

Е.Ю. Дубоносова¹, Л.С. Намазова-Баранова^{1, 2, 3}, Е.А. Вишнева^{1, 2}, Н.А. Маянский²,
Т.В. Куличенко², М.А. Солошенко^{1, 4}

¹ НИИ педиатрии и охраны здоровья детей ЦКБ РАН, Москва, Российская Федерация

² Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация

³ Белгородский государственный национальный исследовательский университет, Белгород, Российская Федерация

⁴ Национальный медицинский исследовательский Центр здоровья детей, Москва, Российская Федерация

Распространенность цитомегаловирусной инфекции среди подростков в Российской Федерации: результаты одномоментного популяционного анализа серопревалентности

Автор, ответственный за переписку:

Дубоносова Екатерина Юрьевна, младший научный сотрудник, врач-педиатр НИИ педиатрии и охраны здоровья детей ЦКБ РАН

Адрес: 119333, Москва, ул. Фотиевой, д. 10, стр. 1, тел.: +7 (499) 400-47-33, e-mail: katerina0582@ya.ru

Обоснование. Цитомегаловирусная инфекция (ЦМВИ) — причина высокой летальности перинатального периода, инвалидизации детей групп риска с формированием врожденных пороков развития и хронических заболеваний. Для разработки мероприятий и алгоритмов профилактики врожденной ЦМВИ необходимы четкое понимание эпидемиологии и выделение целевых групп популяций. **Цель исследования** — изучить серопревалентность ЦМВИ среди иммунокомпетентных подростков в Российской Федерации с учетом влияния гендерных, региональных, социально-экономических и возрастных факторов. **Методы.** Для исследования использовались данные обследования старших школьников 7 муниципальных образований, представляющих различные субъекты Российской Федерации: группа 1 (10–12 лет) и группа 2 (14–16 лет). Изучение серопревалентности и напряженности иммунного ответа к ЦМВИ проводилось путем анализа уровня антител класса IgG к цитомегаловирусу (ЦМВ) в сыворотке крови. Социально-экономическое благополучие региона определялось экспертами «РИА Рейтинг». **Результаты.** В исследуемой группе подростков ($n = 1403$) серологическая распространенность ЦМВИ составила 70,6% ($n = 990$). Статистически значимых гендерных различий в распределении серопозитивных детей по регионам не отмечалось ($p = 0,525$). Инфицированность мальчиков (72,6%; $n = 455$; медиана возраста — 12,9 (11,0; 14,9)) не преобладала над инфицированностью девочек (68,8%; $n = 535$; медиана возраста — 13,1 (11,0; 14,9)); $p = 0,117$. Общая распространенность ЦМВИ статистически значимо увеличивалась с возрастом — с 68% ($n = 486$) в группе 1 до 73% ($n = 504$) в группе 2 ($p = 0,036$). Распространенность ЦМВИ статистически значимо различалась по регионам ($p = 0,003$). Взаимосвязи между региональным уровнем серопозитивности и рейтингом социально-экономического положения региона нет ($r = 0,034$, $p = 0,192$). Напряженность иммунного ответа не различалась по возрасту, полу и регионам с медианой антител 88,9 УЕ/мл. **Заключение.** К 10 годам инфицированы более половины подростков Российской Федерации, инфицированность нарастает с приближением к детородному возрасту, хотя возраст — не единственный аспект, связанный с серологическим статусом. Факторы, влияющие на напряженность иммунного ответа, требуют дальнейшего изучения. Понимание распространенности ЦМВ среди детей имеет решающее значение для определения будущей политики профилактики в целевых группах.

Ключевые слова: цитомегаловирус, инфицированность, распространенность, дети, подростки, серопозитивность, серопревалентность, уровень антител, напряженность иммунного ответа

Для цитирования: Дубоносова Е.Ю., Намазова-Баранова Л.С., Вишнева Е.А., Маянский Н.А., Куличенко Т.В., Солошенко М.А. Распространенность цитомегаловирусной инфекции среди подростков в Российской Федерации: результаты одномоментного популяционного анализа серопревалентности. *Педиатрическая фармакология*. 2021;18(6):451–459. doi: 10.15690/pf.v18i6.2297

ОБОСНОВАНИЕ

Цитомегаловирусная инфекция (ЦМВИ) — причина высокой смертности перинатального периода, а также инвалидизации детей с формированием врожденных пороков развития и хронических заболеваний [1, 2].

Врожденная ЦМВИ в структуре перинатальной заболеваемости и смертности занимает одно из ведущих мест [3–5], являясь также причиной тяжелых неврологических повреждений, потери слуха, микроцефалии [6]. Бремя ЦМВИ еще в прошлом столетии послужило при-

чиной для ее включения ВОЗ в группу наиболее опасных врожденных инфекций — TORCH (Toxoplasmosis, Others, Rubella, Cytomegalovirus, Herpes simplex) [7]. И до сего дня Национальная академия медицины (США) определяет профилактику ЦМВИ приоритетной задачей здравоохранения [8, 9].

Цитомегаловирус (ЦМВ) широко распространен среди населения [10, 11]. Серопревалентность, по данным разных исследований, варьирует от 60–80% в развитых до 80–100% в развивающихся странах и зависит от этнической принадлежности и социально-экономических условий [11, 12]. Известно также, что основная масса людей инфицируется в раннем детстве и дошкольном возрасте, а в пубертате и более старшем возрасте к основным путям передачи вируса (воздушно-капельному и контактно-бытовому) присоединяются контактный (поцелуи, половой путь) и вертикальный (от матери-подростка внутриутробному ребенку) [13–15]. В целях профилактики ЦМВИ актуальным остается изучение распространенности ЦМВ и среди населения, вступающего в детородный возраст. Российские многоцентровые показатели серопревалентности подростков к ЦМВ важны широкой аудитории практикующих специалистов, однако данные отечественной литературы разрозненны [14, 16, 17]. Актуализация и систематизация данных о напряженности иммунного ответа к ЦМВ у российских школьников

позволит выявить социально-демографические факторы, потенциально связанные с ЦМВ-серопозитивностью.

Цель исследования

Изучить серопревалентность ЦМВИ среди иммунокомпетентных подростков в Российской Федерации с учетом возраста, пола, региональных и социально-экономических факторов.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Проведено ретроспективное одномоментное популяционное исследование.

