

УДК 616.98:578.828.6]-078(477.62)

МАЙЛЯН Э.А., МАЙЛЯН Д.Э.

Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького

ЧАСТОТА РЕГИСТРАЦИИ МАРКЕРОВ ЦИТОМЕГАЛОВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ ПО ДАННЫМ ИММУНОФЕРМЕНТНОГО АНАЛИЗА У ЖИТЕЛЕЙ ДОНЕЦКОГО РЕГИОНА

Резюме. Введение. Цитомегаловирусная инфекция (ЦМВИ) — повсеместно распространенное инфекционное заболевание. Одним из важных для практического здравоохранения методов диагностики ЦМВИ является иммуноферментный анализ, который позволяет выявлять различные виды антител к вирусу. Целью работы явилось изучение частоты регистрации антительных маркеров ЦМВИ среди населения Донецкой области.

Материалы и методы. При выполнении работы было проведено комплексное обследование 1761 жителя Донецкой области различных возрастных групп. В сыворотке крови при помощи иммуноферментного анализа определяли специфические к ЦМВ антитела классов G, A и M, а также avidность IgG-антител.

Результаты и обсуждение. Специфические антитела класса IgG к цитомегаловирусу встречаются у 60,5 % жителей Донбасса. Следует отметить, что частота выявления данного маркера зависит от возраста. Так, установлен неуклонный рост ($P < 0,001$) частоты выявления IgG-антител к ЦМВ от группы детей в возрасте 1–12 мес. (33,9 %) до взрослых старше 40 лет (81,0 %). Кроме того, положительный тест на анти-IgG-ЦМВ среди сельского населения регистрируется значительно реже (57,3 % случаев), чем у жителей городов Донецкой области (в 62,5 %; $P = 0,039$).

Важно отметить, что 9,0 % из обследованных жителей Донбасса имеют положительный тест хотя бы на один из маркеров активности инфекционного процесса: антитела к ЦМВ класса IgM, IgA и/или низкоавидные IgG-антитела. Причем большинство положительных тестов ($P < 0,05$) на анти-IgM (97,3 %), анти-IgA (80,7 %) и низкоавидные IgG-антитела (75,4 %) приходится на детей в возрасте до 3 лет. У данных детей, имеющих маркеры активности ЦМВИ, в 57,9 % случаев выявлена субфебрильная температура, в 36,8 % — анемия, в 47,4 % — повышение уровня аланинтрансаминазы.

Выводы и практические рекомендации. Полученные данные необходимо учитывать при назначении исследований и для проведения объективной интерпретации получаемых результатов у каждого конкретного пациента, в том числе у лиц различных возрастных групп.

Ключевые слова: цитомегаловирус, антитела, распространенность.

Введение

Цитомегаловирусная инфекция относится к категории наиболее распространенных инфекционных заболеваний. Несмотря на то, что в большинстве случаев данное заболевание регистрируется в латентной форме, тем не менее, сегодня цитомегаловирусная инфекция — серьезная проблема, которая стоит перед отечественным и зарубежным здравоохранением. Высокая актуальность цитомегаловирусной инфекции обусловлена тем, что данный вирус способен длительно или в течение всей жизни персистировать в организме человека, периодически активизируясь, вызывать хроническую патологию, снижать иммунный статус, осуществлять тератогенное действие, следствием чего являются эмбрио- и фетопатии, индуцировать опухоли, активировать герпесвирусные, некоторые другие сопут-

ствующие инфекции и т.д. Высокая социальная и медицинская значимость цитомегаловирусной инфекции требует всестороннего ее изучения, переосмысления и более пристального, более серьезного отношения к данному заболеванию. В настоящее время достаточно широко используется современный метод диагностики цитомегаловирусной инфекции — иммуноферментный анализ. Данный метод позволяет путем выявления специфических к вирусу антител различных классов, их avidности определять истинную распространенность вируса в популяции, устанавливая диагноз у пациента с подозрением на заболевание, расшифровывать ста-

© Майлян Э.А., Майлян Д.Э., 2013

© «Медико-социальные проблемы семьи», 2013

© Заславский А.Ю., 2013

дию инфекционного процесса [2–8]. Вместе с тем информация о комплексной оценке частоты выявления тех или иных антительных маркеров среди здоровых жителей Украины или отдельных ее регионов либо отсутствует либо существенно ограничена.

Целью работы явилось изучение распространенности цитомегаловируса среди населения Донецкой области и установление частоты регистрации антительных маркеров цитомегаловирусной инфекции в различных возрастных группах.

