

О возможностях лабораторной верификации цитомегаловирусной инфекции у детей

А.В. Пермякова, И.И. Львова, Н.С. Поспелова

ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера» Минздрава РФ, Пермь, Россия

On the possibilities of laboratory verification of cytomegalovirus infection in children

A.V. Permyakova, I.I. Lvova, N.S. Pospelova

E.A. Wagner Medical State University, Perm, Russia

В обзоре рассматриваются исследования, посвященные вопросам лабораторной диагностики приобретенной цитомегаловирусной инфекции у детей раннего возраста. Учитывая сложность диагностики заболевания по клиническим признакам, основными методами лабораторной диагностики являются твердофазный иммуноферментный анализ (ИФА) и полимеразная цепная реакция (ПЦР), позволяющая оценивать количество ДНК вируса (вирусную нагрузку), определять «отсекающие» (cut-off) значения.

Показано, что тяжелая форма цитомегаловирусной инфекции достоверно чаще развивается у лиц с высокой вирусной нагрузкой ДНК цитомегаловируса в крови. Представлены описания закономерностей вирусывыделения в слюне и моче серопозитивных детей: бимодальность зарегистрированных показателей вирусывыделения в первые два года жизни; прямая корреляционная связь с серопозитивностью и обратная связь с возрастом; длительность в течение нескольких месяцев; корреляция низкого индекса авидности с высокой вирусной нагрузкой в слюне и ранним возрастом; достоверно более высокие значения вирусной нагрузки у детей с врожденной формой инфекции. Представлены значения медиан вирусной нагрузки для различных биологических сред.

Ключевые слова: дети, цитомегаловирус, вирусывыделение, полимеразная цепная реакция, вирусная нагрузка.

Для цитирования: Пермякова А.В., Львова И.И., Поспелова Н.С. О возможностях лабораторной верификации цитомегаловирусной инфекции у детей. Рос вестн перинатол и педиатр 2017; 62:(6): 45–50. DOI: 10.21508/1027-4065-2017-62-6-45-50

The review considers research on issues of laboratory diagnosis of acquired cytomegalovirus (CMV) infection in early aged children. Because of the complexity of diagnosis of disease according to clinical signs, the main methods of laboratory diagnosis of CMV are enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) and polymerase chain reaction (PCR), which allows to estimate the amount of virus DNA (viral load), to determine “cut-off” values which makes monitoring of the infectious process accessible.

It is proved that severe form of cytomegalovirus infection is significantly more often developed in people with high viral load of CMV DNA in the blood. The descriptions of the regularities of virus excretion in the saliva and urine of seropositive children are presented: Age-related bimodality with indicators of virus excretion in the first two years of life; Direct correlation with seropositivity and, feedback, with age; Duration for several months; Correlation of low avidity index with high viral load in saliva and early age; Significantly higher viral load in children with congenital infection. Values of median viral load for various biological medium are presented.

Key words: children, cytomegalovirus, virus excretion, polymerase chain reaction, viral load.

For citation: Permyakova A.V., Lvova I.I., Pospelova N.S. On the possibilities of laboratory verification of cytomegalovirus infection in children. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2017; 62:(6): 45–50 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2017-62-6-45-50

Цитомегаловирусная инфекция вызывается условно-патогенным внутриклеточным β -герпесвирусом человека 5-го типа (HHV-5), является самой распространенной персистирующей инфекцией. Научный и практический интерес для современной педиатрии представляют нерешенные проблемы возрастной распространенности, клинических проявлений, особенностей диагностики и профилактики [1].

© Коллектив авторов, 2017

Адрес для корреспонденции: Пермякова Анна Владимировна — к.м.н., доцент кафедры детских инфекционных болезней Пермского государственного медицинского университета им. академика Е.А. Вагнера, ORCID: 0000-0001-5189-0347

Львова Ирина Иосифовна — д.м.н., проф., зав. кафедрой детских инфекционных болезней Пермского государственного медицинского университета им. академика Е.А. Вагнера, ORCID: 0000-0002-0599-7845

Поспелова Наталья Сергеевна — асс. кафедры детских инфекционных болезней Пермского государственного медицинского университета им. академика Е.А. Вагнера, ORCID: 0000-0003-0075-0226

614010 Пермь, ул. Соловьева, д. 9а

Основная цель настоящей статьи — обзор исследований, посвященных вопросам лабораторной диагностики цитомегаловирусной инфекции у детей. Отбор осуществлен поиском в Medline по ключевым словам «cytomegalovirus», «CMV», «virus shedding», «PCR», «epidemiology» и «prevalence». Из обзора исключены исследования врожденной инфекции, цитомегаловирусной инфекции у недоношенных детей и иммунокомпрометированных пациентов с ВИЧ-инфекцией.

