Е.В. Россихина, А.И. Смирнова, Е.П. Колеватых
**ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА ЦИТОМЕГАЛОВИРУСНОЙ
ИНФЕКЦИИ**

Ye.V. Rossikhina, A.I. Smirnova, E.P. Kolevatykh
LABORATORY DIAGNOSTICS OF CYTOMEGALOVIRUS INFECTION

*Кафедра микробиологии с вирусологией и иммунологией
ГОУ ВПО Кировская ГМА Росздрава*

Клиническая диагностика цитомегаловирусной инфекции связана с большими трудностями из-за многообразия клинических проявлений заболевания и отсутствия диагностически значимых симптомов. Поэтому она не может проводиться без соответствующего лабораторного подтверждения.

Ключевые слова: цитомегаловирус (ЦМВ), цитомегаловирусная инфекция (ЦМВИ), лабораторная диагностика, цитологические, вирусологические, серологические, молекулярно-биологические методы исследования, экспресс-диагностика ЦМВ, авидность антител.

Clinical diagnostics of cytomegalovirus infection is connected with numerous difficulties due to diversity of clinical manifestations of the disease and lack of diagnostically significant symptoms. That is why the diagnostics is impossible without appropriate laboratory confirmation.

Key words: cytomegalovirus (CMV), cytomegalovirus infection, (CMVI), laboratory diagnostics, cytological, virological, serological, molecular-biological diagnostic methods, express-diagnostics of CMV, antibody avidity.

Цитомегаловирусная инфекция (ЦМВИ), как и другие оппортунистические заболевания, возникает, в основном, у лиц с ослабленным иммунитетом. Кроме того, по имеющимся сведениям, сам вирус-возбудитель также способствует угнетению функций иммунной системы. Таким образом, заболевание протекает на фоне выраженной иммуносупрессии. От состояния иммунной системы организма больного зависит тяжесть течения и исход инфекции. В связи с этим в процессе диагностики большое значение придается изучению иммунологических показателей и их изменениям в динамике инфекционного процесса.

Установлено, что на начальных этапах инфицирования защита против ЦМВ осуществляется неспецифическими факторами иммунологической резистентности: системой комплемента, фагоцитами, естественными киллерными клетками (ЕКК), выполняющими функцию иммунологического надзора и обладающими способностью без предварительной сенсibilизации лизировать патологически измененные клетки самого организма. Кроме того, ЕКК секретируют целый ряд цитокинов и в связи с этим участвуют в регуляции гуморального и клеточного иммунитета, а также в процессах гемопоэза, контролируя рост и дифференцировку кроветворных органов [2, 12, 19]. Определенную защитную функцию выполняют факторы местного иммунитета (иммуноглобулины класса А и лизоцим слизистых оболочек). Постепенно

образующиеся антитела к ЦМВ и сенсibilизированные Т-лимфоциты (CD8, Т-киллеры) оказывают противовирусное действие на внеклеточно расположенных возбудителей. Они также угнетают репродукцию вирусов в пораженных клетках и препятствуют их распространению в тканях. В процессе заболевания происходит постепенное снижение фагоцитарной активности лейкоцитов. Немаловажную роль играет подавление местного иммунитета слизистой ротовой полости, что проявляется в уменьшении секреторных иммуноглобулинов А в слюне (известно, что лица с дефицитом секреторных иммуноглобулинов значительно чаще других подвергаются вирусным инфекциям). Снижение местного иммунитета при ЦМВИ можно рассматривать как один из пусковых факторов в патогенезе хронического воспаления [9, 21, 32].

ЦМВ является слабым индуктором интерферона, поэтому его синтез инфицированными клетками снижается, что является дополнительным фактором патогенеза хронической инфекции [9, 13]. Большое значение придается угнетению функциональной активности нормальных киллеров [2, 8, 9, 10]. Для вирусов имеет значение их внутриклеточная локализация, при которой они недоступны действию антител. Существуют и другие механизмы уклонения ЦМВ от факторов иммунной защиты макроорганизма, они обусловлены повреждающим действием возбудителя на иммунокомпетентные клетки. Кроме того, описано свойство вирусных белков вызывать деградацию молекул МНС-1 класса и предотвращать тем самым нейтрализацию возбудителя специфическими антителами и Т-цитотоксическими клетками [15].