Материалы и методы. При проведении работы было выполнено комплексное обследование 1761 клинически здорового жителя Донецкой области. Все обследованные были разделены на 9 возрастных групп. Среди 1055 детей были выделены группы лиц в возрасте до 1 мес. (новорожденные), 1–12 мес. (грудного возраста), 1–3 лет (младший дошкольный возраст), 4–7 лет (старший дошкольный возраст), 8–14 лет (школьный возраст), 15–18 лет (подростковый возраст). 244 взрослых жителя Донбасса были в возрасте 19–30 лет. В возрасте 31–40 лет и более 40 лет были обследованы 251 и 211 лиц соответственно. В сыворотке крови обследованных определяли специфические к цитомегаловирусу (ЦМВ) антитела классов G, A и M, а также авидность IgG-антител. Для этого использовались соответствующие иммуноферментные тест-системы производства «Вектор-Бест» (Новосибирск, РФ). Часть обследованных из группы лиц с положительными тестами на антитела к цитомегаловирусу класса IgM и/или IgA, а также имеющих низкоавидные IgG-антитела была осмотрена клинически и обследована лабораторно с использованием общеклинических лабораторных тестов.

Статистическая обработка полученного материала осуществлялась при помощи программы MedStat (Украина, Донецк). Для оценки различий в частоте регистрации маркера цитомегаловирусной инфекции в зависимости от возраста использовался метод множественных сравнений (критерий χ^2). При наличии статистически значимого различия парные сравнения долей в группах проводились с помощью процедуры Мараскуило — Ляха — Гурьянова [1].

Результаты и обсуждение

Полученные результаты свидетельствуют о широкой распространенности цитомегаловирусной инфекции как среди детского, так и взрослого населения Донецкой области. Позитивный тест на наличие специфических к вирусу антител класса IgG, которые, как правило, свидетельствуют об инфицированности, был определен у 60,5 % обследованных. Вместе с тем следует обратить внимание на изменения частоты выявления данного маркера в зависимости от возраста (рис. 1). У детей до 1 мес. антитела анти-IgG-ЦМВ определялись в 61,0 % случаев. В возрастных группах 1–12 мес. и 1–3 года частота выявления данных антител была существенно ниже

и составляла 33,9 и 39,7 % ($P < 0,001$ и $P = 0,025$ соответственно). Резкое снижение количества детей, обладающих IgG антителами к ЦМВ после месячного возраста, объясняется тем, что определенная часть новорожденных, по крайней мере в первые месяцы жизни, является носителем только лишь материнских IgG-антител. С возрастом данные антитела элиминируются из организма, вследствие чего сыворотка крови становится серонегативной. Начиная с 1–3 лет по данным теста на специфические к цитомегаловирусу антитела класса G можно уже судить об истинной инфицированности обследованных лиц.

В последующем с увеличением возраста отмечается неуклонный рост количества инфицированных цитомегаловирусом (рис. 1). Удельный вес лиц, обладающих IgG-антителами, статистически достоверно возрастает ($P < 0,05$) от группы детей в 1–12 мес. (33,9 %) до контингента лиц 8–14 лет (58,2 %) и более старших возрастных групп (62,0 % и более). Самый высокий показатель инфицированности цитомегаловирусом был зарегистрирован в возрастной группе старше 40 лет: антитела класса IgG к ЦМВ имели 81,0 % обследованных. Данный процент значительно превышал аналогичный показатель среди лиц в возрасте до 1 мес. (61,0 %; $P = 0,009$), 1–12 мес. (33,9 %; $P < 0,001$), 1–3 года (39,7 %; $P < 0,001$), 4–7 (51,6 %; $P < 0,001$) и 8–14 лет (58,2 %; $P = 0,011$).

Наряду с вышеизложенным была проведена оценка влияния места проживания жителей Донбасса на частоту выявления антител класса G к антигенам ЦМВ. Из 1761 обследованных 618 лиц были отнесены к сельскому населению, а 1143 проживали в городах Донецкой области. Среди сельского населения положительный тест на анти-IgG-ЦМВ был зарегистрирован в 354 случаях (57,3 %). Среди городского же населения вышеуказанный маркер определялся значительно чаще — в 62,5 % случаев ($P = 0,039$).