Цитомегаловирусная инфекция бывает врожденная (внутриутробная) и приобретенная, которая возникает в результате антенатального или постнатального инфицирования ребенка и манифестирует после 3 нед жизни [2]. В англоязычной литературе приобретенная форма болезни называется по-разному — non-congenital [3], postnatal cytomegalovirus infection [4], perinatal CMV infection [5]. В МКБ-10 она классифицируется как инфекционный мононуклеоз (B27.1), пневмонит (B25.0), гепатит (B25.1), панкре-

атит (B25.2), а также другие цитомегаловирусные болезни (B25.8) и цитомегаловирусная болезнь неуточненная (B25.9).

По степени репликативной активности цитомегаловируса выделяют персистирующую, латентную и реактивированную инфекцию. Персистирующая форма характеризуется сочетанием специфических антител класса IgG, обозначающих предшествующий контакт с инфекционным агентом, отсутствием в крови специфических антител класса IgM, с наличием ДНК вируса в биологических жидкостях организма — вирусывыделении [6]. Персистенция протекает в двух стадиях: продуктивной репликации (имеется вирусывыделение и IgG) и латенции [7]. При латентной инфекции цитомегаловирус присутствует только в форме генома в недифференцированных клетках-моноцитах, эндотелиальных клетках сосудов микроциркуляторного русла, альвеолярных макрофагах, стромальных клетках костного мозга, при этом выявляется ограниченная экспрессия вирусных генов, репродукции инфекционного вируса не происходит.

Состояние латенции может сменяться периодом реактивации (экспрессии генома цитомегаловируса), который осуществляется при дифференцировке CD14 моноцитов в клетки макрофагального ряда, так как главный белок ранней немедленной фазы репликации (MIEP) активизируется лишь в зрелых клеточных линиях. В недифференцированных клетках он блокирован, создавая тем самым необходимый гомеостаз для существования вируса в латентном состоянии [8]. Единственным лабораторным указанием на латентную форму инфекции является обнаружение IgG антицитомегаловируса при отрицательных результатах исследования на другие маркеры цитомегаловирусной инфекции.

В настоящее время считается доказанным, что в первые месяцы жизни основным источником инфекции для новорожденного является мать, выделяющая вирус с мочой, слюной и грудным молоком [9]. Цитомегаловирус в грудном молоке имеют около 20% серопозитивных матерей и 30–60% их детей оказываются инфицированными [4]. Реактивация цитомегаловируса 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 [10]. Одновременно с молоком матери ребенок получает антицитомегаловирус-антитела, и таким образом происходит пассивная специфическая иммунизация новорожденного, препятствующая активной репликации вируса и способствующая развитию приобретенной бессимптомной формы заболевания [11].

Дети дошкольного возраста чаще заражаются цитомегаловирусной инфекцией 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 [12].

Распространенность цитомегаловирусной инфекции в большинстве исследований изучали по частоте обнаружения специфических антител IgG к вирусу как показателю инфицированности в популяции. Уровень серопозитивности населения к этой инфекции значительно варьирует даже в пределах одной страны в зависимости от этнических и социально-экономических факторов. Так, в Европе и США серопозитивны к цитомегаловирусной инфекции 40–60% взрослого населения, в развивающихся странах распространенность этой инфекции еще более высока — 80,0% детей и почти все взрослое население. Немецкие и американские ученые в серии работ, проведенных в последнее десятилетие при изучении распространенности серологических маркеров цитомегаловируса у детей, определили следующие возрастные тенденции: среди детей в возрасте 12 мес серопозитивность составила 12%, в возрасте 2 лет — 21%, в 5 лет — 31% [13, 14]. По данным отечественных авторов, в первые 5 лет жизни серологические маркеры цитомегаловирусной инфекции выявляются у 40–60% детей [15].