Условия проведения исследования

Для исследования использовали данные скринингового (одномоментного) обследования российских школьников, проведенного в период с декабря 2016 по апрель 2018 г. в рамках реализации совместного проекта Российской Федерации и Европейского регионального бюро ВОЗ «Развитие сети школьной медицины в странах Восточной Европы и Центральной Азии» и выполнения распоряжения Правительства Российской Федерации от 02 июня 2016 г. № 1090-р. Выборку базового исследования составили школьники муниципальных образований, представляющих каждый из 7 федеральных округов

Ekaterina Yu. Dubonosova¹, Leyla S. Namazova-Baranova^{1, 2, 3}, Elena A. Vishneva^{1, 2}, Nikolay A. Mayanskiy², Tatiana V. Kulichenko², Margarita A. Soloshenko^{1, 4}

¹ Research Institute of Pediatrics and Children's Health in "Central Clinical Hospital of the Russian Academy of Sciences", Moscow, Russian Federation

² Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

³ Belgorod National Research University, Belgorod, Russian Federation

⁴ National Medical Research Center of Children's Health, Moscow, Russian Federation

Cytomegalovirus Infection in Adolescents of Russian Federation: Results of Cross-Sectional Population Analysis of Seroprevalence

Background. Cytomegalovirus infection (CMVI) is the reason of high mortality in perinatal period, disability in children from risk groups with further development of congenital malformations and chronic diseases. Clear understanding of epidemiology and determination of focus population groups is crucial for development of measures and algorithms of congenital CMVI prevention.

Objective. The aim of the study is to study CMVI seroprevalence among immunocompetent adolescents in Russian Federation with reference to the gender, regional, social and economic, and age factors. **Methods.** We have used for our study data from the survey of senior schoolchildren from 7 municipalities representing various regions of Russian Federation: group 1 (10–12 years old) and group 2 (14–16 years old). The study of CMVI seroprevalence and immune response was performed via the analysis of the level of IgG antibodies to cytomegalovirus (CMV) in blood serum. The social and economic well-being of the region was determined by "RIA Rating" experts. **Results.** Serological prevalence of CMVI in the study group of adolescents ($n = 1403$) was 70.6% ($n = 990$). There were no statistically significant gender differences in the distribution of seropositive children in regions ($p = 0.525$). Infection in boys (72.6%; $n = 455$; median age — 12.9 (11.0; 14.9)) did not prevail over the infection in girls (68.8%; $n = 535$; median age — 13.1 (11.0; 14.9)); $p = 0.117$. The overall prevalence of CMVI increased statistically significant with age — from 68% ($n = 486$) in group 1 to 73% ($n = 504$) in group 2 ($p = 0.036$). The prevalence of CMVI varied statistically significant by region ($p = 0.003$). There was no correlation between the regional seropositive level and the social and economic situation in the region ($r = 0.034$, $p = 0.192$). Immune response intensity did not differ by age, gender, and region with the antibody median of 88.9 CU/ml. **Conclusion.** More than half of adolescents (by the age of 10) in Russian Federation are infected, and infection increases with approaching to childbearing age, however, age is not the only aspect associated with serological status. Factors affecting immune response intensity require further study. Understanding of the CMV prevalence among children is crucial for determining future prevention approaches in target groups.

Keywords: cytomegalovirus, infection, prevalence, children, adolescents, seropositivity, seroprevalence, antibody level, immune response intensity

For citation: Dubonosova Ekaterina Yu., Namazova-Baranova Leyla S., Vishneva Elena A., Mayanskiy Nikolay A., Kulichenko Tatiana V., Soloshenko Margarita A. Cytomegalovirus Infection in Adolescents of Russian Federation: Results of Cross-Sectional Population Analysis of Seroprevalence. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2021;18(6):451–459. (In Russ) doi: 10.15690/pf.v18i6.2297

(ФО) России: Дальневосточный ФО (Якутск), Сибирский ФО (Томск), Уральский ФО (Челябинск), Приволжский ФО (Казань), Центральный ФО (Смоленск), Северо-Западный ФО (Вологда), Южный ФО (Ростов), чтобы отразить все вероятные географические, климатические, социально-экономические и этнические различия населения. Муниципальные образования в каждом субъекте страны были выбраны случайным образом. Школы, в которых проводилось изучение состояния здоровья учащихся-подростков, были определены местными органами управления образованием.

Для выполнения поставленных первоначально задач были проанализированы массо-ростовые показатели, состояние сердечно-сосудистой, дыхательной, нервной, пищеварительной систем [18, 19]. В дальнейшем по запросам, поступившим из регионов в отношении отдельных показателей здоровья, и по инициативе заведующего лабораторным отделом федерального НМИЦ д.м.н., профессора Н.А. Маянского были проведены дополнительные лабораторные тесты по определению напряженности иммунного ответа к вакциноуправляемым инфекциям и герпесвирусам, часть результатов была опубликована [20, 21].

Для решения вновь поступивших запросов от регионов нами проведен настоящий анализ базовой выборки детей и изучена серопревалентность к цитомегаловирусу.

В данное исследование не вошли результаты обследования подростков Северо-Кавказского ФО и Республики Крым в связи с отсутствием изучаемых показателей в сформированной ранее базе данных. На момент исследования Республика Крым существовала самостоятельно как ФО, в настоящее время Крым и Севастополь являются субъектами ЮФО.

Критерии соответствия

Критерии включения:

- обучение в общеобразовательной школе;
- возраст от 10 до 12 лет (возможный диапазон: 9 лет 6 мес — 12 лет 5 мес включительно) и от 14 до 16 лет (возможный диапазон: 13 лет 6 мес — 16 лет 5 мес включительно);
- информированное добровольное согласие родителей на участие детей в исследовании;
- наличие данных серологического исследования — определение IgG к ЦМВ в сыворотке крови.

Критерии не включения:

- отсутствие ребенка в учебном учреждении на момент обследования;
- наличие в анамнезе (по данным выписок из амбулаторных карт) диагноза врожденного или приобретенного иммунодефицита.

Описание критериев соответствия

Каждый последний критерий включения и не включения применен для формирования выборки настоящего исследования. Остальные критерии были использованы для формирования выборки скринингового обследования российских школьников, упомянутого выше. Возрастной критерий (10–12 и 14–16 лет) обоснован изменением социального поведения, характером и частотой контактов в старшем (14–16 лет) подростковом возрасте [22], что, по нашему мнению, может обуславливать изменение показателей серопревалентности. Серологические исследования были запланированы и проведены в скрининговом исследовании. Детей с иммунодефицитом не включали в исследование

по причине более высокой распространенности ЦМВ в этой группе [23].

Целевые показатели исследования

Анализ серопревалентности (доли детей с IgG к ЦМВ (анти-ЦМВ-антител) в сыворотке крови) в группе старших и младших подростков осуществлен на основании данных серодиагностики, проведенной в скрининговом обследовании методом иммуноферментного анализа (LIAISON CMV IgG, DiaSorin, Италия). Сероположительными считали образцы сывороток при концентрации анти-ЦМВ ≥ 12 УЕ/мл (согласно инструкции производителя).

Определение напряженности иммунного ответа — по среднему уровню анти-ЦМВ-антител.