Если положительный ответ на наличие специфических к цитомегаловирусу антител класса IgG служит признаком инфицированности (исключение составляют новорожденные и дети грудного возраста с материнскими антителами), то позитивный тест на низкоавидные антитела, а также на антитела класса IgM или IgA уже свидетельствует об активном инфекционном процессе. Следует отметить, что положительные тесты на IgM-, IgA-антитела и низкоавидные антитела класса G в сыворотке крови регистрировались значительно реже, чем выявлялись антитела класса IgG. Это было подтверждено статистически ($P < 0,001$) как при анализе общей группы обследованных, так и во всех без исключения возрастных группах (табл. 1). Необходимо указать, что большая часть положительных тестов на низкоавидные антитела и антитела класса IgM и IgA пришлась на ранние возрастные группы (табл. 1, рис. 2). Так, из 37 позитивных тестов на наличие IgM-антител 36 (97,3 %)

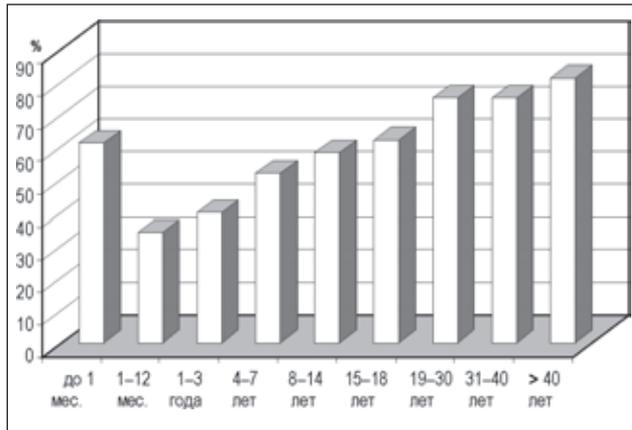


Рисунок 1. Показатели удельного веса обладателей позитивных тестов на анти-IgG-ЦМВ среди различных возрастных групп населения Донецкой области

Примечание: по оси Z (ось значений) – процент положительных тестов на анти-ЦМВ-IgG; по оси X (ось категорий) – возрастные группы обследованных.

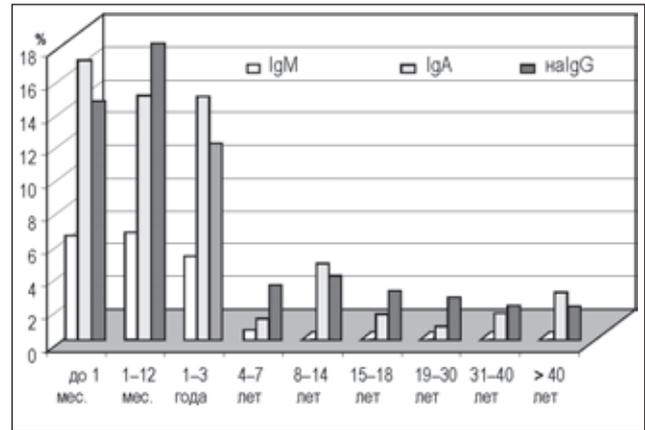


Рисунок 2. Частота выявления (%) специфических к цитомегаловирусу антител класса IgM и IgA, а также низкоavidных антител класса IgG в различных возрастных группах жителей Донбасса

Примечания: naive IgG – низкоavidные антитела класса IgG; по оси Z (ось значений) – процент положительных тестов на анти-ЦМВ-IgM, анти-ЦМВ-IgA и низкоavidные антитела класса IgG; по оси X (ось категорий) – группы лиц различного возраста.

Таблица 1. Частота регистрации антительных маркеров активной цитомегаловирусной инфекции у здоровых лиц в зависимости от возраста

Возраст	№ группы	Обследовано лиц	Из них имеют маркеры ЦМВ-инфекции:					
			IgM		IgA		Низкоavidные IgG	
			Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
До 1 мес.	1	218	13	6,0	35	16,1	29	13,3
1–12 мес.	2	227	14	6,2	32	14,1	39	17,2
1–3 года	3	184	9	4,9	26	14,1	21	11,4
4–7 лет	4	155	1	0,6	2	1,3	5	3,2
8–14 лет	5	134	0	0,0	6	4,5	5	3,7
15–18 лет	6	137	0	0,0	2	1,5	4	2,9
19–30 лет	7	244	0	0,0	2	0,8	6	2,5
31–40 лет	8	251	0	0,0	4	1,6	5	2,0
Более 40 лет	9	211	0	0,0	6	2,8	4	1,9
P между группами:	1 и 4		–		< 0,001		–	
	1 и 6		–		0,001		–	
	1 и 7		0,023		< 0,001		0,012	
	1 и 8		0,020		< 0,001		0,004	
	1 и 9		0,042		< 0,001		0,018	
	2 и 4		–		0,002		0,009	
	2 и 5		–		–		0,037	
	2 и 6		–		0,008		0,012	
	2 и 7		0,015		< 0,001		< 0,001	
	2 и 8		0,013		< 0,001		< 0,001	
	2 и 9		0,029		0,021		< 0,001	
	3 и 4		–		0,018		–	
	3 и 6		–		0,042		–	
	3 и 7		–		< 0,001		–	
3 и 8		–		0,005		0,048		
3 и 9		–		–		0,042		