Одной из главных причин развития вторичного иммунодефицита при ЦМВИ является возникновение дисфункции клеточного иммунитета. Возбудитель способен поражать различные клетки крови и персистировать в них, нарушая их нормальные функции [35]. Он вызывает также существенные нарушения регуляции иммунного ответа, в основе которых – его свойство вызывать иммуносупрессию [9, 18]. Как правило, он подавляет способность инфицированных иммунокомпетентных клеток (ИКК) синтезировать интерлейкины за счет избыточной продукции простагландинов, а также изменяет реакцию клеток-мишеней на ИЛ1 и ИЛ2. При этом отмечается повышение синтеза противовоспалительных цитокинов. Развивается вирусиндуцированная иммуносупрессия с резким угнетением функции ЕКК [9, 32, 35]. У больных снижается содержание лейкоцитов (развивается лейкопения), и особенно - количество Т-лимфоцитов, в частности, численность Т-хелперов уменьшается в 1,5-1,7 раза по сравнению с нормальными показателями. Одновременно угнетается функциональная активность иммунокомпетентных клеток [9, 10]. Повышается численность Т-супрессоров. Последнее может быть следствием прямого избирательного действия ЦМВ на ИКК или служить фоном, на котором происходит инфицирование организма вирусом-возбудителем [21, 35]. Считают, что по выраженной способности повреждать клетки ЦМВ уступает только ВИЧ. Уменьшается содержание клеток CD3, показатель соотношения лимфоцитов CD4/CD8 падает до 1,0. При ЦМВИ изменяется содержание основных цитокинов, участвующих в регуляции разнообразных иммунологических

функций [2, 32]. Изменения иммунного статуса формируют состояние иммунодефицита и тем самым отягощают течение ЦМВИ.

Таким образом, при ЦМВИ решающую роль в развитии заболевания играет угнетение иммунитета, преимущественно клеточного. У больных наблюдаются глубокие нарушения, касающиеся, в первую очередь, Т-клеток, фагоцитов, основных цитокинов, отвечающих за регуляцию межклеточных взаимоотношений и за клеточный киллинг.

С учетом вышеуказанного, при диагностике ЦМВИ наряду с выявлением возбудителя большое значение придается исследованию иммунологического статуса макроорганизма и его изменениям в динамике инфекционного процесса.

Диагностика ЦМВИ связана с большими трудностями, обусловленными многообразием клинических проявлений заболевания, среди которых отсутствуют однозначные дифференциально значимые симптомы; она осложняется также частым сочетанием основного заболевания с другими инфекциями. Помимо того, ЦМВИ часто протекает латентно или с такими неспецифическими клиническими проявлениями, как признаки интоксикации, повышение температуры. В связи с этим, достоверность диагноза, основанного только на клинических признаках, не превышает 10%, и поэтому в большинстве случаев он не может быть установлен без подтверждения соответствующими лабораторными исследованиями [7, 9, 24, 26, 34].

В настоящее время лабораторная диагностика ЦМВИ включает в себя следующие методы исследования: цитологический, вирусологический, серологические, молекулярно-генетические. Они позволяют обнаружить патологические изменения в клетках, вызванные вирусом-возбудителем, идентифицировать возбудителя, выращенного в клеточной культуре, определить наличие сывороточных антител и вирусных антигенов, исследовать вирусную ДНК.

Цитологический метод позволяет обнаружить патологические изменения в клетках, пораженных ЦМВ. Материалом для исследования являются: слюна, моча, материнское молоко, вагинальный и цервикальный секреты. Из центрифугата исследуемого материала готовят мазки, которые после фиксации окрашивают гематоксилином или по методу Романовского-Гимзе и микроскопируют с целью обнаружения атипических клеток. Цитомегалы имеют округлую форму, крупные размеры (25-40 мкм). В эксцентрично расположенных ядрах пораженных клеток имеются 1-2 оксифильных включений, окруженных бесцветным ободком и темной ядерной оболочкой, что делает их похожими на «совиный глаз». В цитоплазме также имеются единичные крупные включения. Обнаружение при микроскопии таких характерных клеток является достоверным признаком ЦМВИ. Микроскопия осадков исследуемого материала, а также использование электронной микроскопии гистологических препаратов, в частности, биоптата печени также позволяют обнаружить типичные цитомегалические клетки.