Анализ чувствительности

Анализ серопревалентности и среднего уровня антител подростков проводили с учетом возраста, пола, региона проживания (субъекта Российской Федерации) и его социально-экономического рейтинга. Последний определяли на основании данных рейтингового агентства «РИА Рейтинг» (МИА «Россия сегодня») для 2017 г. [24]. Рейтинг социально-экономического положения регионов рассчитывается на основе агрегирования групп показателей, характеризующих экономическую, социальную и бюджетную сферы регионов. Каждая группа показателей включает ряд количественных индикаторов за соответствующий отчетный год, данные по которым получают из официальных источников Росстата, Минфина России и Федерального казначейства:

- показатели масштаба экономики — объем производства товаров и услуг, объем доходов консолидированного бюджета, численность занятых в экономике, оборот розничной торговли;
- показатели эффективности экономики — объем производства товаров и услуг на одного жителя, инвестиции в основной капитал на одного жителя, доля прибыльных предприятий, отношение задолженности по налогам к объему поступивших налогов и сборов в бюджетную систему Российской Федерации;
- показатели бюджетной сферы — доходы консолидированного бюджета на одного жителя, доля налоговых и неналоговых доходов в суммарном объеме доходов консолидированного бюджета, отношение государственного долга к налоговым и неналоговым доходам консолидированного бюджета, отношение неналоговых и налоговых доходов к расходам консолидированного бюджета;
- показатели социальной сферы — отношение денежных доходов населения к стоимости фиксированного набора потребительских товаров и услуг, уровень безработицы, ожидаемая продолжительность жизни при рождении, уровень младенческой смертности, смертность населения трудоспособного возраста, доля населения с доходами ниже прожиточного минимума.

Рейтинг строился путем ранжирования субъектов Российской Федерации в порядке убывания значений интегрального рейтингового балла (чем ниже значение рейтинга, тем ниже уровень социально-экономического благополучия региона). Учитывая, что максимально возможное значение рейтингового балла по каждому показателю равняется 100, а минимальное — 1, максимально возможным значением интегрального рейтинга субъекта Российской Федерации является 100, а минимально возможным — 1.

Статистические процедуры

Принципы расчета размера выборки

Предварительный расчет необходимого размера выборки исследования не производился.

Статистические методы

Статистический анализ был выполнен с использованием модулей matplotlib, scipy, pandas и numpy в Python версии 3.8 и 3.3 с Anaconda. Количественные показатели проверяли на соответствие нормальному распределению с помощью критериев Шапиро–Уилка (при $n < 50$) и Колмогорова–Смирнова (при $n \geq 50$). Во всех случаях распределение отличалось от нормального. В этой связи описание количественных показателей выполнено с указанием медианы (25; 75 перцентили). Сравнение независимых групп проводили при помощи критерия Манна–Уитни (в случае сравнения 2 выборок) и критерия Краскела–Уоллиса (≥ 3 выборок). Для сравнения распределения категориальных признаков использовали критерий χ^2 Пирсона и точный критерий Фишера (при числе наблюдений в одной из ячеек таблицы $2 \times 2 \leq 5$). Во всех случаях, когда были проведены множественные сравнения, осуществлялся перерасчет уровня значимости p с применением поправки Бонферрони. Проверка гипотез была двусторонней, значение $p < 0,05$ считались статистически значимым.

Этическая экспертиза

План исследования с этическим комитетом не согласовывали в связи с наличием информированных добро-

вольных согласий законных представителей на использование результатов обследования в медицинских, научных и образовательных целях с сохранением врачебной тайны. Проведение базового скринингового исследования было одобрено локальным независимым этическим комитетом [19].

РЕЗУЛЬТАТЫ

Формирование выборки исследования

Из числа школьников скринингового обследования в настоящее исследование было включено 714 детей в возрасте 10–12 лет и 689 — в возрасте 14–16 лет. Ведущая причина невключения детей основной выборки — отсутствие данных об анти-ЦМВ-антителах (37% от общего объема выборки). Небольшое число детей (2,6%) не включили в настоящее исследование по причине неподходящего возраста (рис. 1).

Общая характеристика групп исследования

Всего в исследование было включено 1403 ребенка в возрасте от 10 до 16 лет, дети были разделены на 2 группы (табл.). В группу младших подростков (группа 1) вошли дети в возрасте 10–12 лет ($n = 714$; медиана возраста — 11,0 (10,6; 11,3)). В группу старших подростков (группа 2) вошли дети в возрасте 14–16 лет ($n = 689$; медиана возраста — 14,9 (14,6; 15,1)). Статистически значимых различий в медиане возраста между полами не отмечалось (младшие подростки — $p = 0,103$, старшие подростки — $p = 0,339$).

Рис. 1. Последовательность формирования выборки исследования
Fig. 1. Study sampling order

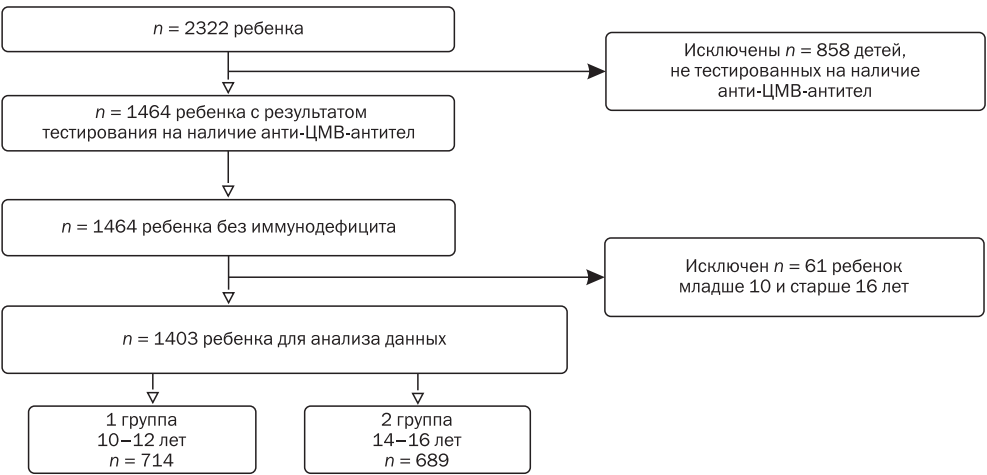


Таблица. Характеристика групп исследования
Table. Characteristics of study groups

Показатели	Учащиеся 10–12 лет (n = 714)	Учащиеся 14–16 лет (n = 689)
Возраст, годы	11,0 (10,6; 11,3)	14,9 (14,6; 15,1)
Пол (женский), абс. (%)	389 (54,5)	388 (56,3)
Вологодская область, абс. (%)	106 (47,96)	115 (52,04)
Республика Татарстан, абс. (%)	132 (54,55)	110 (45,45)
Республика Саха (Якутия) (РС(Я)), абс. (%)	20 (54,05)	17 (45,95)
Ростовская область, абс. (%)	111 (46,64)	127 (53,36)
Смоленская область, абс. (%)	128 (50,39)	126 (49,61)
Томская область, абс. (%)	129 (60,28)	85 (39,72)
Челябинская область, абс. (%)	88 (44,67)	109 (55,33)

Группы были сопоставимы по гендерному признаку, соотношению мальчиков и девочек в возрастных группах ($p = 0,525$), региональных гендерных различий не отмечалось ($p = 0,770$).

