



## СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О МЕХАНИЗМАХ РАЗВИТИЯ ВРОЖДЕННОЙ ЦИТОМЕГАЛОВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

В.В. Васильев<sup>1,2</sup>, Н.В. Рогозина<sup>1</sup>, И.В. Маркин<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Детский научно-клинический центр инфекционных болезней, Санкт-Петербург, Россия

<sup>2</sup> Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия

### Modern concepts of the mechanisms of congenital cytomegalovirus infection development

V.V. Vasil'ev<sup>1,2</sup>, N.V. Rogozina<sup>1</sup>, I.V. Markin<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases, Saint-Petersburg, Russia

<sup>2</sup> North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint-Petersburg, Russia

#### Резюме

В обзоре представлены современные сведения отечественных и зарубежных авторов о возможных патогенетических механизмах влияния вируса на плод при цитомегаловирусной инфекции у беременных. Иммуносупрессивные изменения, являющиеся особенностью физиологического течения беременности, создают благоприятные условия для развития активной цитомегаловирусной инфекции. Способность вируса инфицировать широкий спектр клеток *in vivo* и запускать совокупность молекулярных механизмов приводит к изменению дифференцировки клеток плаценты, играющему ключевую роль в трансплacentарной передаче. Отдельно освещены процессы формирования хронической плацентарной недостаточности, которая приводит к возникновению гипоксии плода и к задержке внутриутробного развития. Проанализированы литературные данные о неспецифических метаболических изменениях матери и плацентарной активации провоспалительных цитокинов (TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL2, IL-6 и IL-8), возникающих при цитомегаловирусной инфекции и имеющих существенное значение в формировании гипоксии плода.

Кроме того, рассматривается роль отдельных клеток в предотвращении внутриутробного инфицирования, а именно децидуальных макрофагов, обладающих противовирусной активностью, децидуальных естественных киллеров и активированных ими Toll-подобных рецепторов. В статье также обсуждается генетическая предрасположенность к развитию манифестных форм врожденного инфекционного заболевания, в том числе связь полиморфизма генов TLR2 и Arg753Gln с повышенным риском внутриутробного инфицирования плода цитомегаловирусной инфекцией.

Характерными свойствами вируса являются выраженное генетическое разнообразие, способность к пожизненной персистенции в различных органах и тканях человека (секреторные железы, лимфорециркуляторные клетки, почки и др.) и репликации без повреждения клетки, а также — подавление клеточного иммунитета. В статье освещены вопросы генотипирования вируса и взаимосвязь некоторых генотипов с определенной органный патологией у новорожденных.

**Ключевые слова:** врожденная инфекция, цитомегаловирус, беременные, патогенез.

#### Abstract

The review presents modern information of domestic and foreign authors about possible pathogenetic mechanisms of the virus effect on the fetus in the case of cytomegalovirus infection in pregnant women. Immunosuppressive changes, which are a feature of the physiological course of pregnancy, create favorable conditions for the development of active cytomegalovirus infection. The virus's ability to infect a wide range of cells *in vivo* and trigger a set of molecular mechanisms causes changes in placental cell differentiation, which plays a key role in transplacental transmission. The processes of formation of chronic placental insufficiency, which leads to hypoxia of the fetus and to delay of intrauterine development, are separately highlighted. The literary data on non-specific metabolic changes of the mother and placental activation of proinflammatory cytokines (TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL2, IL-6 and IL-8), which occur in cytomegalovirus infection and are of significant importance in formation of hypoxia of the fetus have been analyzed.

In addition, the role of individual cells in preventing intrauterine infection is examined, namely the decidual macrophages with antiviral activity, the decidual natural killers and their activated toll-like receptors. The article also discusses the genetic predisposition to the development of manifest forms of EID, including the relationship of polymorphism of TLR2 and Arg753Gln genes with an increased risk of intrauterine infection of the fetus CMV.

Characteristic properties of the virus are pronounced genetic diversity, the ability to life-long persistence in various human organs and tissues (secretory glands, lymphatic cells, kidneys, etc.) and replication without cell damage, as well as suppressing cellular immunity. The article describes the issues of genotyping of virus and the relationship of some genotypes with certain organ pathology in newborns.