Цитологический метод отличается простотой и сравнительной доступностью, возможностью быстро получить результаты исследования. Но

диагностическая ценность его ограничивается низкой чувствительностью, так как даже у больных с явными клиническими признаками ЦМВИ атипичные клетки удается обнаружить лишь в 33-50% случаях [8, 9, 11, 19, 23]. Кроме того, по мнению некоторых исследователей, наличие измененных клеток не всегда свидетельствует об острой инфекции, так как возбудитель может выделяться из организма довольно длительное время - от 3 до 5 лет. С другой стороны, отсутствие типичных включений в клетках не всегда исключает наличия вируса [9].

Вирусологический метод основан на выращивании вирусов – возбудителей в культурах клеток. Для этого в лабораторных условиях применяют культуры клеток фибробластов или диплоидные клетки, получаемые из ткани легких эмбриона человека. Материал для исследования - тот же, что используется в цитологическом методе. После 5-10 дней инкубирования в результате цитопатического действия вируса появляются пораженные клетки со специфическими включениями, напоминающими «совиный глаз». Это является одним из методов индикации возбудителя. Он основан на выявлении характерного для ЦМВ цитопатического эффекта. Идентификация возбудителя осуществляется в реакциях нейтрализации, связывания комплемента или иммунофлюоресценции.

Вирусологический метод на сегодняшний день остается «золотым стандартом» в диагностике ЦМВИ - он считается высокоспецифичным и достоверным [8, 18]. Например, подтверждением диагноза генерализованной формы ЦМВИ является выявление ЦМВ из крови [19]. Однако данный метод оказался малоприменимым в практической деятельности вследствие большой трудоемкости и длительности исследования: из-за медленного цитопатического действия возбудителя для получения окончательных результатов требуется 2-3-недели. Кроме того, данный метод не дает возможность дифференцировать первичное инфицирование от повторного [8, 16, 17]. Помимо всего прочего, его относят к довольно дорогостоящим исследованиям [8, 9, 16, 17].

В настоящее время предложены методы быстрого выявления вирусных антигенов в зараженной культуре клеток с последующей идентификацией вирусных антигенов при помощи моноклональных антител или гипериммунных сывороток. При этом фибробласты легких эмбриона человека выращивают в течение 2-3 суток до образования монослоя клеток, затем их заражают материалом, полученным от больного (кровью, мочой, грудным молоком и др.). После инкубации в течение 24-72 часов выявляют антигены ЦМВ методом непрямой РИФ с применением моноклональных антител. Данный метод позволяет выявить преранние (рр 72) и ранние (рр 65) белки ЦМВ. Для клиницистов это является показателем, свидетельствующим о присутствии вируса в исследуемом материале. Результаты исследования можно получить через 6-24 часов [15, 20, 23]. Однако для такой диагностики необходимо специальное оборудование, а также свежеприготовленная культура клеток фибробластов.

Серологические методы исследования основаны на определении специфического ответа иммунной системы макроорганизма на внедрение вируса. Методы эффективны, так как продукция антител к возбудителю происходит у всех инфицированных лиц, даже у больных с выраженной иммуносупрессией [4, 17, 23, 28]. Однако выявление суммарных антител (относящихся к разным классам иммуноглобулинов) в сыворотке крови недостаточно информативно при диагностике, так как, по мнению многих исследователей, 75-95% взрослого населения являются серопозитивными, то есть имеющими антитела к ЦМВ. Поэтому такие исследования, как реакция связывания комплемента (РСК), выявляющая суммарные сывороточные антитела, редко применяются при диагностике ЦМВИ.

