практика педиатра.* — 2009. Октябрь. — С.5—11. Yatsyik G.V., Odinaeva N.D., Belyaeva I.A. *Tsitomegalovirusnaya infektsiya // Praktika Peditra.* — 2009. Oktyabr. — S.5 — 11. (In Russ.)
5. Орехов К.В., Голубева М.В., Барычева Л.Ю. Врожденная цитомегаловирусная инфекция // *Детские инфекции.* — 2004. — №1. — С.49—55. Orekhov K.V., Golubeva M.V., Baryicheva L.Yu. *Vrozhdannaya tsitomegalovirusnaya infektsiya // Detskie Infektsii.* — 2004. — №1. — S.49—55. (In Russ.)
6. Щербак В.А., Попова Н.Г., Степанова Н.Н. Цитомегаловирусная инфекция у новорожденных: необходимость смены устоявшихся представлений // *Вопросы практической педиатрии.* — 2015. Т.10. — №1. — С.46—53. Scherbak V.A., Popova N.G., Stepanova N.N. *Tsitomegalovirusnaya infektsiya u novorozhennykh: neobhodimost' smeny ustoyavshisya predstavleniy // Voprosy Prakticheskoy Peditrii.* — 2015. -T.10. — 1. — S.46—53. (In Russ.)
7. Кистенева Л.Б. Цитомегаловирусная инфекция как проблема перинатальной патологии: этиология, патогенез, диагностика // *Российский вестник перинатологии и педиатрии.* — 2003. — №4 — С. 55—60. Kisteneva L.B. *Tsitomegalovirusnaya infektsiya kak problema perinatallyy patologii: etiologiya, patogenez, diagnostika // Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Peditrii.* — 2003. — 4 — S. 55—60. (In Russ.)
8. Демидова С.А., Семенова Е.И., Жданов В.М., Гаврилов В.И. Цитомегаловирусная инфекция человека. — М.: Медицина. — 1976. — 167 с. Demidova S.A., Semenova E.I., Zhdanov V.M., Gavrillov V.I. [Tsitomegalovirusnaya infektsiya cheloveka]. — М.: Meditsina. — 1976. — 167 s. (In Russ.)
9. Haller O., Weber F. Pathogenic viruses: smart manipulators of the interferon system // *Curr. Top. Microbiol. Immunol.* — 2007. — 316. — P. 315—334.
10. Краснов В.В., Малышева Е.Б. Цитомегаловирусная инфекция. Пособие для врачей. — Нижний Новгород: Изд-во Нижегородской государственной медицинской академии, 2004. — 64 с. Krasnov V.V., Malyisheva E.B. [Tsitomegalovirusnaya infektsiya]. *Posobie dlya vrachey.* — Nizhniy Novgorod: Izd-vo Nizhegorodskoy gosudarstvennoy meditsinskoy akademii. — 2004. — 64 s. (In Russ.)
11. Самохин П.А. Цитомегаловирусная инфекция у детей. — М., Медицина, 1987. 157 с. Samohin P.A. [Tsitomegalovirusnaya infektsiya u detey]. М., Meditsina, 1987. — 157 s. (In Russ.)
12. Лолор-младший Г., Фишер Д., Адельман Д. Клиническая иммунология и аллергология (пер. с англ.). — М.: Практика. — 2000. — 806 с. Lolor G., Fisher D., Adelman D. [Klinicheskaya immunologiya i allergologiya] (per. s angl.). — М.: Praktika. — 2000. — 806 s. (In Russ.)
13. Bedict Chris A., Arens R., Loewendorf A., Janssen Edith M. Modulation of T-Cell Mediated Immunity by Cytomegalovirus. Control of Innate and Adaptive Immune Responses during Infectious Diseases 08.2011. pp 121—139.
14. Учайкин В.Ф., Нисевич Н.Н., Шамшева О.В. Инфекционные болезни и вакцинопрофилактика у детей: Учебник для вузов. — М.: ГЭОТАР- Медиа, 2007. С.225—231. Uchaykin V.F., Nisevich N.N., Shamsheva O.V. [Infektsionnyye bolezni i vaksinoprofilaktika u detey]. *Uchebnik dlya vuzov.* «GEOGAR»- Media, 2007. S.225—231. (In Russ.)
15. Kawasaki H., Tsutsui Y. Brain slice culture for analysis of developmental brain disorders with special reference to congenital cytomegalovirus infection // *Congenit Anom (Kyoto).* — 2003 Jun. — 43(2). — P.105—13.
16. Краснов А.В., Кожевина Г.И., Кулагина О.И., Черных М.В. Цитомегаловирусная инфекция: Методические рекомендации для практических врачей, интернов и студентов медицинских вузов. — Кемерово: КемГМА МЗ РФ, 2012. — 57 с. Krasnov A.V., Kozhevina G.I., Kulagina O.I., Chernykh M.V. [Tsitomegalovirusnaya infektsiya]. *Metodicheskie rekomendatsii dlya prakticheskikh vrachey, internov i studentov meditsinskih vuzov.* Кемерово: 2012. — 57 s. (In Russ.)
17. Рахманова А. Г., Исаков В. А., Чайка Н. А. Цитомегаловирусная инфекция и СПИД. — Л.: НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Пастера, 1990. — 64 с. Rahmanova A. G., Isakov V. A., Chayka N. A. [Tsitomegalovirusnaya infektsiya i SPID]. — L.: NII epidemiologii i mikrobiologii im. Pastera, 1990. (In Russ.)
18. Таболин В.А., Володин Н.Н., Гераськина В.П., Ильина И.Д. Диагностика, клиника и лечение цитомегаловирусной инфекции у детей // *Российский вестник перинатологии и педиатрии.* — 1994. — Т. 39. — № 3. — С.16—18. Tabolin V.A., Volodin N.N., Geraskina V.P., Ilina I.D. *Diagnostika, klinika i lechenie tsitomegalovirusnoy infektsii u detey // Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Peditrii.* — 1994. — Т. 39. — 3. — s.16—18. (In Russ.)
19. Кочкина С.С., Ситникова Е.П. Клинические «маски» врожденной цитомегаловирусной инфекции у детей // *Вестник современной клинической медицины.* — 2013. — Том 6. — выпуск 1. — С. 31—32. Kochkina S.S., Sitnikova E.P. *Klinicheskie «maski» vrozhdennoy tsitomegalovirusnoy infektsii u detey // Vestnik Sovremennoy Klinicheskoy Meditsiny.* — 2013. — Том 6. — vyipusk 1 — s.31—32. (In Russ.)
20. Кочкина С.С., Ситникова Е.П. Цитомегаловирусная инфекция у детей: клиника, диагностика, лечение: Учебно-методическое пособие для студентов. — Ярославль: Аверс, 2012. — 84 с. Kochkina S.S., Sitnikova E.P. [Tsitomegalovirusnaya infektsiya u detey: *klinika, diagnostika, lechenie.*] *Uchebno-metodicheskoye posobie dlya studentov.* Yaroslavl: Avers. — 2012. — 84 s. (In Russ.)
21. Ситников И.Г., Бохонов М.С. Избранные вопросы гепатологии. — Ярославль, 2013. — С.350—360. Sitnikov I.G., Bohonov M.S. [Izbrannyye voprosy gepatologii]. Yaroslavl, 2013. S.350—360. (In Russ.)