Основные результаты исследования

Общая серопревалентность к ЦМВИ подростков России оценивается в 70,6% ($n = 990$).

Из числа учащихся, прошедших тестирование на IgG к ЦМВ, положительный результат теста был у 486/714 (68,1%) детей в возрасте 10–12 лет и у 504/689 (73,1%) — в возрасте 14–16 лет ($p = 0,036$).

Медиана уровня анти-ЦМВ-антител у подростков в среднем по России составила 88,9 УЕ/мл (68,72; 106).

Анализ чувствительности

Серопревалентность мальчиков составила 72,6% ($n = 455$; медиана возраста — 12,9 (11,0; 14,9)), серопревалентность девочек — 68,8% ($n = 535$; медиана возраста — 13,1 (11,0; 14,9)), статистически значимых различий не отмечалось ($p = 0,117$).

При сравнении двух групп распространенность ЦМВИ среди девочек статистически значимо увеличивается с 65% ($n = 253$) до 72,6% ($n = 282$); $p = 0,021$. Среди мальчиков таких различий отмечено не было ($p = 0,565$).

Распространенность ЦМВИ статистически значимо различалась по регионам ($p = 0,003$): была выше всего (78,38%) в РС(Я) (М: 72,2%; Ж: 84,2%) и ниже всего (63,03%) — в Ростовской области (М: 65,2%; Ж: 61,5%;) (рис. 2).

Статистически значимых региональных различий серопревалентности по возрастным группам не отмечалось ($p = 0,053$).

Серопревалентность статистически значимо различалась по регионам среди девочек ($p = 0,005$). Среди мальчиков региональных различий отмечено не было ($p = 0,618$).

Связи между региональным уровнем серопозитивности детей и рейтингом социально-экономического положения региона не обнаружено ($r = 0,034$; $p = 0,192$) (рис. 3).

Статистически значимых региональных различий напряженности иммунного ответа к ЦМВИ выявлено не было ($p = 0,433$) (рис. 4).

Рис. 2. Региональные различия серопозитивности подростков в Российской Федерации

Fig. 2. Regional differences in adolescent seropositivity in Russian Federation



Примечание. Интенсивность градиента красного определяется нарастанием серопревалентности к ЦМВИ: в Ростовской области — 63,03%, в Челябинской области — 65,99%, в Вологодской области — 73,76%, в Томской области — 73,83%, в Смоленской области — 76,32%, в Татарстане — 78,1%, в РС(Я) — 78,38%.

Note. Red gradient intensity is determined by the increase of CMVI seroprevalence: Rostov region — 63,03%, Chelyabinsk Region — 65,99%, Vologda region — 73,76%, Tomsk region — 73,83%, Smolensk region — 76,32%, Tatarstan — 78,1%, Republic Sakha (Yakutia) — 78,38%.

Рис. 3. Влияние социально-экономического благополучия региона на распространенность ЦМВИ

Fig. 3. The role of region's social and economic well-being in CMVI prevalence

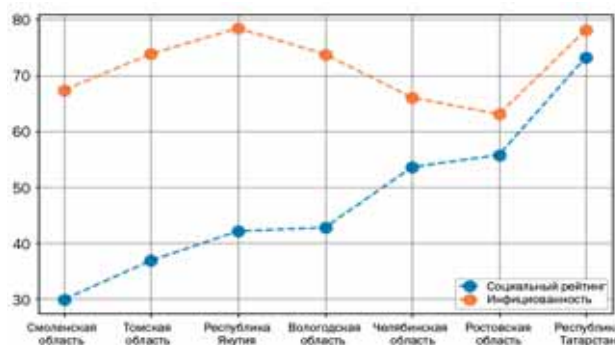
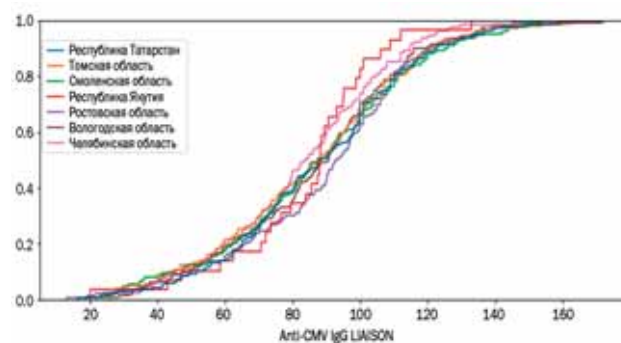


Рис. 4. Региональное распределение уровня антител среди детей, инфицированных ЦМВ

Fig. 4. Regional distribution of antibody levels among children infected with CMV



Медиана уровня анти-ЦМВ-антител статистически значимо отличалась у детей в различных регионах в зависимости от возрастной группы. Так, в Челябинской области ($p = 0,008$), в Татарстане ($p = 0,049$) уровень анти-ЦМВ-антител был статистически значимо выше в старшей возрастной группе (группа 2). В Ростовской области ($p = 0,328$), Смоленской области ($p = 0,064$), Вологодской области ($p = 0,285$), Томской области ($p = 0,069$), РС(Я) ($p = 0,086$) статистически значимых различий в медиане уровня анти-ЦМВ-антител между группами отмечено не было (рис. 5).

Медиана уровня анти-ЦМВ-антител статистически значимо отличалась у младших подростков в различных регионах в зависимости от пола. Так, у детей группы 1 статистически значимо отличался уровень анти-ЦМВ-антител в зависимости от пола в Татарстане ($p = 0,029$) и Томской области ($p = 0,020$). В Ростовской области ($p = 0,186$), Челябинской области ($p = 0,202$), Смоленской области ($p = 0,402$), Вологодской области ($p = 0,128$), РС(Я) ($p = 0,143$) статистически значимых различий в медиане уровня анти-ЦМВ-антител между полами у младших подростков отмечено не было (рис. 6).

В Татарстане ($p = 0,269$), Томской области ($p = 0,388$), Вологодской области ($p = 0,454$), Ростовской области ($p = 0,223$), Челябинской области ($p = 0,098$), Смоленской области ($p = 0,454$) и в РС(Я) ($p = 0,473$) статистически значимых различий в медиане уровня анти-ЦМВ-антител между полами у детей группы 2 отмечено не было (рис. 7).