Предпочтение отдается реакции иммунофлюоресценции (РИФ) и иммуноферментному анализу (ИФА). Эти методы позволяют определять антитела к ЦМВ в короткое время, они доступны и легко воспроизводимы в любой лаборатории. Кроме того, с их помощью можно определять антитела разных классов иммуноглобулинов. С. Г. Чешиком и его сотрудниками был предложен экспресс-метод, основанный на принципах постановки РИФ, который позволяет определять специфические иммуноглобулины разных классов и тем самым облегчает дифференциальную диагностику ЦМВИ. Авторами было установлено, что определение сывороточных антител класса М с применением предложенного метода является надежным критерием в ранней диагностике ЦМВИ [22].

Целесообразность проведения серологической диагностики обусловлена возможностью получить представление об особенностях клинического течения инфекции. Например, надежным показателем, подтверждающим наличие первичного заражения, является сероконверсия - обнаружение у серонегативных до этого лиц сывороточных антител к ЦМВ (последнее могут подозревать у беременных женщин с мононуклеозоподобным синдромом). Персистирующая форма заболевания характеризуется вирусовыделением в сочетании с наличием антител к возбудителю, относящихся к иммуноглобулинам класса G [22]. По мнению многих авторов, обнаружение в сыворотке крови обследуемых специфических противовирусных антител класса G является признаком латентно текущей ЦМВИ или отражает стадию наметившейся реконвалесценции при остром течении заболевания; это может свидетельствовать также о перенесенной в прошлом инфекции или о вирусоносительстве [3, 8, 24]. Повышение в динамике заболевания титров антител класса G в 4 раза и более является индикатором реактивации инфекционного процесса. Специфические иммуноглобулины класса М являются показателем активного размножения ЦМВ, и поэтому они свидетельствуют о наличии активно текущего инфекционного процесса при свежем заражении или о реактивации хронической персистирующей ЦМВИ [4, 8, 22, 23]. Обнаружение одновременно высоких титров антител, относящихся к обоим классам иммуноглобулинов (М и G), говорит об активном течении острого инфекционного процесса [8, 9, 17].

Высокая информативность методов ИФА и РИФ отмечается при использовании их с целью количественного определения антител (путем титрования исследуемых сывороток), особенно когда оно проводится в динамике заболевания. При этом установлено, что обнаружение в этих реакциях сывороточных антител-иммуноглобулинов М часто коррелирует с выявлением антигена возбудителя в патологическом материале [5, 12]. По мнению некоторых авторов, более убедительным свидетельством острого течения ЦМВИ является обнаружение антигенов вируса-возбудителя в лейкоцитах периферической крови [8]. Последний метод считается достаточно информативным; его можно использовать и для контроля эффективности проводимой терапии. Но его недостатком является значительная длительность исследования, так как для получения результатов необходимы 2-3 недели.

Т. И. Долгих с сотрудниками для подтверждения диагноза исследовали лейкоцитарную взвесь больных с целью выявления «ранних» белков возбудителя в РИФ. Полученные ими положительные результаты регистрировались в 7 раз чаще, чем при исследовании сывороток крови больных, и они коррелировали с данными, полученными с применением ПЦР [4]. По наблюдениям Р. В. Вартаняна, диагностика ЦМВИ у детей достоверно подтверждается при выявлении вирусного антигена в культуре клеток, зараженных мочой или кровью обследуемых, с последующей идентификацией антигена в РИФ в сочетании с обнаружением сывороточных антител класса М в РИФ [3].

Применять РИФ с целью идентификации вирусов, выращенных в культуре фибробластов, зараженных получаемыми от больных слюной, мочой, грудным молоком рекомендовано и другими исследователями [9, 23]. При использовании моноклональных антител этот метод можно применять и для выявления преранних и ранних белков (pp 65, pp72) в ядрах инфицированных клеток; их обнаружение возможно уже через 48-96 часов после заражения клеточной культуры. Определение ранних белков может иметь прогностическое значение, так как обычно они начинают выявляться на 7-14 день после появления клинических признаков заболевания [7, 8, 9].