Многообразие симптоматики, обусловленное поражением различных органов, а также общность клинических проявлений цитомегаловирусной инфекции и других герпесвирусных инфекций не позволяют диагностировать заболевание только по клиническим признакам. Поэтому совершенно необходимой является лабораторная верификация и, что самое важное, верная клиническая интерпретация результатов. В настоящее время основными методами лабораторной диагностики цитомегаловирусной инфекции, отличающимися не только высокой чувствительностью и специфичностью, но также и быстротой получения результатов исследования и удобством использования, являются твердофазный иммуноферментный анализ (ИФА) и полимеразная цепная реакция (ПЦР).

Применение ИФА позволяет определять иммуноглобулины классов М и G к разным группам иммунных белков цитомегаловируса. 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 цитомегаловирусной инфекции позволяют дифференцировать первичную инфекцию от реинфекции (реактивации). Известно, что серологические методы не дают возможности прогнозировать исход заболевания. В первую очередь это связано с тем, что отсутствуют достоверные сведения о корреляции увеличения титра IgG и уровня активной

репликации вируса [16]. В работе S. Dollag и соавт. (2014) имеется указание на установленную корреляцию только между низким титром IgG и отсутствием детекции ДНК цитомегаловируса в биологических средах организма [17]. Кроме того, известна проблема невысокой специфичности тестирования IgM из-за возможных перекрестных реакций IgM к цитомегаловирусу с вирусом Эпштейна–Барр и ревматоидным фактором, наличия активной репликации других герпесвирусов, а также по причине низкого качества используемых тест-систем [18]. L. Zhidai и соавт. (2014) показали, что точность детекции результатов IgM может иметь и возрастные особенности, а именно при острой цитомегаловирусной пневмонии у детей первых месяцев жизни IgM-антитела определялись в 72% случаев, в то время как у более старших – только в 48% случаев [19].

Для более полной характеристики инфекционного процесса серологические методы обязательно должны быть дополнены обнаружением вирусной ДНК непосредственно в исследуемых образцах. Известно, что манифестное цитомегаловирусное заболевание всегда сопровождается выделением вируса в кровь [20]. M. Revello (2002) даны определения понятий, связанных с циркуляцией вируса в крови: *виремия* – присутствие вируса в культуре фибробластов эмбриона и диплоидных клеток человека, *антигенемия* – циркуляция структурного белка оболочки вируса (pp65) в лейкоцитах периферической крови, *ДНК-емия* – факт обнаружения ДНК цитомегаловируса в цельной крови (лейкоциты, плазма) количественным методом ПЦР. По данным того же автора, виремия позволяет диагностировать первичную инфекцию в 25% случаев, антигенемия – в 50%, и ДНК-емия (лейкоциты) – до 100% в течение первого месяца от начала инфекционного процесса [21]. В исследованиях отечественных ученых ДНК цитомегаловируса, свидетельствующая об активной стадии инфекции, верифицирована в крови у 10–17% детей, поступивших в инфекционный стационар в лихорадочный период острого заболевания [22]. После перенесенной первичной цитомегаловирусной инфекции ДНК цитомегаловируса в крови обнаруживают в среднем у 80% детей, с тенденцией к полному исчезновению в течение 12 мес после заболевания [23].

Наиболее подходящим методом для подтверждения активной цитомегаловирусной инфекции, обладающим высокой прогностической ценностью является ПЦР в реальном времени [24]. Этот метод позволяет не только с высокой точностью идентифицировать ДНК вируса, но и оценивать его количество (вирусную нагрузку), а также определять «отсекающие» (cut-off) значения [15].

Имеется значительная проблема стандартизации ПЦР-исследований вследствие известной разницы методов экстракции нуклеиновых кислот, амплификации и детекции результатов анализа, поэтому

сопоставление результатов, полученных в разных лабораториях, может быть некорректным [24]. Проведенное в США, Канаде и Европе многоцентровое исследование показало выраженную изменчивость значений вирусной нагрузки для отдельных образцов в различных лабораториях: показатели колебались от $2,0 \log_{10}$ копий/мл до $4,3 \log_{10}$ копий/мл [25]. В 2010 г. Национальный институт биологических стандартов и средств управления (Великобритания) предложил первый международный стандарт ВОЗ, предназначенный для валидации количественного определения ДНК цитомегаловируса на основе ПЦР в МЕ/мл в клинико-диагностических и производственных лабораториях [26].