Рис. 5. Медианы уровня анти-ЦМВ-антител по регионам Российской Федерации в зависимости от пола

Fig. 5. Median levels of anti-CMV antibodies according to Russian Federation regions and children gender

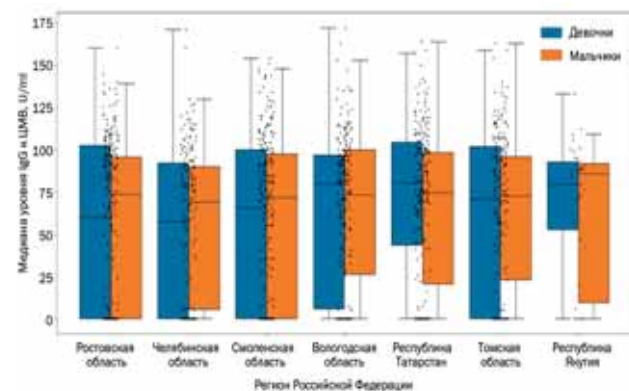
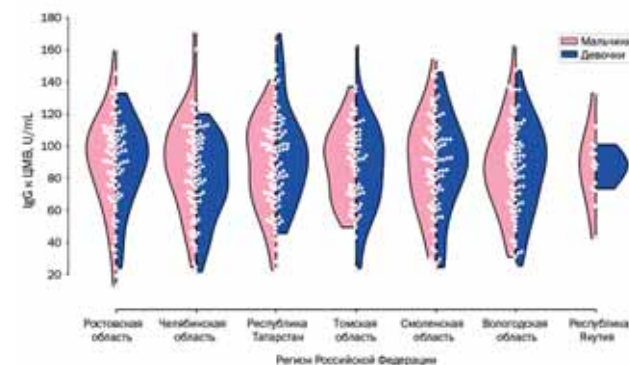


Рис. 7. Региональная характеристика напряженности иммунного ответа у детей внутри старшей возрастной группы в зависимости от пола

Fig. 7. Regional characteristics of immune response intensity in children within older age group according to gender



В группе 1 уровень анти-ЦМВ-антител у девочек был статистически значимо выше по сравнению с мальчиками ($p = 0,001$) (рис. 8), в группе 2 таких изменений не отмечено ($p = 0,237$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Резюме основного результата исследования

Общая серопревалентность к ЦМВ среди подростков в России находится на уровне 70,6%, нарастает с возрастом, не зависит от пола и различается по регионам. Социально-экономическое благополучие региона никак не сказывается на уровне распространенности ЦМВИ. На напряженность иммунитета значимого влияния изученные нами факторы не показали.

Ограничения исследования

Результаты интерпретированы с учетом выборки базового исследования. Несопоставимость региональных групп по объему могла повлиять на итоговую долю серопозитивных детей. Данная особенность могла исказить данные как в сторону уменьшения, так и в сторону увеличения доли серопозитивных детей.

С учетом поставленной цели (проанализирована серопревалентность на основании изучения IgG) часть серонегативных детей могла оказаться в «серой зоне», в отсутствие результатов дополнительных лабораторных тестов (определения уровня антител класса IgM к ЦМВ или ПЦР-диагностики) эти дети были отнесены к неинфицированным.

Рис. 6. Региональная характеристика напряженности иммунного ответа у детей внутри младшей возрастной группы в зависимости от пола

Fig. 6. Regional characteristics of immune response intensity in children within younger age group according to gender

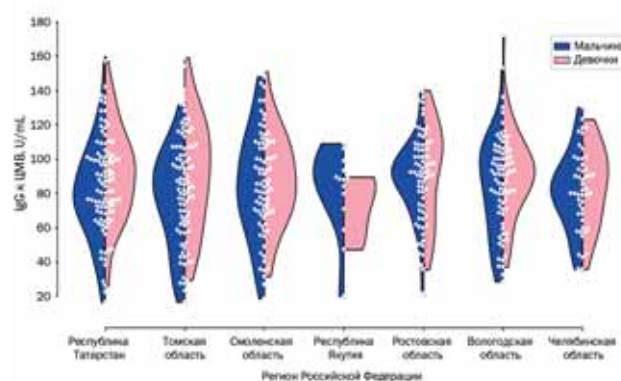
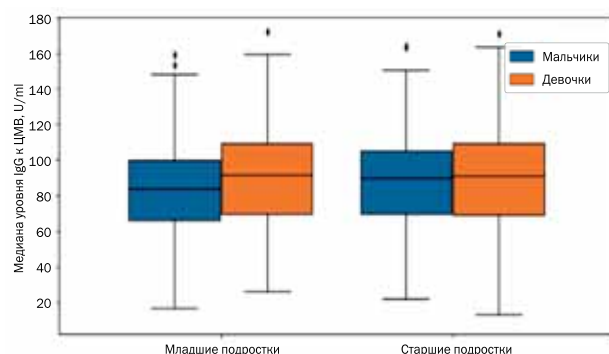


Рис. 8. Гендерные особенности напряженности иммунного ответа у детей внутри возрастных групп

Fig. 8. Gender features of immune response intensity in children within age groups



Выбранный нами рейтинг социально-экономического положения регионов «РИА Рейтинг» не является единственным и, возможно, недостаточен для полноценной оценки благополучия региона. Вероятно, при использовании в исследовании других интегративных показателей могут быть объяснены региональные различия серопревалентности; не исключено влияние этнических факторов. Изучение взаимосвязи семейного (не регионального) социально-экономического положения и инфицированности, возможно, выявит корреляцию, которую в нашем исследовании мы не учитывали.

Интерпретация результатов исследования

В исследуемой когорте, состоящей из 1403 подростков, серологическая распространенность IgG к ЦМВ широко варьировала — от 55,68% (младшие подростки Челябинской области) до 88,24% (старшие подростки Ростовской области) при общей распространенности в 70,5%. Распространенность ЦМВИ среди российских школьников существенно выше, чем в Европейской части континента. Например, в Германии инфицировано 29–31% детей того же возраста [2], в Нидерландах — не более 40% [25]. При этом ситуация с серопозитивностью подростков в США схожа с российской [15, 26], а в Турции [27] и Китае [28] инфицированность подростков выше 85%, что, вероятно, объясняется общим уровнем распространенности ЦМВИ среди населения изучаемой страны [29].