**Key words:** congenital infection, cytomegalovirus, pregnant women, pathogenesis.

## Введение

Цитомегаловирусная инфекция (ЦМВИ) широко распространена среди населения, заболеваемость не имеет сезонных колебаний. В подавляющем большинстве случаев инфекция у здоровых детей и взрослых протекает бессимптомно и носит самокупирующийся характер. Тяжелая форма ЦМВИ с поражением центральной нервной системы (ЦНС), желудочно-кишечного тракта и лёгких возможны в уязвимых группах, таких как пациенты с ослабленным иммунитетом и новорожденные [1].

Физиологические изменения, происходящие во время беременности, а также несовершенство функционального статуса иммунной системы плода обуславливают потенциально высокую заболеваемость врожденной ЦМВИ.

Предполагаемая частота врожденной ЦМВИ среди новорожденных варьирует от 0,2% до 6,1% во всем мире [2–4]. Встречаемость заболевания в Соединенных Штатах Америки, Канаде, Австралии и Западной Европе составляет 5–7 случаев на 1000 новорожденных. В Южной Америке, Африке и Азии показатели, как правило, выше, примерно 10–20 случаев на 1000 новорожденных. Встречаемость врожденного инфекционного заболевания (ВИЗ), ассоциированного с ЦМВ, неуклонно растет и регистрируется чаще, чем синдром Дауна, фетальный алкогольный синдром и расщепление позвоночника (*spina bifida*) [3]. В России частота врожденной ЦМВИ достигает 2,8% и варьирует в зависимости от исследуемых групп [4].

За последнее десятилетие достигнут значительный прогресс в изучении эпидемиологии ЦМВ, хотя истинные масштабы бессимптомных случаев заболевания все еще не известны [5]. Установлено, что частота врожденной ЦМВ зависит от распространенности ЦМВ среди женщин репродуктивного возраста. Серопревалентность к ЦМВ коррелирует с расой, этнической принадлежностью, социально-экономическим статусом и уровнем образования женщин [6]. В Европе и Северной Америке серопревалентность среди женщин составляет 50–60%, в большинстве стран Азии, Африки и Латинской Америки — 90–100% [7]. В Российской Федерации серораспространенность варьирует в зависимости от региона и составляет 78,8% в Москве и 81,9% в Санкт-Петербурге [8, 9].

Заражение плода ЦМВ возможно как при первичном инфицировании неиммунной беременной, так и при реактивации латентной инфекции [4]. В популяциях с высокой распространенностью ЦМВ ( $\geq 90\%$ ) почти все ВИЗ связаны с повторным инфицированием матерей. Отдаленные последствия со стороны ЦНС встречаются с одинаковой частотой при первичной и вторичной инфекции

матери [6]. Передача ЦМВ от матери плоду возможна в течение всей беременности, но на поздних сроках частота вертикальной передачи выше. Частота внутриутробной передачи составляет 36% в I, 40% во II и 66% в III триместре беременности [10].

Впервые ЦМВ был обнаружен немецким патологом Хьюго Риббертом в 1881 г., который заметил клетки с увеличенными ядрами в почках и околоушной слюнной железе у погибшего новорожденного. В 1956–1957 гг. Томас Хакл Веллер вместе со Смитом и Роу независимо друг от друга изолировали вирус, впоследствии известный как ЦМВ [11]. В 1984 г. была представлена первая последовательность ЦМВ человека (штамм AD169). В 1990 г. опубликован первый проект генома ЦМВ, крупнейшего последовательного генома, секвенированного на тот момент [12]. В нашей стране первые сообщения о ЦМВ появились в 1961 г., и принадлежали Ф.И. Ершову, который сообщил о выделении вируса из мочи, слюны и молока кормящей матери [13]. В конце 1960-х гг. ЦМВИ была признана одной из наиболее частых причин смерти в посттрансплантационном периоде у реципиентов органов и костного мозга [12]. В 1967 г. ЦМВИ была включена в Международную номенклатуру ВОЗ как отдельная нозологическая единица

## Этиология, эпидемиология

Возбудитель ЦМВИ — *Cytomegalovirus hominis* — отнесен к семейству *Herpesviridae*, подсемейству *Betaherpesvirinae*, роду *Cytomegalovirus*. ЦМВ является самым крупным из вирусов герпеса человека и по тератогенной значимости занимает второе место после вируса краснухи [14]. Двухцепочечная линейная ДНК вируса кодирует не менее 166 белков. ЦМВ способен к длительной персистенции в организме, обладает преимущественно нейротропным, эпителиотропным, гепатотропным и кардиотропным действием [15]. Полная элиминация возбудителя невозможна, формируется латентное, пожизненное носительство вируса с риском реактивации при благоприятных для вируса условиях. От других представителей семейства герпес-вирусов ЦМВ отличается значительно меньшей скоростью репродукции. Иммунитет при ЦМВИ нестойкий, нестерильный и формируется достаточно поздно (на 28-й день болезни) [13, 15].