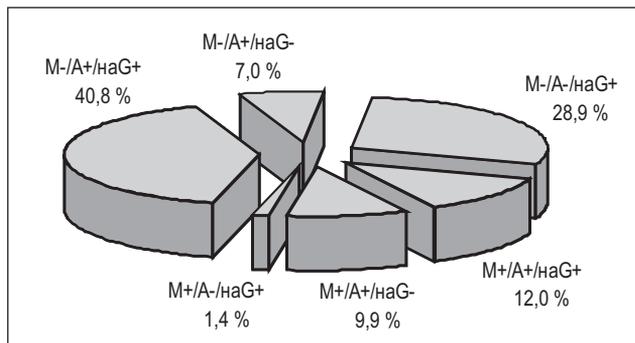


Рисунок 3. Структура полученных результатов у 148 жителей Донбасса, позитивных на антитела класса G к цитомегаловирусу и имеющих положительный ответ хотя бы на один из маркеров активности инфекционного процесса: IgM-, IgA- или низкоавидные IgG-антитела к вирусу (n = 148)
Примечания: M+ и M-, A+ и A-, naG+ и naG- — положительные и отрицательные результаты тестирования на антитела к цитомегаловирусу классов IgM (M), IgA (A), низкоавидные IgG-антитела (naIgG) соответственно.

были зарегистрированы у детей первых трех возрастных групп (до 3 лет). Среди лиц старше 7 лет ни у одного из 977 обследованных не были выявлены антитела вышеуказанного класса. В связи с этим закономерным является статистически значимо увеличенная частота регистрации антител класса IgM у детей до 1 мес. и 1–12 мес. по сравнению с группами лиц старше 18 лет ($P = 0,013$ — $P = 0,042$). Наличие специфичных к цитомегаловирусу IgA-антител также было в большинстве случаев характерно для детей раннего возраста (табл. 1, рис. 2). Данный маркер обнаруживался значительно чаще в возрасте до 1 мес., 1–12 мес. и 1–3 лет, чем в более старших возрастных группах ($P < 0,001$ — $P = 0,042$). Положительные тесты на низкоавидные антитела к антигенам цитомегаловируса у детей до 3 лет регистрировались в 14,2 % случаев, что было значительно чаще ($P < 0,001$), чем у остальных обследованных (2,6 %).

Важно отметить то, что из 1761 жителя Донбасса 158 лиц (9,0 %) имели положительный тест хотя бы на один из вышеуказанных трех маркеров, наличие которых свидетельствует об активности инфекционного процесса. Анализ результатов тестирования данных 158 лиц показал, что у 16 из них не были выявлены антитела класса IgG. При этом в 4 случаях были обнаружены и анти-IgM- и анти-IgA-антитела, а в 12 случаях — только антитела класса IgA. Оставшиеся 148 лиц имели IgG-антитела и различные комбинации результатов тестирования на IgM, IgA и низкоавидные IgG-антитела (рис. 3). Представленные на рисунке результаты свидетельствуют о том, что большая часть обследованных лиц из маркеров репликации вируса имела либо одновременно как антитела класса IgA, так и низкоавидные IgG антитела (40,8 %), либо только низкоавидные IgG антитела (28,9 %). Комбинации антительных маркеров с наличием специфичных

IgM-антител определялись у 23,3 % лиц. У 10 человек (7,0 %) наряду с анти-IgG-антителами в сыворотке крови определялись только антитела класса IgA.