Отсутствие гендерных различий серопревалентности в целом в обеих возрастных группах (у мальчиков — 72,6%, у девочек — 68,8%) согласуется с данными зарубежной литературы [2, 11, 15, 26]. Выявленное нарастание распространенности ЦМВИ среди подростков с возрастом (с 68 до 73% при сравнении двух групп) согласуется с зарубежными данными [2, 25, 29]. Примерно 1/4 российских подростков вступают в половую жизнь к 14–17 годам [22], при этом у 3/4 подростков к моменту вступления в половую жизнь уже имеются антитела к ЦМВ.

Гипотеза о взаимосвязи социально-экономического благополучия с уровнем серопозитивности, согласующаяся с российскими и зарубежными данными [17, 30, 31], не подтвердилась в нашем исследовании. По регионам серопревалентность существенно различалась с минимумом в Ростовской области (63,03%) и максимумом в РС(Я) (78,38%). Однако географические различия не коррелируют с социально-экономическим положением региона, что требует поиска и изучения дополнительных факторов, обуславливающих данную ситуацию.

Напряженность иммунного ответа в нашем исследовании не различалась по регионам с медианой антител на уровне 88,9 УЕ/мл. Некоторые гендерные и возрастные различия в нескольких регионах невозможно экстраполировать на всю когорту и Россию в целом; при этом тенденция к более выраженному иммунному ответу у девочек в гендерной структуре старшей группы требует дополнительного изучения.

Широкое распространение ЦМВИ, инвалидизация новорожденных детей, серьезные последствия для людей из групп риска [32], повышение роли ЦМВИ как причины заболеваний человека на протяжении всей жизни, включая онкологические болезни и иммунное старение, отсутствие системы эпидемиологического надзора определяют тяжесть бремени инфицирования ЦМВ [33]. Для обеспечения контроля над заболеваемостью ЦМВИ в настоящее время ведутся активные разработки вакцин для всеобщей иммунизации [34].

Однако в рутинной практике врача следует помнить, что группа герпесвирусовых инфекций, в том числе ЦМВИ,

не представляет серьезной опасности для иммунокомпетентных пациентов: в большинстве случаев она протекает в виде острой респираторной инфекции, мононуклеозоподобного синдрома или бессимптомно, персистируя в организме пожизненно [35]. Гипердиагностика и избыточный поиск герпесвирусовых инфекций зачастую нецелесообразны, приводят к увеличению расходов пациента и полипрагмазии [36].

Полученные нами данные привнесут свой вклад в общее понимание ситуации с распространенностью ЦМВ в России и в мире, предоставив важную информацию для определения оптимального возраста, выявления наилучшей целевой группы для разработки мероприятий и алгоритмов дальнейшей активной профилактики ЦМВИ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Антитела к ЦМВ к младшему подростковому возрасту присутствуют более чем у половины детского населения Российской Федерации, распространенность ЦМВ нарастает с приближением к детородному периоду, хотя непосредственно возраст — не единственный фактор, имеющий связь с серологическим статусом. Определение роли других показателей, влияющих на напряженность иммунного ответа, требует дальнейших исследований. Понимание распространенности ЦМВ среди детей имеет решающее значение для определения будущей политики профилактики в целевых группах популяции.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

FINANCING SOURCE

Not specified.

РАСКРЫТИЕ ИНТЕРЕСОВ

Авторы подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

DISCLOSURE OF INTEREST

Not declared.

ВКЛАД АВТОРОВ

Е.Ю. Дубоносова — сбор данных, обзор научных публикаций по теме статьи, проведение анализа данных, разработка дизайна статьи, написание текста рукописи.

Л.С. Намазова-Баранова, Е.А. Вишнева — участие в редактировании рукописи и утверждении окончательного варианта статьи для публикации.

Т. В. Куличенко, Н. А. Маянский — сбор данных для базового исследования и их анализ.

М.А. Солошенко — анализ и статистическая обработка данных.

AUTHORS' CONTRIBUTION

Ekaterina Yu. Dubonosova — data collection, literature review, data analysis, article design, manuscript writing.

Margarita A. Soloshenko — data analysis and statistical processing.

Tatiana V. Kulichenko, Nikolay A. Mayanskiy — data collection for baseline study and its analysis.

Leyla S. Namazova-Baranova, Elena A. Vishneva — manuscript editing and approval of the final article variant for publication.