Источник заражения — человек с первичной инфекцией (манифестной, субклинической) или в период реактивации (клинической или бессимптомной) латентной ЦМВИ. Наибольшее эпидемиологическое значение для передачи ЦМВ беременным представляют дети дошкольного и младшего школьного возраста [16]. Посещая детские сады, дети инфицируются ЦМВ от своих сверстников, а затем инфицируют матерей. Многодетные матери,

медработники, а также сотрудники детских садов и школ с большей частотой подвергаются инфицированию вирусом [6]. Основные механизмы передачи — воздушно-капельный и контактно-бытовой, факторами передачи являются биологические жидкости (слюна, слезы, моча). Преимущественным способом заражения признана передача ЦМВ со слюной во время поцелуев, что связано с высокой тропностью вируса к тканям слюнных желез [12].

Вирус характеризуется значительным антигенным разнообразием. Современные исследования подтверждают наличие множества штаммов ЦМВ у различных групп пациентов, включая иммунокомпетентных людей, детей с ВИЗ, лиц, инфицированных вирусом иммунодефицита (ВИЧ), реципиентов костного мозга и т.п. [2, 13]. В настоящее время выделены 4 патогенных для человека штамма. Распределение ЦМВ по генотипам основано на анализе генов, кодирующих гликопротеины, которые условно подразделяют на 3 комплекса: gC-I, gC-II и gC-III [17]. Гликопротеин gB относится к гликопротеиновому комплексу gC-I. Гликопротеины gN и gM образуют высокомолекулярный гликопротеиновый комплекс gC-II. Гликопротеиновый комплекс gC-III состоит из белков gH, gL и gO. Известно 10 генов, для которых характерны полиморфизмы RL6, RL12, UL4, UL18, UL55(gB), UL73(gN), UL74(gO), UL139, UL144 и UL146, однако единая система генотипирования ЦМВ пока не разработана [18].

Наиболее изученным является гликопротеин gB, необходимый для проникновения вируса в клетки-мишени (кодируется геном UL55), у которого идентифицировано 5 генотипов: gB1, gB2, gB3, gB4 и gB5. gB обладает высокой генетической изменчивостью. Установлено, что gB-1 преимущественно регистрируется в Азии и Египте, gB-1 и gB2 — в Северной Америке, gB1, gB2 и gB3 — по всей Европе (за исключением Сербии, где наиболее часто выявляется генотип gB4) [19].

Многими авторами высказываются предположения о роли различных генотипов ЦМВ в формировании определенной органной патологии у новорожденных (табл.).

В Китае у детей с симптоматической формой ВИЗ также преобладали gH1 и gH2 генотипы [20], у новорожденных с выраженной тромбоцитопенией преимущественно регистрировался генотип gH2. В Мексике у новорожденных с бессимптомной формой врожденной ЦМВ чаще выявлялся генотип gB2 [21]. В Соединенных Штатах Америки у 1/3 новорожденных с врожденной ЦМВ регистрировалась инфекция, вызванная более чем 1 генотипом ЦМВ, среди которых доминировал gB1 [22]. В Ираке среди детей с врожденной ЦМВИ доминировал генотип gB3 [23]. В клинической картине у данных новорожденных доминировали желтуха, гепатоспленомегалия, геморрагическая сыпь и микроцефалия. Смешанная инфекция (gB3 и gB1) была выявлена только в 1 случае.

### Механизмы внутриутробного инфицирования

Источником внутриутробного инфицирования плода является мать ребенка, перенесшая ЦМВИ (острую, реинфекцию, рецидив) во время беременности.

Начальная репродукция вируса происходит в месте входных ворот в клетках ретикулоэндотелиальной системы и эндотелия, где отсутствует локальная иммунная реакция, затем возбудитель распространяется в регионарные лимфатические узлы. Во время беременности ЦМВИ может сопровождаться активной репликацией вируса. Адсорбция ЦМВ к клеткам осуществляется в результате связывания расположенных на наружной поверхности вириона гликопротеинов с клеточными рецепторами. Гликопротеин-B связывается с гепаринсульфатом клетки, инициируя взаимодействие вируса с клеточной поверхностью [27].

