

## ЦИТОМЕГАЛОВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ У НЕДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ ДЕТЕЙ: КОЛИЧЕСТВЕННЫЕ МЕТОДЫ ЛАБОРАТОРНОГО АНАЛИЗА

Павлова М.В., Федорова Н.Е., Адиева А.А., Гаджиева З.С., Гетия Е.Г., Дегтярева М.В., Щербо С.Н., Евсегнеева Ж.В., Гуцин В.С., Выжлова Е.Н., Малиновская В.В., Куц А.А.

ГУ НИИ вирусологии им. Д.И. Ивановского РАМН, ГУ НИИЭиМ им. Н.Ф. Гамалеи РАМН, каф. неонатологии ФУВ РГМУ, НПФ «Гентех», ГБ №8 г. Москвы

Цитомегаловирусная инфекция (ЦМВИ) широко распространена в человеческой популяции и при первичном заражении беременных женщин может приводить к неблагоприятным исходам беременности, внутриутробному инфицированию плода и тяжелым осложнениям у новорожденных вплоть до их гибели. Диагностика ЦМВИ у новорожденных часто представляет сложную задачу из-за отсутствия четко выраженной специфической клинической симптоматики и в связи с особенностями иммунной системы новорожденных. Недоношенные дети с низкой массой тела при рождении представляют группу высокого риска по развитию ЦМВИ. Своевременное начало лечения может предотвратить такие последствия внутриутробной ЦМВИ как потеря слуха, зрения и умственная отсталость. В то же время алгоритмы лабораторного обследования новорожденных с подозрением на ЦМВИ четко не определены.

**Целью** настоящей работы явилось проведение комплексной лабораторной диагностики врожденной ЦМВИ у недоношенных новорожденных детей в первые 7 месяцев жизни для определения диагностически значимых маркеров ЦМВИ.

**Материалы и методы.** Обследовано 112 недоношенных детей на первой неделе жизни с клиническими симптомами внутриутробной инфекции (ВУИ), находившихся на лечении в отделении реанимации и интенсивной терапии городской клинической больницы №8 департамента здравоохранения г. Москвы и детской городской клинической больницы №13 им. Н.Ф. Филатова. Группу сравнения составили 35 практически здоровых детей, не имеющих клинических симптомов ВУИ. Для диагностики ЦМВИ использовали серологические, молекулярно-биологические и культуральные методы. ДНК вируса определяли методом полимеразной цепной реакции (ПЦР), инфекционную активность ЦМВ — быстрым культуральным методом (БКМ). Для оценки параметров гуморального ответа в ранний неонатальный период использовали серологические методы диагностики – иммуноферментный анализ (ИФА) специфических анти-ЦМВ антител классов IgM и IgG и определение авидности антител класса IgG. В качестве клинических образцов исследовали кровь, мочу, слюну. У детей с неврологической симптоматикой дополнительно исследовали спинномозговую жидкость.

**Результаты и обсуждение.** От 112 недоношенных новорожденных детей было проанализировано 507 проб крови, мочи, слюны и спинномозговой жидкости. Методом ПЦР ДНК вируса была обнаружена в 74 образцах (14,6%). Методом БКМ инфекционный вирус обнаружен в 43 пробах (8,5%), в то время как в контрольной группе ДНК ЦМВ была обнаружена в 3 (4%) из 82, а инфекционный вирус в исследованных биологических материалах отсутствовал. Таким образом, на 1 неделе жизни у 30 недоношенных новорожденных в клинических образцах методом ПЦР и/или БКМ были выявлены прямые маркеры ЦМВ, что составило 26,7%. Так как обнаружение ЦМВ у ребенка 1-ой недели жизни свидетельствует о внутриутробной инфекции, можно констатировать, что среди обследованных 112 недоношенных новорожденных внутриутробная инфекция была вызвана цитомегаловирусом. При этом у 3 детей были определены анти-ЦМВ-IgM, что коррелировало с обнаружением большого количества вируса в клинических материалах (более 7500 инфекционных частиц в 1 мл). В группе детей без клинических проявлений ВУИ ДНК ЦМВ обнаружена у 3 (8,5%) из 35 новорожденных, в то же время присутствие инфекционной активности ЦМВ не выявлено. У 11 (10%) из 112 детей анти-ЦМВ-IgG не были обнаружены, из них у 8 выявлены прямые маркеры ЦМВ. Оценка авидности IgG-АТ показала, что среди новорожденных с ВУИ у 10 из 30 (33%) детей индекс авидности (ИА) был представлен низким или промежуточным значением (ИА<50). В группе контроля анти-ЦМВ-IgM ни у одного ребенка найдены не были. IgG-АТ отсутствовали у 2 новорожденных (6%) из 35 и у 8 детей (23%) IgG-АТ обладали ИА<50. IgG-АТ с ИА>50 в группе детей с внутриутробной ЦМВИ были выявлены у 25 (84%) из 30 новорожденных (в контрольной группе этот показатель составил 94%). При этом в некоторых случаях у недоношенных детей с ВУИ инфекционная активность ЦМВ в биологических жидкостях была очень высокой (>2500 инфекционных частиц в 1 мл мочи). Отсутствие противовирусных антител, также как и присутствие АТ с низкой авидностью служит основанием для подозрения дальнейшего развития ЦМВИ. В связи с этим было проведено изучение инфицированных детей в динамике. 75 детей были повторно обследованы в течение трех месяцев после рождения на наличие прямых маркеров ЦМВ. Анализ данных показал, что у 19 (25%) детей методом ПЦР и/или БКМ были обнаружены прямые маркеры ЦМВ. При этом у 6 из 10 детей, в клинических материалах от которых был найден инфекционный ЦМВ, вирусная нагрузка была высокой (от 60 вирусных частиц до 70 000 в 1 мл мочи). У 2-х из этих 6 детей были идентифицированы также маркеры острого инфекционного процесса - анти-ЦМВ-IgM.

Повторные обследования 30 недоношенных с врожденной ЦМВИ показали исчезновение прямых маркеров инфекции спустя 2 месяца у 16 (53%) детей. Однако у всех этих новорожденных первично вирусная нагрузка была небольшой (до 25 инфекционных частиц в 1 мл биологического материала). При этом у 12 (75%) детей из

16 при повторном анализе в крови обнаруживались высокоавидные IgG-АТ, в то время как первоначально были выявлены только низкоавидные АТ или АТ промежуточной авидности.

Таким образом, полученные данные показывают, что частота встречаемости ЦМВИ среди недоношенных новорожденных превышает таковую среди обследованных практически здоровых детей в 3 раза при полном отсутствии инфекционного вируса у последних. Для надежной диагностики цитомегаловирусной инфекции необходимо использовать комплекс диагностических подходов, а именно: ИФА – для обнаружения антител классов IgG и IgM и определения индекса авидности, ПЦР – для выявления ДНК ЦМВ и БКМ – для определения инфекционной активности вируса. Использование количественных методов оценки прямых маркеров ЦМВ (ДНК и инфекционной активности вируса) помогает судить о форме и стадии заболевания, предсказать его исход и своевременно начать лечение. При этом очень важным является комплексное лабораторное обследование недоношенных детей с признаками внутриутробной ЦМВИ в динамике. Отрицательный результат лабораторного обследования в первые дни жизни не исключает возможности отсроченной реализации внутриутробной ЦМВИ в течение первого года жизни.