Часть из обследованных лиц после выявления у них положительных тестов на маркеры активности инфекционного процесса (наличие антител классов IgM, IgA или низкоавидных IgG-антител) была приглашена повторно для выявления клинических и лабораторных признаков возможной цитомегаловирусной инфекции. Было осмотрено и дополнительно обследовано 19 человек. Их возраст составил от 2 мес. до 28 лет. У 11 из 19 пациентов (57,9 %) при повторном осмотре была впервые выявлена субфебрильная температура тела. У 7 человек (36,8 %) определена анемия, 9 пациентов (47,4 %) имели умеренное повышение аланинтрансаминазы. Из 19 человек только у 2 (мальчики в возрасте 7 и 11 лет) наряду с отсутствием жалоб не были выявлены изменения при объективном обследовании и нарушения в общеклинических анализах. Однако оба они отмечали наличие жалоб, характерных для возможной активной ЦМВ-инфекции, за 8–12 недель до обследования.

Выводы и практические рекомендации

1. Специфичные антитела класса IgG к цитомегаловирусу встречаются у 60,5 % жителей Донбасса.
2. Отмечается неуклонный рост ($P < 0,001$) частоты выявления IgG-антител к цитомегаловирусу от группы детей в возрасте 1–12 мес. (33,9 %) до взрослых старше 40 лет (81,0 %).
3. Среди сельского населения положительный тест на анти-IgG-ЦМВ регистрируется в 57,3 % случаев, что достоверно реже ($P = 0,039$), чем у жителей городов Донецкой области (в 62,5 %).
4. 9,0 % из обследованных жителей Донбасса имеют положительный тест хотя бы на один из маркеров активности инфекционного процесса: антитела к цитомегаловирусу класса IgM, IgA или низкоавидные IgG-антитела. Причем большинство положительных тестов ($P < 0,05$) на анти-IgM (97,3 %), анти-IgA (80,7 %) и низкоавидные IgG-антитела (75,4 %) приходится на детей в возрасте до 3 лет.
5. Наличие антительных маркеров активности цитомегаловирусной инфекции в 57,9 % случаев сочетается с наличием субфебрильной температуры тела, в 36,8 % — с анемией, в 47,4 % — с повышением уровня аланинтрансаминазы.

Список литературы

1. Основы компьютерной биостатистики: анализ информации в биологии, медицине и фармации статистическим пакетом MedStat / [Ю.Е. Лях, В.Г. Гурьянов, В.Н. Хоменко, О.А. Панченко]. — Д.: Папакица Е.К., 2006. — 214 с.

2. Comparison of serology, antigenemia assay and the polymerase chain reaction for monitoring active cytomegalovirus infections in hematopoietic stem cell transplantation patients / S.H. Bonon, C.L. Rossi, C.A. de Souza [et al.] // *Rev. Inst. Med. Trop. Sao Paulo*. — 2006. — № 5. — P. 275-278.

3. Cytomegalovirus infection in immunocompetent patients. Clinical and immunological considerations / C. Colomba, F. Licata, L. Siracusa [et al.] // *Le Infezioni in Medicina*. — 2012. — № 1. — P. 12-15.

4. Dangel V. Improvement of cytomegalovirus avidity testing by adjusting the concentration of CMV-specific IgG in test samples / V. Dangel, U. Bader, G. Enders // *J. Clin. Virol.* — 2006. — № 3. — P. 303-309.

5. He X.Z. The progress of congenital cytomegalovirus infection and detection methods / X.Z. He, X.F. Wang, S.W. Wang // *Bing Du Xue Bao*. — 2012. — № 1. — P. 73-77.

6. National Serosurvey of Cytomegalovirus in Australia / S. Holly, C.M. Raina, F. Heather [et al.] // *Clinical and Vaccine Immunology*. — 2006. — № 11. — P. 1181-1184.

7. New advances in the diagnosis of congenital cytomegalovirus infection / T. Lazzarotto, B. Guerra, M. Lanari [et al.] // *J. Clin. Virol.* — 2008. — № 3. — P. 192-197.

8. Nielsen S.L. Kinetics of specific immunoglobulins M, E, A, and G in congenital, primary, and secondary cytomegalovirus infection studied by antibody-capture enzyme-linked immunosorbent assay / S.L. Nielsen, I. Sørensen, H.K. Andersen // *J. Clin. Microbiol.* — 1988. — № 4. — P. 654-661.

Получено 27.03.13 □

Майлян Е.А., Майлян Д.Е.

Донецький національний медичний університет
ім. М. Горького

Mailyan E.A., Mailyan D.E.