Проникнув в клетку, нуклеокапсид транспортируется к ядру, где осуществляются транскрипция, репликация вирусного генома и инкапсидация ДНК. После инкапсидации вновь синтезированных вирусных геномных ДНК нуклеокапсиды выходят из ядра через двойную ядерную мембрану в цитозоль и переносятся в вирусный сборочный комплекс. Синтез вирусных белков достигает максимума через 15 ч после инфицирования.

Таблица

Распределение генотипов ЦМВ у детей с врожденной ЦМВИ

Генотип	Ген	Клиника	Форма заболевания	Страна, источник
gB1	gB (UL55)	Поражение печени	Симптоматическая форма	Китай [24]
gN4	gN (UL73)	Неврологические нарушения		Польша [25]
gN2	gN (UL73)	Врожденные пороки сердца, тромбоцитопения		Польша [25]
B1	UL 144	Отсутствие клинических проявлений	Субклиническая форма	Польша [26]
gH1	gH (UL75)	Нейросенсорная тугоухость	Врожденная ЦМВИ с изолированным снижением слуха	Польша [26]

Сначала образуются сверххранние белки (IE), затем — все остальные (ранние — E и поздние — L). Сформированные инфекционные частицы высвобождаются во внутриклеточное пространство, взаимодействуют с рецепторами соседних клеток при помощи каскада реакций с гликопротеином-B (поверхностными белками вируса) и проникают в клетку путём рецепторного эндоцитоза и слияния мембран. ДНК вируса становится транскрипционно активной только при проникновении в ядро клетки. При репродукции вируса макромолекулярный синтез клеток не нарушается, параллельно продолжается синтез клеточных белков, в связи с чем возможна длительная персистенция ЦМВ [27, 28].

Из лимфатических узлов вирус гематогенным путем попадает в различные органы-мишени, необходимые для его эффективной репродукции. Инфицированные вирусом клетки видоизменяются, приобретая характерную патоморфологию гигантских клеток с включениями (скопления возбудителя), которые можно встретить в эпителии почечных канальцев, мышечной и нервной ткани, в ткани печени, глии, нейронах и других органах. Образование крупных клеток сопровождается нарушениями метаболизма пораженных органов, процесс может привести к развитию интерстициального фиброза и множественным кальцификатам [29].

В патогенезе антенатального инфицирования плода цитомегаловирусом большую роль играет состояние иммунного статуса матери. Физиологические особенности функционирования иммунной системы женщины при беременности создают предпосылки для первичного заражения или реактивации латентной ЦМВИ. Установлено, что при ЦМВИ наиболее выражены нарушения функционирования клеточного иммунитета, для которого вирус является мощным супрессором [30]. Скорость репликации вируса в клетках определяется эффективностью цитотоксического Т-клеточного иммунитета. На моделях ЦМВИ у животных продемонстрировано, что снижение количества CD4+ Т-клеток сопровождалось более тяжелым течением заболевания. Беременные с первичной ЦМВИ имеют недостаточный Т-клеточный ответ как минимум в течение 9 месяцев после инфицирования. Когда антенатальная передача вируса плоду не происходила, у беременных регистрировался сверххранний и эффективный пролиферативный ответ CD4+ Т-клеток на антигены вируса. Кроме того, в данной группе беременных отмечен высокий процент CD4+ Т-клеток с фенотипом IL-7Rpos, что позволило предположить авторам их значимую роль в контроле над ЦМВИ [31]. Реактивация ЦМВИ у ранее инфицированных женщин приводит к снижению абсолютных показателей

CD3+ CD4+ и повышению цитотоксического звена иммунитета (CD8+, CD16+, CD56+) [30].

При снижении Т-клеточного иммунного ответа большее значение приобретают реакции врожденного иммунитета, которые при ЦМВИ реализуются с участием естественных киллеров (NK-клеток). Предполагают, что предотвращению внутриутробной трансмиссии может способствовать фенотипическое переключение в децидуальных естественных киллерах (англ. *Uterine natural killer* — uNK). При нормально протекающей беременности цитотоксические свойства uNK ограничены [32].