Таким образом, на сегодняшний день лаборатории могут представлять результаты ПЦР-исследований, определяющих вирусную нагрузку в биологическом образце двумя различными способами: в виде числа копий ДНК цитомегаловируса в миллилитре (N копий/мл, где N – число копий вируса) или в виде международных единиц (N МЕ/мл). Для удобства оценки значений вирусной нагрузки интегральная шкала количественной оценки ПЦР (N копий/мл) может заменяться на логарифмическую (N lg копий/мл), что принципиально позволяет ранжировать вирусную нагрузку по степеням [27].

В клинической практике приоритетное значение имеет определение вирусной нагрузки в крови больного (лейкоциты, плазма). Возможная зависимость между цитомегаловирус-ассоциированным заболеванием и вирусной нагрузкой описана еще в 1975 г. в работах S. Stagno и соавт., использовавших культуру клеток [28]. Эти данные были впоследствии подтверждены S. Walter и соавт. в 2007 г. с использованием ПЦР высушенных образцов крови [29]. В последующих работах различных авторов было убедительно показано, что клинически выраженная цитомегаловирусная инфекция достоверно чаще развивается у лиц с высокой вирусной нагрузкой нежели у пациентов со средним, низким или минимальным уровнем ДНК цитомегаловируса в крови.

Исследований, посвященных определению вирусной нагрузки в крови у детей с приобретенными формами цитомегаловирусной инфекции, немного. Известно, что манифестная инфекция всегда сопровождается высокой концентрацией вируса в крови (более 2 lg ДНК цитомегаловируса в 10^5 лейкоцитах) [30]. В работе Р.Р. Климовой и соавт. (2013) приводятся результаты определения ДНК цитомегаловируса в крови часто болеющих детей (средний возраст $1,7 \pm 1,1$ года), поступивших в острый период лихорадочного заболевания в инфекционную больницу. Среднее значение вирусной нагрузки составило $3,9 \log_{10}$ копий/мл. Авторы данного исследования отмечают возможную корреляцию величин вирусной нагрузки с тяжестью заболевания и предлагают проведение контроля в динамике [22]. В работе Э.А. Майлян

и соавт. (2014) указывается на обнаружение в лейкоцитах крови ДНК цитомегаловируса у 13,8% клинически здоровых детей в возрасте до 3 лет [31].

Помимо крови, цитомегаловирус может быть обнаружен и в других биологических жидкостях организма — слюне, моче, грудном молоке и т.п., что вызывает особый интерес исследователей в последние годы. Например, широко изучается возможность использования различных биологических сред для ПЦР-скрининга новорожденных с целью диагностики врожденных форм цитомегаловирусной инфекции [32, 33]. Обнаружение в образцах слюны и мочи у детей первых дней жизни ДНК цитомегаловируса, даже без учета его количества, может свидетельствовать о цитомегаловирусном заболевании. Однако у детей старше 1 мес жизни одного качественного обнаружения ДНК вируса в слюне и моче для определения цитомегаловирусного статуса совершенно недостаточно, так как известно, что частота вирусывыделения в слюне и моче у клинически здоровых лиц составляет от 10 до 50% в зависимости от возраста. Этот вопрос продолжает оставаться недостаточно изученным, хотя можно выделить некоторые общие тенденции вирусывыделения в слюне и моче, причем как у больных, так и у детей без клинических проявлений цитомегаловирусной инфекции. А именно, имеются указания на прямую корреляционную связь вирусывыделения с серопозитивностью и обратную связь — с возрастом [32]. Корреляция с возрастом особенно выражена для слюны: например, дети в возрасте 12 мес имеют средний уровень вирусной нагрузки в слюне примерно в 300 раз выше, чем дети в возрасте 36 мес [6].

В обзоре М. Cannon и соавт. (2011) объединены результаты исследований, посвященных изучению детекции цитомегаловируса в различных биологических образцах и опубликованных с 1965 по 2009 г. [6]. Из обзора исключены случаи инфекции у иммунокомпрометированных пациентов, осуществлена попытка систематизации результатов исследований по таким категориям, как возраст, длительность наблюдения, социальный статус обследуемых, методы лабораторной диагностики. Вирус обнаруживали при помощи культуры клеток или ПЦР в слюне и моче у цитомегаловируссеропозитивных детей различного возраста. Установлена динамика показателей вирусывыделения для слюны и мочи: количество положительных образцов на первом месяце жизни минимально (4–6%), увеличивается к 6 мес до 44–56%, затем снижается до 22% к 12-месячному возрасту, далее опять определяется увеличение до 40–60% в возрасте 2 лет с тенденцией к плавному последующему снижению с течением времени (5–10% в возрасте 5 лет и старше). Первый пик вирусывыделения связан, скорее всего, с первичным инфицированием, тогда как второй — демонстрирует состояние реинфекции [34]. Продолжительность детекции вируса в слюне

и моче может исчисляться десятками месяцев, а также, возможно, может быть прерывистой. Причем количество цитомегаловируса в слюне или моче является самым высоким в течение первых 3 мес выведения.