Donetsk National Medical University named after M. Gorky,
Donetsk, Ukraine

ЧАСТОТА РЕЄСТРАЦІЇ МАРКЕРІВ ЦИТОМЕГАЛОВІРУСНОЇ ІНФЕКЦІЇ ЗА ДАНИМИ ІМУНОФЕРМЕНТНОГО АНАЛІЗУ В ЖИТЕЛІВ ДОНЕЦЬКОГО РЕГІОНУ

Резюме. Вступ. Цитомегаловірусна інфекція (ЦМВІ) — повсюдно поширене інфекційне захворювання. Одним із важливих для практичної охорони здоров'я методів діагностики ЦМВІ є імуноферментний аналіз, що дозволяє виявляти різні види антитіл до вірусу. Метою роботи було вивчення частоти реєстрації антитільних маркерів ЦМВІ серед населення Донецької області.

Матеріали і методи. При виконанні роботи було проведено комплексне обстеження 1761 жителя Донецької області різних вікових груп. У сироватці крові за допомогою імуноферментного аналізу визначали специфічні до ЦМВ антитіла класів G, A і M, а також авідність IgG-антитіл.

Результати та обговорення. Специфічні антитіла класу IgG до цитомегаловірусу зустрічаються у 60,5 % жителів Донбасу. Слід зазначити, що частота виявлення даного маркера залежить від віку. Так, встановлено неухильне зростання ($P < 0,001$) частоти виявлення IgG-антитіл до ЦМВ від групи дітей віком 1–12 міс. (33,9 %) до дорослих віком понад 40 років (81,0 %). Крім того, позитивний тест на анти-IgG-ЦМВ серед сільського населення реєструється значно рідше (57,3 % випадків), ніж у мешканців міст Донецької області (у 62,5 %; $P = 0,039$). Важливо відзначити, що 9,0 % з обстежених мешканців Донбасу мають позитивний тест хоча б на один із маркерів активності інфекційного процесу: антитіла до ЦМВ класу IgM, IgA та/або низькоавідні IgG-антитіла. Причому більшість позитивних тестів ($P < 0,05$) на анти-IgM (97,3 %), анти-IgA (80,7 %) і низькоавідні IgG-антитіла (75,4 %) припадає на дітей віком до 3 років. У даних дітей, які мають маркери активності ЦМВІ, в 57,9 % випадків виявлена субфебрильна температура, в 36,8 % — анемія, в 47,4 % — підвищення рівня аланінтрансаминази.

Висновки та практичні рекомендації. Отримані дані необхідні для врахування при призначенні досліджень та для проведення об'єктивної інтерпретації отриманих результатів у кожного конкретного пацієнта, у тому числі в осіб різних вікових груп.

Ключові слова: цитомегаловірус, антитіла, поширеність.

CYTOMEGALOVIRUS INFECTION MARKERS DETECTION RATE BY ENZYME-LINKED IMMUNOSORBENT ASSAY IN DONETSK REGION RESIDENTS

Summary. Introduction. Cytomegalovirus infection (CMVI) — widely prevalent infectious disease. One of important diagnostic technique for CMVI detection in practical healthcare is immune-enzyme analysis, which makes it possible to identify the different types of antibodies to the virus. The objective was to study the frequency of antibody markers of CMVI in the population of Donetsk region.

Materials and Methods. When the work was carried out a comprehensive survey of 1,761 residents of Donetsk region of different age groups was conducted. Using ELISA, in the blood serum there were detected specific to CMV antibody classes G, A and M, and the avidity of IgG-antibodies.

Results and Discussion. Specific IgG antibodies to cytomegalovirus are found in 60.5 % of the residents of Donbass. It should be noted that the frequency of detection of this marker depends on the age. Thus, steady increase ($P < 0.001$) in detection of IgG-antibodies to CMV from group of children aged 1–12 months. (33.9 %) to adults older than 40 years (81.0 %). In addition, a positive test for anti-IgG-CMV among the rural population is recorded significantly less often (57.3 % of cases) than in urban residents of Donetsk region (62.5 %; $P = 0.039$).

It should be noted that 9.0 % of Donbass surveyed population have a positive test for at least one marker of active infection: antibodies to CMV class IgM, IgA and/or low-avid IgG-antibodies. And the majority of positive tests ($P < 0.05$) on the anti-IgM (97.3 %), anti-IgA (80.7 %) and low-avid IgG-antibodies (75.4 %) were children under the age of 3 years. In these children with active CMVI markers in 57.9% of cases a low-grade fever was detected, in 36.8 % — anemia, in 47.4 % — increase in alanine transaminase level.

Conclusion and Practical Guidelines. These data must be considered when assigning research and for interpretation of the objective results in the individual patient, including those from different age groups.

Key words: cytomegalovirus, antibodies, prevalence.