Результаты исследований как *in vivo*, так и *in situ* продемонстрировали активацию цитотоксических функций uNK децидуальными фибробластами, инфицированными ЦМВ. CD56 «+» uNK способны проникать в инфицированные ЦМВ ткани и уничтожать пораженные клетки посредством активации рецепторов NKG2C/E и NKG2D [33]. Децидуальные макрофаги (ДМФ), занимающие второе место по численности после NK-клеток, экспрессируют высокие уровни Toll-подобных рецепторов (TLR 1–9). Активация Toll-подобных рецепторов приводит к продукции интерферонов (IFN) с противовирусной активностью [34].

Известно, что такие полиморфизмы гена TLR2, как Arg753Gln, ассоциированы с ЦМВИ. Отечественными авторами было показано, что риск развития внутриутробного инфицирования плода связан с носительством аллеля Arg, а носительство аллеля Gln — напротив, связано с пониженным риском реализации ВИЗ. Замена Gln на Arg может привести к конформационным изменениям в TIR-домене и к нарушению передачи сигнала с TLR2, что, возможно, приводит к снижению выработки провоспалительных цитокинов и инфицированию плода [35].

Обсуждается роль плацентарных макрофагов (клетки Кащенко — Гофбауэра) в предотвращении распространения вируса от матери к плоду. При гистологическом исследовании плацент экспрессия ЦМВ последовательно снижалась от децидуальных клеток базальной пластины к эндотелиоцитам капилляров терминальных ворсин, что может быть обусловлено противовирусной активностью плацентарных макрофагов [34].

Существенная роль в основе негативного влияния ЦМВ отводится прямому цитопатическому действию на уровне системы «плацента — плод». ЦМВ способен инфицировать широкий спектр клеток *in vivo* и может запускать совокупность молекулярных механизмов, которые изменяют дифференцировку ворсин и сосудов плаценты [36].

Вирус влияет на регуляцию функций белков, участвующих в дифференцировке клеток-предшественников трофобласта (*TBPC*, от англ.



*trophoblast progenitor stem cells*), тем самым препятствуя самым ранним этапам роста новых ворсинок хориона. Такие белки, как Geminin, HMGA2, SOX2, GATA3, PPAR- $\gamma$  и др., участвуют в самообновлении, транскрипции, миграции и инвазии трофобласта [36]. Нарушение регуляции данных белков уменьшает популяцию зрелых клеток трофобласта (цито- и синцитиотрофобласта). Кроме того, инфицированные *ТВРС* также могут способствовать распространению вируса среди клеток в плаценте.

ЦМВ может реплицироваться во вневорсинчатом трофобласте и нарушать его инвазию посредством подавления экспрессии матриксных металлопротеиназ 2 и 9 (ММР-2 и ММР-9) и интегрина  $\alpha 1\beta 1$ . В 2022 г. японские авторы подтвердили эту теорию [37], обнаружив необычные скопления или «островки» вневорсинчатого трофобласта в плацентах матерей с активной ЦМВИ.

Wingless-сигнальный путь (Wnt) необходим для дифференцировки и миграции трофобласта. В настоящее время известен канонический путь активации каскада Wnt, в основе которого лежит стабилизация белка  $\beta$ -катенина, а также неканонический путь. ЦМВ может воздействовать на оба пути, подавляя синтез  $\beta$ -катенина и повышая экспрессию неканонического рецептора Wnt (орфанного рецептора 2, ROR2), чтобы изменить передачу сигналов и ингибировать миграцию трофобласта [38].

Аномальная плацентарная гемодинамика, неадекватная миграция и инвазия трофобласта могут привести к снижению транспорта кислорода и питательных веществ плоду. Как показали исследования И.Н. Горикова [39], в каждом втором случае при активной ЦМВИ формируется хроническая плацентарная недостаточность (ХПН) инфекционного генеза, которая характеризуется неадекватным ремоделированием или патологией спиральных артерий, приводящим к ограничению материнского кровотока, что ведет к возникновению гипоксии плода и, как следствие, к задержке внутриутробного развития (ЗВУР).