Результаты исследований, посвященных сопоставлению частот обнаружения ДНК вируса в слюне и моче, малочисленны и противоречивы. Бесспорен лишь факт максимального выделения вируса в обеих средах на первом году жизни. В исследовании Э. Майлян и соавт. (2013) методом ПЦР оценивалось вирусывыделение у здоровых детей (более 600) разного возраста: в первый месяц жизни в слюне вирус выделялся у 17% детей, в моче — у 15%, в возрасте 1 год — по 20% в каждой из сред, снижаясь к 3 годам до 16 и 13% соответственно [31]. По данным А.В. Бабаченко и соавт. (2012), у часто болеющих цитомегаловирусопозитивных детей первого года жизни ДНК вируса выявляется в моче с высокой частотой (83%), у детей старше года соответствующий показатель составляет 19% [15].

При изучении количественных значений вирусной нагрузки в слюне и моче также определены некоторые закономерности. Установлено, что низкий индекс авидности коррелирует с повышением вирусной нагрузки в слюне и ранним возрастом, что согласуется с предположением о большей вероятности первичной цитомегаловирусной инфекции у детей младшего возраста [34]. В исследовании J. Nijman и соавт. (2012) у детей с врожденными формами цитомегаловирусной инфекции значения вирусной нагрузки в моче были достоверно выше, чем у детей с приобретенными формами (7,9 lg против 5,0 lg копий/мл) [35].

В ряде исследований установлены медианы значений вирусной нагрузки у детей в возрасте 3–4 лет для различных биологических сред. Так, по данным S. Dollard и соавт. (2014), у детей без цитомегаловирусного заболевания значения вирусной нагрузки в слюне 3,6 lg копий/мл, в моче — 3,5 lg копий/мл [17]; по результатам М. Cannon и соавт. (2014), 4,9 lg и 4,5 lg копий/мл соответственно [6]. По данным Р.Р. Климовой и соавт. (2014), у часто болеющих детей в острый период лихорадочного заболевания в 42% случаев в слюне определяется ДНК цитомегаловируса со средним значением вирусной нагрузки 6,3 lg копий/мл [22].

Особый интерес вызывает вычисление отсекающего («cut-off») значения вирусной нагрузки, т.е. того значения, после которого вероятность заболевания становится практически значимой. В доступной литературе «cut-off» при цитомегаловирусной инфекции широко обсуждается в основном в трансплантологии. В работе R. Peres и соавт. (2010) продемонстрирован алгоритм подбора значений «cut-off» вирусной нагрузки в лейкоцитах крови для прогнозирования цитомегаловирусного заболевания. Показано, что с ростом значений вирусной нагрузки происходит

повышение специфичности и значительное снижение чувствительности теста [36], В исследовании С. Martin-Gandul и соавт. (2013) установлена «cut-off» ДНК цитомегаловируса в цельной крови для начала превентивной терапии, соответствующая 3,4 Ig копий/мл [37]. Однако следует заметить, что имеются многочисленные публикации, в которых приводятся другие значения «cut-off». Очевидно, что «cut-off» значения вирусной нагрузки могут быть разными для различных биологических сред, иметь возрастные особенности, а также зависеть от набора праймеров в конкретной лаборатории.

Таким образом, учитывая все вышеизложенное, становится понятным, что для применения результатов ПЦР-диагностики цитомегаловирусной инфекции у детей особенно важна клиническая интерпретация значений вирусной нагрузки.

В заключение следует подчеркнуть особую клиническую важность данных лабораторной диагностики, которая, по сути, может быть доклинической, открывая перспективы для прогноза заболевания, вызванного персистирующей инфекцией, многие аспекты которой по-прежнему недостаточно изучены [1].