В 1991 году Н. Н. Мальцева с соавторами сообщили о целесообразности использования с целью ускорения диагностики ЦМВИ метода, позволяющего выявлять авидность сывороточных антител к возбудителю [14]. Этот метод в свое время был разработан Eisen H.N с соавторами, которые установили, что в процессе первичной ЦМВИ отмечается закономерное повышение авидности сывороточных антител к возбудителю от минимальных значений в начале заболевания до высоких титров в период разгара инфекции [27].

Авидность - понятие, характеризующее скорость и прочность связывания антител с антигенами. В процессе иммунного ответа организма на проникновение инфекционного агента стимулированный клон лимфоцитов начинает вырабатывать специфические антитела-иммуноглобулины М, а позже - иммуноглобулины G. Эти антитела первоначально обладают низкой авидностью (то есть они достаточно слабо связывают антигены). Затем постепенно, в течение нескольких недель (или месяцев), начинается синтез высокоавидных

иммуноглобулинов G, более прочно связывающихся с соответствующими антигенами.

Для определения avidности вначале путем воздействия различных диссоциирующих агентов (мочевины или хлорсодержащих соединений) осуществляется разрыв связи между вирусными антигенами, фиксированными на твердой фазе, и специфическими антителами, содержащимися в сыворотке крови. Выявление высокоавидных антител класса G позволяет исключить наличие недавнего инфицирования [14, 29, 30]. Следовательно, определение avidности антител позволяет отличить первичное инфицирование от реактивации ЦМВИ.

Определение avidности специфических антител в диагностике ЦМВИ впоследствии применялось многими исследователями, которыми установлена их высокая информативность. Выявленная закономерность формирования гуморального иммунитета позволила авторам рассматривать наличие так называемых низкоавидных антител класса G как один из показателей текущей острой инфекции, а преобладание высокоавидных антител - как свидетельство перенесенной в прошлом инфекции [4, 5, 14, 27, 30]. Таким образом, критерий avidности может использоваться как один из косвенных показателей длительности (продолжительности) иммунного ответа, то есть указывать на период и остроту заболевания. Позднее были представлены данные о высокой диагностической значимости обнаружения «ранних» иммуноглобулинов M с низкой avidностью при обследовании больных с различными вирусными инфекциями, в том числе и пациентов, у которых подозревалось наличие ЦМВИ [37]. Установлена корреляция содержания низкоавидных антител с высоким уровнем иммуноглобулинов класса G и обнаружением вирусного антигена [4]. Выявление avidности образующихся при ЦМВИ иммуноглобулинов позволяет дифференцировать анамнестические антитела (высокоавидные) от «ранних» (низкоавидных), являющихся маркерами остропротекающего инфекционного процесса. Так, В. П. Смолянский с сотрудниками, обследовав большую группу людей (1210 человек), обнаружили у 80% из них высокоавидные антитела класса G, свидетельствующие об их анамнестическом характере; низкоавидные иммуноглобулины были определены в 8% случаев; обнаружение высоких титров антител класса M сочеталось с обнаружением у обследуемых антигена ЦМВ.

Аналогичные результаты были получены и при обследовании детей с клинически выраженными признаками ЦМВИ: наличие у них высоких титров сывороточных антител класса G к ЦМВ сочеталось с детекцией низкоавидных антител-M и с обнаружением в исследуемом материале вирусного антигена [5, 7, 13, 21, 37].

По мнению Т. И. Долгих и О. И. Назаровой, разрабатывавших основные принципы комплексного подхода в лабораторной диагностике ЦМВИ, обнаружение иммуноглобулинов M, низкоавидных антител и антигенов возбудителя являются следствием реинфекции, суперинфекции или реактивации инфекционного процесса на фоне иммуносупрессивной терапии. У больных с гемобластозами низкоавидные иммуноглобулины - G определялись в 3,7 раз чаще, чем у здоровых людей [4, 25].

Серологическим методам исследования придается очень большое значение при лабораторной диагностике ЦМВИ. Они специфичны, чувствительны, доступны и легко выполнимы в любых условиях, дают возможность получать результаты исследований в короткий период времени. Они также облегчают дифференцировку клинических форм ЦМВИ. Однако при оценке полученных данных следует учитывать, что значимость этих методов снижается при обследовании лиц с иммунодефицитными состояниями [7, 35]. В связи с этим выявление сывороточных антител малоэффективно и при обследовании новорожденных детей, так как у них в сыворотке крови имеются только иммуноглобулины G, которые обнаруживаются далеко не всегда – не более, чем в 33% случаев [15, 16].