ORCID

Е.Ю. Дубоносова

<https://orcid.org/0000-0002-2821-6984>

Л.С. Намазова-Баранова

<https://orcid.org/0000-0002-2209-7531>

Е.А. Вишнева

<https://orcid.org/0000-0001-7398-0562>

Т.В. Куличенко

<https://orcid.org/0000-0002-7447-0625>

Н.А. Маянский

<https://orcid.org/0000-0001-8077-5313>

М.А. Солошенко

<https://orcid.org/0000-0002-6150-0880>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Цинзерлинг В.А. Внутриутробные инфекции: современный взгляд на проблему // *Журнал инфектологии*. — 2014. — Т. 6. — № 4. — С. 5–10. [Tsinkerling VA. Intrauterine Infections: Modern View upon the Problem. *Journal Infectology*. 2014;6(4):5–10. (In Russ).]
2. Voigt S, Schaffrath Rosario A, Mankertz A. Cytomegalovirus Seroprevalence Among Children and Adolescents in Germany: Data From the German Health Interview and Examination Survey for Children and Adolescents (KiGGS), 2003–2006. *Open Forum Infect Dis*. 2015;3(1):ofv193. doi: 10.1093/ofid/ofv193
3. Туктарова, А.Ю., Васильев В.В., Иващенко И.А., Ушакова Г.М. Врожденная цитомегаловирусная инфекция (клинический случай) // *Журнал инфектологии*. — 2014. — Т. 6. — № 4. — С. 93–97. [Tuktartova Ayu, Vasilev VV, Ivashchenko IA, Ushakova GM. Congenital cytomegalovirus infection (clinical report). *Journal Infectology*. 2014;6(4):93–97. (In Russ).]
4. Griffiths PD. Burden of disease associated with human cytomegalovirus and prospects for elimination by universal immunization. *Lancet Infect Dis*. 2012;12(10):790–798. doi: 10.1016/S1473-3099(12)70197-4
5. Lancini D, Faddy HM, Flower R, Hogan C. Cytomegalovirus disease in immunocompetent adults. *Med J Aust*. 2014;201(10):578–580. doi: 10.5694/mja14.00183
6. Manicklal S, Emery VC, Lazzarotto T, et al. The “silent” global burden of congenital cytomegalovirus. *Clin Microbiol Rev*. 2013;26(1):86–102. doi: 10.1128/CMR.00062-12
7. Kinney JS, Kumar ML. Should we expand the TORCH complex? A description of clinical and diagnostic aspects of selected old and new agents. *Clin Perinatol*. 1988;15(4):727–744.
8. Cytomegalovirus: Appendix 4. In: Stratton KR, Durch JS, Lawrence RS, eds. *Vaccines for the 21st Century: A Tool for Decisionmaking*. Washington (DC): National Academies Press (US); 2000. doi: 10.17226/5501
9. Arvin AM, Fast P, Myers M, et al. Vaccine development to prevent cytomegalovirus disease: report from the National Vaccine Advisory Committee. *Clin Infect Dis*. 2004;39(2):233–239. doi: 10.1086/421999
10. Марданлы С.Г., Авдонина А.С., Ротанов С.В., Готвянская Т.П. Частота выявления серологических маркеров инфекций torch-группы у населения города Москвы // *Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы*. — 2015. — № 4. — С. 44–49. [Mardarly SG, Avdonina AS, Rotanov SV, Gotvyanskaja TP. The detection rate of serological markers for torch infections in the population of the Moscow city. *Èpidemiologìi i infekcionnye bolezni. Aktual'nye voprosy = Epidemiology and Infectious Diseases. Current Items*. 2015;(4):44–49. (In Russ).]
11. Zuhair M, Smit GSA, Wallis G, et al.. Estimation of the worldwide seroprevalence of cytomegalovirus: A systematic review and meta-analysis. *Rev Med Virol*. 2019;29(3):e2034. doi: 10.1002/rmv.2034
12. Lanzieri TM, Dollard SC, Bialek SR, Grosse SD. Systematic review of the birth prevalence of congenital cytomegalovirus infection in developing countries. *Int J Infect Dis*. 2014;22:44–48. doi: 10.1016/j.ijid.2013.12.010
13. Бабаченко И.В., Мельник О.В., Левина А.С. Цитомегаловирусная инфекция у часто болеющих детей // *Лечение и профилактика*. — 2012. — № 4. — С. 19–24. [Babachenko IV, Mel'nik OV, Levina AS. Tsitomegalovirusnaya infektsiya u chasto boleyushchikh detei. *Disease Treatment and Prevention*. 2012;(4):19–24. (In Russ).]
14. Жебрун А.Б., Куляшова Л.Б., Ермоленко К.Д., Закревская А.В. Распространенность герпесвирусных инфекций у детей и взрослых в С.-Петербурге по данным сероэпидемиологического исследования // *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии*. — 2013. — № 6. — С. 30–36. [Zhebrun AB, Kulyashova LB, Ermolenko KD, Zakrevskaya AV. Spread of herpesvirus infections in children and adults in St. Petersburg according to seroepidemiologic study data. *Žurnal mikrobiologii, èpidemiologii i immunobiologii = Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology*. 2013;(6):30–36. (In Russ).]
15. Stadler LP, Bernstein DI, Callahan ST, et al. Seroprevalence and Risk Factors for Cytomegalovirus Infections in Adolescent Females. *J Pediatric Infect Dis Soc*. 2013;2(1):7–14. doi: 10.1093/jpids/pis076
16. Марданлы С.Г., Арсеньева В.А., Марданлы С.С., Ротанов С.В. Распространенность вирусов герпеса человека среди континентов различного возраста // *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии*. — 2019. — № 2. — С. 50–55. [Mardarly SG, Arseneva VA, Mardarly SS, Rotanov SV. The prevalence rate of human herpes viruses among different age populations. *Žurnal mikrobiologii, èpidemiologii i immunobiologii = Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology*. 2019;(2):50–55. (In Russ).] doi: 10.36233/0372-9311-2019-2-50-55
17. Смирнова А.И., Россихина Е.В. Цитомегаловирус — возбудитель оппортунистических инфекций // *Вятский медицинский вестник*. — 2011. — № 1. — С. 36–44. [Smirnova AI, Rossikhina EV. Tsitomegalovirus — vzbuditel' opportunisticheskikh infektsii. *Medical Newsletter of Vyatka*. 2011;(1):36–44. (In Russ).]
18. Елецкая К.А., Намазова-Баранова Л.С., Кайтукова Е.В. и др. Связь массы тела и артериального давления у детей в возрасте 11 и 15 лет: ретроспективное одномоментное исследование // *Педиатрическая фармакология*. — 2019. — Т. 16. — № 4. — С. 211–215. [Eletsckaya KA, Namazova-Baranova LS, Kaytukova EV, et al. The Correlation Between Body Weight and Arterial Blood Pressure in 11 and 15 Years Old Children: Retrospective Cross-Sectional Study. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2019;16(4):211–215. (In Russ).] doi: 10.15690/pf.v16i4.2050
19. Намазова-Баранова Л.С., Елецкая К.А., Кайтукова Е.В., Макарова С.Г. Оценка физического развития детей среднего и старшего школьного возраста: анализ результатов одномоментного исследования // *Педиатрическая фармакология*. — 2018. — Т. 15. — № 4. — С. 333–342. [Namazova-Baranova LS, Yeletsckaya KA, Kaytukova EV, Makarova SG. Evaluation of the Physical Development of Children of Secondary School Age: an Analysis of the Results of a Cross-Sectional Study. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2018;15(4):333–342. (In Russ).] doi: 10.15690/pf.v15i4.1948
20. Мукожева Р.А., Куличенко Т.В., Бржозовская Е.А. и др. Серологический мониторинг уровня антител к возбудителям кори, краснухи и эпидемического паротита у школьников 11–17 лет в семи регионах Российской Федерации // *Российский педиатрический журнал*. — 2019. — Т. 22. — № 6. — С. 332–337. [Mukozheva RA, Kulichenko TV, Brzhozovskaya EA, et al. Serological monitoring of antibodies levels to measles, rubella, and mumps pathogens in schoolchildren aged 11–17 years in seven regions of the Russian Federation. *Rossiyskiy Pediatricheskij Zhurnal (Russian Pediatric Journal)*. 2019;22(6):332–337. (In Russ).] doi: 10.18821/1560-9561-2019-22-6-332-337
21. Маянский Н.А., Мукожева Р.А., Куличенко Т.В. и др. Серологический мониторинг уровней антител к возбудителям столбняка, дифтерии и коклюша у школьников 11–17 лет в семи регионах Российской Федерации // *Российский педиатрический журнал*. — 2019. — Т. 22. — № 2. — С. 81–87. [Mayansky NA, Mukozheva RA, Kulichenko TV, et al. Serological monitoring of levels of antibodies to pathogens of tetanus, diphtheria and pertussis in schoolchildren aged of 11–17 years in seven regions of the russian federation. *Rossiyskiy Pediatricheskij Zhurnal (Russian Pediatric Journal)*. 2019;22(2):81–87. (In Russ).] doi: 10.18821/1560-9561-2019-22-2-81-87
22. Болехан В.Н., Емельянов В.Н., Орлова Е.С. Ранняя половая жизнь как модель рискованного поведения // *Вестник Российской Военно-медицинской академии*. — 2017. — № 4. — С. 56–58. [Bolehan VN, Emelyanov VN, Orlova ES. Early sexual activity as a model of risk behavior. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2017;(4):56–58. (In Russ).]