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Царегородцев А.Д., Ружицкая Е.А., Кистенева Л.Б. Персистирующие инфекции в педиатрии: современный взгляд на проблему. Рос вестн перинатол и педиатр 2017; 62 (1): 5–9. DOI: 10.21508/1027-4065-2017-62-1-5-9 [Tsaregorodtsev A.D., Ruzhickaja E.A., Kisteneva L.B. Persistent infections in pediatrics: a modern view of the problem. Ros vestr perinatol i pediat 2017; 62 (1): 5–9. DOI: 10.21508/1027-4065-2017-62-1-5-9 (in Russ)]
2. Cannon M.J., Griffiths P.D., Aston V., Rawlinson W.D. Universal newborn screening for congenital CMV infection: what is the evidence of potential benefit? Rev Med Virol 2014; 24: 291–307. DOI: 10.1002/rmv.1790
3. Nijman J., van Loon A.M., de Vries L.S., Koopman-Esseboom C., Groenendaal F., Uiterwaal C.S. et al. Urine viral load and correlation with disease severity in infants with congenital or postnatal cytomegalovirus infection. J Clin Virol 2012; 54 (2): 121–124. DOI: 10.1016/j.jcv.2012.02.017
4. Hamprecht K., Goelz R. Postnatal Cytomegalovirus Infection Through Human Milk in Preterm Infants: Transmission, Clinical Presentation, and Prevention. Clin Perinatol 2016; 44 (1): 121–130. DOI:10.1016/j.clp.2016.11.012
5. Ross S.A., Novak Z., Pati S., Boppana S.B. Overview of the diagnosis of cytomegalovirus infection. Infect Disord Drug Targets 2011; 11 (5): 466–474. DOI: 10.2174/187152611797636703
6. Cannon M.J., Hyde T.B., Schmid D.S. Review of cytomegalovirus shedding in bodily fluids and relevance to congenital cytomegalovirus infection. Review sin Medical Virology 2011; 21 (4): 240–255. DOI: 10.1002/rmv695
7. Руководство по вирусологии: Вирусы и вирусные инфекции человека и животных. Под ред. Львова Д.К. М, 2013; 1200. [A guide to virology: viruses and viral infections of humans and animals. D.K. L'vov (ed.). Moscow, 2013; 1200. (in Russ)]
8. Poole E., Wills M., Sinclair J. Human cytomegalovirus latency: targeting differences in the latently infected cell with a view to clearing latent infection. New J Sci 2014; 2014: 10. DOI: 10.1038/cmi.2014.75.
9. Haller O., Weber F. Pathogenic viruses: smart manipulators of the interferon system. Curr Top Microbiol Immunol 2007; 316: 315–334. DOI: 10.1007/978-3-540-71329-6.15
10. Soderberg-Naucler C. Indirect Effects of Cytomegalovirus. Eur Haematol 2008; 2 (1): 64–66. DOI:10.17925/EON.2008.02.1.64
11. Кочкина С.С., Ситникова Е.П. Цитомегаловирусная инфекция у детей. Детские инфекции 2016; 15 (1): 39–44. DOI:10.22627/2072-8107-2016-15-1-39-44. [Kochkina S.S., Sitnikova E.P. Cytomegalovirus Infection in Children. Detskie infekcii 2016; 15 (1): 39–44. DOI:10.22627/2072-8107-2016-15-1-39-44 (in Russ)]