Серологические методы исследования могут применяться не только с целью диагностики ЦМВИ, но и при изучении эпидситуации в отношении инфекции, вызываемой ЦМВ.

Молекулярно-генетические методы в последние годы нашли широкое применение в лабораторной диагностике ЦМВИ. С этой целью используются такие исследования, как гибридизация *in situ* и полимеразная цепная реакция (ПЦР). Гибридизация оказалась малоспецифичной и почти не применяется для выявления ЦМВ. В практической деятельности все большее значение приобретают методы, основанные на ПЦР – они отличаются высокой специфичностью и чувствительностью (90-97%), дают возможность определить ДНК вируса-возбудителя в биологических жидкостях и тканях в течение нескольких часов в любой клетке, если в ней имеется хотя бы одна молекула вирусной ДНК. Наибольшую диагностическую ценность приобретает количественный вариант ПЦР.

Известно, что ЦМВ в организме человека может находиться в латентном состоянии, в стадии активной репликации без развития значительных органических повреждений или быть причиной тяжелой клинически выраженной патологии. В связи с этим проблема лабораторной диагностики ЦМВИ заключается не только в установлении факта присутствия самого вируса в организме человека, но и в определении той высокой степени вирулентности, которая обуславливает его патологическую активность и способность вызывать развитие патологических изменений в органах с соответствующими клиническими проявлениями.

Установлено, что достоверным критерием значительной активности возбудителя, доказывающим его этиологическую роль в развитии того или иного клинического синдрома, служит обнаружение ДНК ЦМВ в цельной крови, равное $3,0$ и более $\log 10^5$ лейкоцитов. Как показали исследования, высокие титры ДНК обнаруживаются у 100% лиц с клинически выраженными признаками ЦМВИ и отсутствуют у больных с другими оппортунистическими заболеваниями [11]. Следовательно, этот критерий может служить показателем острого течения ЦМВИ. Как оказалось, по нему можно судить не только о диагнозе, но и о прогнозе течения заболевания [7, 8]. Он также дает возможность оценивать эффективность проводимого лечения [23, 33].

Многочисленными исследованиями установлено, что при ЦМВИ отмечается выраженное угнетение иммунитета, в основном, клеточного, поэтому в процессе диагностики целесообразно определять состояние иммунного статуса больных с использованием общепринятых методов исследования.

Учитывая сложности диагностики ЦМВИ, многие специалисты считают, что при ее осуществлении необходимо применять комплексный подход, который предусматривает использование всего спектра доступных на сегодняшний день методов исследования. Только такой подход позволит клиницисту правильно поставить диагноз и назначить рациональную терапию [4, 7, 9, 13, 15, 20, 24].

Таким образом, приведенные данные свидетельствуют о том, что диагностика ЦМВИ затруднена, так как заболевание характеризуется разнообразными клиническими проявлениями, среди которых отсутствуют диагностически значимые признаки; эта инфекция часто сочетается с другими патологическими процессами. В связи с этим большинство специалистов считают необходимым использование в процессе диагностики всего комплекса доступных лабораторных методов исследования. Большое диагностическое значение приобретают молекулярно-генетические методы исследования. Несмотря на то, что в последние годы в практику здравоохранения были внедрены новые эффективные лабораторные методы, которые значительно улучшили качество диагностических мероприятий, проблема диагностики ЦМВИ еще далека от своего окончательного решения. Так, на сегодняшний день мнения специалистов относительно диагностической ценности разных лабораторных тестов противоречивы, не решен вопрос стандартизации методов диагностики. Мало изучено значение специфических маркеров для прогнозирования этой инфекции у лиц с иммунодефицитами. Не отработаны мероприятия по активному выявлению вирусоносителей среди доноров крови, органов и тканей, а также среди населения.