23. Bates M, Brantsaeter AB. Human cytomegalovirus (CMV) in Africa: a neglected but important pathogen. *J Virus Erad.* 2016;2(3):136–142.

24. Рейтинг социально-экономического положения регионов — 2019. *РИА Рейтинг*. [Reiting sotsial'no-ekonomicheskogo polozheniya regionov — 2019. *RIA Rating*. (In Russ).] Доступно по: <https://riarating.ru/infografika/20190604/630126280.html>. Ссылка активна на 12.05.2021.

25. Korndewal MJ, Mollema L, Tcherniaeva I, et al. Cytomegalovirus infection in the Netherlands: seroprevalence, risk factors, and implications. *J Clin Virol.* 2015;63:53–58. doi: 10.1016/j.jcv.2014.11.033

26. Stadler LP, Bernstein DI, Callahan ST, et al. Seroprevalence of cytomegalovirus (CMV) and risk factors for infection in adolescent males. *Clin Infect Dis.* 2010;51(10):e76–e81. doi: 10.1086/656918

27. Ataman S, Colak D, Günseren F, et al. Investigation of cytomegalovirus seroepidemiology in Antalya with a population-based cross-sectional study and review of related data in Turkey. *Mikrobiyol Bul.* 2007;41(4):545–555.

28. Zhang Q, Gao Y, Peng Y, et al. Epidemiological survey of human cytomegalovirus antibody levels in children from Southeastern China. *Virol J.* 2014;11:123. doi: 10.1186/1743-422X-11-123

29. Mussi-Pinhata MM, Yamamoto AY. Natural History of Congenital Cytomegalovirus Infection in Highly Seropositive Populations. *J Infect Dis.* 2020;221(Suppl 1):S15–S22. doi: 10.1093/infdis/jiz443

30. Cannon MJ, Schmid DS, Hyde TB. Review of cytomegalovirus seroprevalence and demographic characteristics associated

with infection. *Rev Med Virol.* 2010;20(4):202–213. doi: 10.1002/rmv.655

31. Swanson EC, Schleiss MR. Congenital cytomegalovirus infection: new prospects for prevention and therapy. *Pediatr Clin North Am.* 2013;60(2):335–349. doi: 10.1016/j.pcl.2012.12.008

32. Schleiss MR, Diamond DJ. Exciting Times for Cytomegalovirus (CMV) Vaccine Development: Navigating the Pathways toward the Goal of Protecting Infants against Congenital CMV Infection. *Vaccines (Basel).* 2020;8(3):526. doi: 10.3390/vaccines8030526

33. Hanson H, Leiser C, Bandoli G, et al. Charting the Life Course: Emerging Opportunities to Advance Scientific Approaches Using Life Course Research. *J Clin Trans Sci.* 2020;5(1):e9. doi: 10.1017/cts.2020.492

34. Plotkin SA, Wang D, Oualim A, et al. The Status of Vaccine Development Against the Human Cytomegalovirus. *J Infect Dis.* 2020;221(Suppl 1):S113–S122. doi: 10.1093/infdis/jiz447

35. Pinninti S, Hough-Telford C, Pati S, Boppana S. Cytomegalovirus and Epstein-Barr Virus Infections. *Pediatr Rev.* 2016;37(6):223–234. doi: 10.1542/pir.2015-0072

36. Иванов А.А. Диагностика и лечение герпесвирусных инфекций в реальной клинической практике: у страха глаза велики // *Педиатрическая фармакология*. — 2021. — Т. 18. — № 2. — С. 146–152. [Ivanov AA. Diagnostika i lechenie herpesvirusnykh infektsii v real'noi klinicheskoi praktike: u strakha glaza veliki. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology.* 2021;18(2):146–152. (In Russ).] doi: 10.15690/pf.v18i2.2254

Статья поступила: 01.06.2021, принята к печати: 18.10.2021
The article was submitted 01.06.2021, accepted for publication 18.10.2021

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / ABOUT THE AUTHORS

Дубоносова Екатерина Юрьевна [Ekaterina Yu. Dubonosova, MD]; адрес: Российская Федерация, 119333, Москва, ул. Фотиевой, д. 10 [address: 10 Fotievoy Str., 119333 Moscow, Russian Federation]; **телефон:** +7 (499) 400-47-33; **e-mail:** katerina0582@ya.ru; **eLibrary SPIN:** 3024-1798

Намазова-Баранова Лейла Сеймуровна, д.м.н., профессор, академик Российской академии наук [Leyla S. Namazova-Baranova, MD, PhD, Professor, Academician of the RAS]; **адрес:** Российская Федерация, 119333, Москва, ул. Фотиевой, д. 10 [address: 10 Fotievoy Str., 119333 Moscow, Russian Federation]; **телефон:** +7 (499) 400-47-33; **eLibrary SPIN:** 1312-2147

Вишнева Елена Александровна, д.м.н. [Elena A. Vishneva, MD, PhD]; **адрес:** Российская Федерация, 119333, Москва, ул. Фотиевой, д. 10 [address: 10 Fotievoy street, 119333 Moscow, Russia]; **телефон:** 8 (499) 400-47-33; **eLibrary SPIN:** 1109-2810

Маянский Николай Андреевич, д.м.н., профессор, академик Российской академии наук [Nikolay A. Mayanskiy, MD, PhD, Professor of the RAS]; **адрес:** Российская Федерация, 117997, Москва, ул. Островитянова, д. 1 [address: 1 Ostrovityanova Str., 117997 Moscow, Russian Federation]; **телефон:** +7 (495) 936-94-11; **e-mail:** mayanskiy.nikolay@gmail.com, **eLibrary SPIN:** 2837-0193

Куличенко Татьяна Владимировна, д.м.н., профессор Российской академии наук [Tatiana V. Kulichenko, MD, PhD, Professor of the RAS]; **адрес:** Российская Федерация, 117997, Москва, ул. Островитянова, д. 1 [address: 1 Ostrovityanova Str., 117997 Moscow, Russian Federation]; **телефон:** +7 (495) 434-0329; **e-mail:** tkulichenko@yandex.ru, **eLibrary SPIN:** 9054-4560

Солошенко Маргарита Александровна, к.м.н. [Margarita A. Soloshenko, MD, PhD]; **адрес:** Российская Федерация, 119333, Москва, ул. Фотиевой, д. 10 [address: 10 Fotievoy Str., 119333 Moscow, Russian Federation]; **телефон:** +7 (499) 400-47-33; **e-mail:** margosoloshenko@mail.ru; **eLibrary SPIN:** 2954-9873