12. Marshall B.C., Adler S.P. The frequency of pregnancy and exposure to cytomegalovirus infections among women with a young child in day care. Am J Obstet Gynecol 2009; 200: 163.e1–5e. DOI: 10.1016/j.ajog.2008.08.037
13. Мангушева Я.Р., Хаертынова И.М., Мальцева Л.И. Цитомегаловирусная инфекция у детей. Практическая медицина 2014; 7 (83): 11–16. [Mangusheva Ja.R., Haertynova I.M., Mal'ceva L.I. Cytomegalovirus infection in children. Prakticheskaja medicina 2014; 7 (83): 11–16. (in Russ)]
14. Lanzieri T.M., Kruszon-Moran D., Amin M.M., Bialek S.R., Cannon M.J., Carroll M.D. et al. Seroprevalence of cytomegalovirus among children 1 to 5 years of age in the United States from the National Health and Nutrition Examination Survey of 2011 to 2012. Clin Vaccine Immunol 2015; 22: 245–247. DOI: 10.1128/CVI.00697-14
15. Бабаченко А.В., Мельник О.В., Левина А.С. Цитомегаловирусная инфекция у часто болеющих детей. Лечение и профилактика 2012; 3 (4): 19–24. [Babachenko A.V., Mel'nik O.V., Levina A.S. Cytomegalovirus infection in frequently ill children. Lechenie i profilaktika 2012; 3 (4): 19–24. (in Russ)]
16. Алексеева М.Л., Екимов А.Н., Екимова В.Е., Иванец Т.Ю., Колодько В.Г. Подходы к диагностике цитомегаловирусной инфекции в акушерстве и неонатологии. Пробл репродукции 2010; 5: 52–56. [Alekseeva M.L., Ekimov A.N., Ekimova V.E., Ivanec T.Yu., Kolod'ko V.G. Approaches V.G. to the diagnosis of cytomegalovirus infection in obstetrics and neonatology. Probl reprodukcii 2010; 5: 52–56. (in Russ)]
17. Dollard S. C., Keyserling H., Radford K., Amin M. M., Stowell J., Winter J. et al. Cytomegalovirus viral and antibody correlates in young children. BMC Research Notes 2014; 7: 776. DOI: 10.1186/1756-0500-7-776
18. Leruez-Ville M., Ville Y. Fetal cytomegalovirus infection. Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology 2017; 38: 97–107. DOI: 10.1016/j.bpobgyn.2016.10.005
19. Zhidai L., Zhang P., Tang S., He X., Zhang R., Wang X. et al. Urine real-time polymerase chain reaction detection for children virus pneumonia with acute human cytomegalovirus infection. BMC Infect Dis 2014; 14: 245–254. DOI: 10.1186/1471-2334-14-245
20. Cannon M.J., Stowell J.D., Clark R., Dollard P.R., Johnson D., Mask K. et al. Repeated measures study of weekly and daily cytomegalovirus shedding patterns in saliva and urine of healthy cytomegalovirus-seropositive children. BMC Infect Dis 2014; 14: 569. DOI: 10.1186/s12879-014-0569-1
21. Revello M.G. Diagnosis and Management of Human Cytomegalovirus Infection in the Mother, Fetus, and Newborn Infant. Clin Microbiol Rev 2002; 15 (4): 680–715
22. Климова, Р.Р., Кистенева Л.Б., Малиновская В.В., Околышева Н.В., Чичев Е.В., Тюленев Ю.А. и др. Частота обнаружения маркеров герпесвирусных инфекций у часто