Список литературы

1. Алямовская Г.А., Кешищан Е.С., Адуева С.М. Выявление прямых маркеров цитомегаловирусов и противовирусных антител у детей раннего возраста // Вопросы вирусологии. 2005. № 1. С. 14-19.
2. Асранкулова Д.Б., Ризопулу А.П., Курбанов Д.Д. Иммунный статус и противовоспалительные цитокины у беременных с острой цитомегаловирусной инфекцией // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии. 2004. № 4. С. 84-86.
3. Вартанян Р.Д. Цитомегаловирусная инфекция у детей: клинические проявления, терапия // Врач. 2002. № 3. С. 26-27.
4. Долгих Т.И. Лабораторная диагностика цитомегаловирусной инфекции у больных анемией и гемобластозами в Омской области // Клиническая лабораторная диагностика. 2002. № 12. С. 41-43.

5. Долгих Т.И., Черешнев В.А., Назарова О.Г. Распространенность и диагностика оппортунистических инфекций, вызванных цитомегаловирусом и парвовирусом В19 у больных с вторичными иммунодефицитами // Эпидемиология и инфекционные болезни. 2004. №4. С. 24-27.
6. Дроздов В.Н. Эволюция инфекционных болезней к исходу XX века // Инфекционные болезни человека: сб. науч. тр. Омск, 2001. С. 3-9.
7. Каражас Н.В., Рыбалкина Т.Н., Евсеева Л.Ф. Лабораторная диагностика цитомегаловирусной инфекции // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии. 2000. № 8. С. 15-16.
8. Каражас Н.В. Цитомегаловирусная инфекция – современная диагностика // Клиническая лабораторная диагностика. 2002. № 12. С. 16-17.
9. Кистенева Л.Б., Мартынова К.А., Хижнякова Т.М. Цитомегаловирусная инфекция у беременных. Диагностика, трактовка результатов обследования // Вопросы вирусологии. 2003. № 6. С. 4-6.
10. Корсакова И.И., Пашанина Т.П., Елизарова В.В. Основные параметры иммунного статуса у лиц с цитомегаловирусной инфекцией // Эпидемиология и инфекционные болезни. 2004. № 3. С. 32-34.
11. Коченгина С.А., Теплова С.Н., Русакова Н.Н. Лабораторная диагностика цитомегаловирусной инфекции у детей первых месяцев жизни // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии. 2000. № 2. С. 116-118;
12. Краснов В.В., Малышева Е.Б. Цитомегаловирусная инфекция. Нижний Новгород: Изд-во НГМА, 2004. 330 с.
13. Кузьмин В.Н. Диагностика, лечение и профилактика цитомегаловирусной инфекции у беременных // Лечащий врач. 2002. № 11. С. 22-25.
14. Мальцева Н.Н., Згурский А.А., Эбрамидзе Л.Н. Способ приготовления иммуносорбента для диагностики цитомегаловирусной инфекции / Патент на изобретение № 2028156. 15.02.1991.
15. Меджидова А.А. Сравнение эффективности лабораторных методов выявления цитомегаловируса в аутопсийном материале // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии. 2002. № 2. С. 63-68.
16. Меджидова А.А., Адуева С.М., Федорова Н.Е. Выявление маркеров вируса простого герпеса и цитомегалии у новорожденных и детей раннего возраста // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии. 2005. № 5. С. 74 - 76.
17. Никонов А.П., Асранкулова О.Р. Цитомегалия и беременность // Гинекология. 2007. № 1. С. 46-49.
18. Ожегов А.И., Мальцев С.В., Мякишева Л.С. Клинико-иммунологическая характеристика активной цитомегаловирусной инфекции и сочетания с другими инфекциями у детей первого года жизни // Педиатрия. 2001. № 2. С. 26-31.
19. Орджоникидзе Н.В., Тютина В.Н. Цитомегаловирусная инфекция и беременность // Акушерство и гинекология. 2002. № 3. С. 59-63.