- болеющих детей с острой респираторной инфекцией. Педиатрия. Журнал имени Сперанского Г.Н. 2014; 93 (1): 44–49. [Klimova R.R., Kisteneva L.B., Malinovskaja V.V., Okolysheva N.V., Chichev E.V., Tjulenev Yu.A. The frequency of detection of markers of herpesvirus infections in children with acute respiratory infection. *Pediatrics* 2014; 93 (1): 44–49. (in Russ)]
23. Cannon M.J., Hyde T.B., Schmid D.S. Review of cytomegalovirus shedding in bodily fluids and relevance to congenital cytomegalovirus infection. *Review in Medical Virology* 2011; 21 (4): 240–255. DOI: 10.1002/rmv695
 24. Сильвейстрова О.Ю., Домонова Э.А., Шипулина О.Ю. Валидация набора реагентов для количественного определения ДНК цитомегаловируса человека в биологическом материале методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени. *Клин лаб диагностика* 2014; 4: 46–49. [Sil'vejstrov O.Yu., Domonova Je.A., Shipulina O.Yu. Validation of a reagent kit for the quantitative determination of human cytomegalovirus DNA in a biological material by polymerase chain reaction in real time. *Klin lab diagnostika* 2014; 4: 46–49. (in Russ)]
 25. Kraft C.S., Armstrong W.S., Caliendo A.M. Interpreting quantitative cytomegalovirus DNA testing: understanding the laboratory perspective. *Clin Infect Dis* 2012; 54 (12): 1793–1797. DOI: 10.1093 / cid / cis212
 26. Fryer J.F., Heath A.B., Anderson R., Minor P.D. and the Collaborative Study Group. Collaborative study to evaluate the proposed 1st WHO International Standard for human cytomegalovirus (HCMV) for nucleic acid amplification (NAT)-based assays. WHO ECBS Report 2010; WHO /BS /10.2138: 40. <http://www.who.int/iris/handle/10665/70521>
 27. Леготина Н.С., Львова И.И., Дерюшева А.В. Способ оценки эффективности терапии хронической цитомегаловирусной инфекции у детей. Российская Федерация, патент № 2566074. 20.10.2015. [Legotina N.S., L'vova I.I., Derjushcheva A.V. Method of estimating efficiency of therapy of chronic cytomegaloviral infection in children. Russian Federation, patent № 2566074. 20.10.2015. (in Russ)]
 28. Stagno S., Reynolds D.W., Tsiantos A., Fuccillo D.A., Long W., Alford C.A. Comparative serial virologic and serologic studies of symptomatic and subclinical congenitally and natively acquired cytomegalovirus infections. *J Infect Dis* 1975; 132: 568–577
 29. Walter S., Atkinson C., Sharland M., Rice P., Raglan E., Emery V.C. et al. Congenital cytomegalovirus: association between dried blood spot viral load and hearing loss. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2008; 93: 280–285. DOI: 1.1136 / adc.2007.119230
 30. Шахгильдян В.И. Клиническое значение, подходы к диагностике и лечению активной цитомегаловирусной инфекции у беременных и новорожденных. *Медицинский совет* 2016; 12: 68–78. [Shahgil'djan V.I. Clinical significance, approaches to diagnosis and treatment of active cytomegalovirus infection in pregnant and newborns. *Medicinskij sovet* 2016; 12: 68–78. (in Russ)]
 31. Майлян Э.А., Майлян Д.Э. Частота регистрации маркеров цитомегаловирусной инфекции по данным иммуноферментного анализа у жителей Донецкого региона. *Медико-социальные проблемы семьи* 2013; 2: 123–127. [Majljan Je.A., Majljan D.Je. The frequency of registration of markers of cytomegalovirus infection according to the data of enzyme immunoassay among residents of the Donetsk region. *Mediko-social'nye problemy sem'i* 2013; 2: 123–127. (in Russ)]
 32. Waters A., Jennings K., Fitzpatrick E., Coughlan S., Molloy E.J., De Gascun C.F. et al. Incidence of congenital cytomegalovirus infection in Ireland: implications for screening and diagnosis. *J Clin Virol* 2014; 59: 156–160. DOI: 10.1016 / j.jcv.2013.12.007
 33. Luck S.E., Emery V.C., Atkinson C., Sharland M., Griffiths P.D. Compartmentalized dynamics of cytomegalovirus replication in treated congenital infection. *J Clin Virol* 2016; 82: 152–158. DOI: 10.1016/j.jcv.2016.07.018
 34. Grosjeana J., Trapezd L., Hantz S., Mengelle C., Virey B., Undreiner F. et al. Human cytomegalovirus quantification in toddlers saliva from daycare centers and emergency unit: a feasibility study. *J Clin Virol* 2014; 61 (3): 371–377. DOI: 10.1016 / j.jcv.2014.07.020
 35. Nijman J., van Loon A.M., de Vries L.S., Koopman-Esseboom C., Groenendaal F., Uiterwaal C.S. Urine viral load and correlation with disease severity in infants with congenital or postnatal cytomegalovirus infection. *J Clin Virol* 2012; 54 (2): 121–124. DOI: 10.1016 / j.jcv.2012.02.017
 36. Peres R.M., Costa C.R., Andrade P.D., Bonon S.H., Albuquerque D.M., de Oliveira C. et al. Surveillance of active human cytomegalovirus infection in hematopoietic stem cell transplantation (HLA sibling identical donor): search for optimal cutoff value by real-time PCR. *BMC Infect Dis* 2010; 10: 147. DOI: 10.1186 / 1471-2334-10-147
 37. Martin-Gandul C., Perez-Romero P., Sanchez M., Bernal G., Suárez G., Sobrino M. et al. Determination, validation and standardization of a CMV DNA cut-off value in plasma for preemptive treatment of CMV infection in solid organ transplant recipients at lower risk for CMV infection. *J Clin Virol* 2013; 56 (1): 13–18. DOI: 10.1016 / j.jcv.2012.09.017

Поступила 05.09.17

Received on 2017.09.05

Конфликт интересов:

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, финансовой или какой-либо иной поддержки, о которых необходимо сообщить.

Conflict of interest:

The authors of this article confirmed the absence conflict of interests, financial or any other support which should be reported.