20. Таболин В.А. Диагностика, клиника и лечение цитомегаловирусной инфекции у детей // Российский вестник перинатологии и педиатрии. 1994. № 3. С. 16-19.
21. Фазлеева А.К., Даминова С.И., Трофимов И.Ш. Современные аспекты диагностики и терапии врожденной цитомегаловирусной инфекции // Казанский медицинский журнал. Приложение. 2005. С. 8.
22. Чешик С.Г. Диагностика и лечение цитомегаловирусной инфекции у беременных женщин // Эпидемиология и инфекционные болезни. 2005. № 5. С. 27-33.
23. Шахильдян В.И. Лабораторная диагностика цитомегаловирусной инфекции у ВИЧ-инфицированных пациентов // Эпидемиология и инфекционные болезни. 2001. № 4. С. 36-40.
24. Шахильдян В.И., Шипулина О.Н., Косилин В.В. Значение лабораторных маркеров активной репликации цитомегаловируса у ВИЧ-инфицированных беременных женщин при оценке риска врожденной внутриутробной цитомегаловирусной инфекции // Эпидемиология и инфекционные болезни. 2004. № 4. С. 30-34.
25. Эбрамидзе Л.Н., Ведунова С.Л., Мальцева Н.Н. Иммуноферментная тест-система для выявления низкоavidных иммуноглобулинов G –антител к цитомегаловирусу человека («Цитомегаловирус-диагностикум») - перспективный подход к диагностике первичной герпетической инфекции // Вопросы вирусологии. 2004. № 2. С. 46-49.
26. Bissinger A.L., Singer C., Kaiserling E. Human cytomegalovirus as a direct pathogen correlation of multiorgan involvement and cell distribution with clinical findings in a case of congenital inclusion diseases // J. Med. Viral. 2002. № 67(2). P. 200- 206.
27. Eisen H.N., Siskin G. M. Variation in affinities of antibodies during the immune respons // Biochemisry. 1964. Vol. 3. P. 966- 1008.
28. Gerber S., Vial J., Hohfela H. Prenatal diagnosis of congenital cytomegalovirus-infection by detection of immunoglobulin M antibodies to the 70kd heat shoc protein in fetal serum // Am. J. Obstet. Gynecol. 2002. Vol. 187. № 4. P. 955- 959.
29. Jiang H., Wen L., Ling X. Diagnostic value of human cytomegalovirus late m RMA dertection inactive intrauterine infection // Clin. Med. J. 2002. Vo1. 115. №1. P. 1507-1509.
30. Lassaroto T., Gall C. Envaluation of the Abbott Ax SYM cytomegalovirus IgG assay in conjunction with other CMV JgM tests and CMV JgG- avidity assay // Clin. Diagn. Lab. Immunol. 2001. Vol. 1. P. 196- 199.
31. Lombardi G., Stronati V. Congenital cytomegalovirus infection // Minervi Pediat. 2005. №57. P. 213- 227.
32. Pustowoit В., Нerman F., Макарова Н.Е. Динамика иммунного ответа при первичной цитомегаловирусной инфекции и при реактивации у больных после аллотрансплантации органов // Вопросы вирусологии. 2001. № 2. С. 24-29.

33. Quamruddin A.O., Oppengeim B.A. Screening for cytomegalovirus in infection in allogenic bone marrow transplantation using a quantitative whole blood polymerase chain reaction method: analysis of potential factors for CMV infection // Bone Marrow Transplant. 2001. № 27. P. 301- 306.
34. Revello M.G., Gerna G. Diagnosis and management of the human CMV in the mother, fetus and newborn infant // Clin. Microbiol. Rev. 2002. Vol. 15. № 4. P. 680-705.
35. Tortorella D., Gewurz B.E., Furman M.H. Viral subversion of the immun-system // Ann. Rev. Immunol. 2000. Vol. 18. № 1. P. 861-926.

Сведения об авторах:

Смирнова Альбина Ивановна - доктор медицинских наук, профессор кафедры микробиологии с вирусологией и иммунологией Кировской ГМА.

Россихина Екатерина Владимировна - очный аспирант кафедры микробиологии с вирусологией и иммунологией Кировской ГМА, e-mail: rossikhina-ekaterina@mail.ru.

Колеватых Екатерина Петровна, кандидат медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой микробиологии с вирусологией и иммунологией Кировской ГМА, e-mail: hibica@rambler.ru.