Плацентарная недостаточность может быть результатом прямого вирусного поражения эндотелия. ЦМВ, инфицируя эндотелий сосудов плаценты, способствует развитию воспалительной реакции [40]. ЦМВ-индуцированная активация цитокинов вызывает развитие эндотелиопатии, активацию системы комплемента, что является начальным звеном синтеза антифосфолипидных антител (АФА) и молекул адгезии с последующим развитием тромбофилии, формированием тромбоцитарных бляшек и плацентарной недостаточности. Персистирующая ЦМВИ может вызывать повышенный апоптоз эндотелиоцитов на протяжении длительного времени. Вирус подавляет синтез

и экспрессию клетками эндотелия сложного комплекса гепарансульфат-протеогликана, а также снижает экспрессию эндотелиоцитами тромбомодулина, что ведет к уменьшению тромбомодулин-зависимой активации протеина С и способствует повышенному тромбообразованию [41]. При лабораторном исследовании маркеры тромбофилии и антифосфолипидные антитела значительно чаще выявляются в группе беременных с активной ЦМВИ, по сравнению с группой здоровых беременных [40].

Гипоксия плода усугубляется в связи с иммунологическими нарушениями. Исследования отечественных и зарубежных ученых выявили повышенную продукцию провоспалительных цитокинов (TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-2, IL-6 и IL-8) у беременных с ЦМВИ [42–44]. Благоприятное течение беременности определяется балансом между уровнями провоспалительных и противовоспалительных цитокинов. Повышенный уровень цитокинов в I триместре связан с прерыванием беременности, а во II и III триместрах приводит к увеличению синтеза амниотическими оболочками простагландина, способствующего преждевременному развитию родовой деятельности (рис.). TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  и IL-8 изменяет продукцию оксида азота (NO), способствуя развитию эндотелиальной дисфункции сосудов пуповины. Под влиянием цитокинов повышается прокоагуляционная активность эндотелиоцитов, увеличивается их адгезивность для лейкоцитов и тромбоцитов. Под влиянием избыточной концентрации TNF- $\alpha$  происходит ингибирование процесса роста и ангиогенеза терминальных ворсин. MCP-1 и TNF- $\alpha$  оказывают свое негативное влияние на развитие плода посредством снижения функции синцитиотрофобластов в обмене питательных веществ и газа. Нарушение целостности синцитиотрофобластного барьера приводит к более быстрому распространению вируса. Эмбриотоксичность IFN- $\gamma$  является одним из основных механизмов невынашивания. Доказано, что ЦМВ может запускать и поддерживать аутоиммунные процессы. И.Н. Гориковым обнаружена высокая концентрация циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) в сыворотке беременных с реактивацией ЦМВИ в III триместре беременности, что, по мнению автора, может указывать на активацию аутоиммунных процессов в инициации преждевременной родовой деятельности [45].

В процессах формирования гипоксии и нарушении кровоснабжения плода при ЦМВИ имеют значение неспецифические метаболические нарушения. И.А. Андриевская и др. в 2018 г. [46] выявили влияние ЦМВ на структурно-функциональное состояние эритроцитов крови беременных вследствие индукции свободно-радикальных процессов и процессов липопероксидации, наряду с фермен-



Рис. Перестройка цитокинового профиля у женщин с активной ЦМВИ. Рисунок авторов

тативной деградацией фосфолипидов и усилением образования арахидоновой кислоты, что приводит к развитию гемической гипоксии (снижение способности гемоглобина эритроцитов присоединять, транспортировать и отдавать кислород в тканях) у беременных. В 2020 г. те же авторы [47] установили реактивацию ЦМВИ как фактор развития железодефицитной анемии в результате активации процессов перекисного окисления липидов и наличия свободных жирных кислот, которые способствуют повреждению эритроцитов.

Весомую роль в развитии гипоксии играет повышенное сосудистое сопротивление, которое развивается за счет нарушения дифференцировки клеток эндотелия в маточных и пуповинной артериях. К.К. Петровой [48] установлена роль активной ЦМВИ в I триместре беременности в росте сосудистого сопротивления в обеих маточных артериях, что приводит к снижению поступления крови к плоду, а ее активация во II триместре ведет к повышению сосудистого сопротивления и в артерии пуповины (что указывает на дальнейшее развитие плацентарной недостаточности). При изучении биохимического состава плацент при реактивации ЦМВИ М.Т. Луценко с др. выявили снижение активности нуклеозид-дифосфатазы,  $\alpha$ -кетоглутаратдегидрогеназного и пируватдегидрогеназного комплексов [49]. Белки ЦМВ (тегумент) ингибируют  $\alpha$ -кетоглутарат, что приводит к подавлению активности сукцинил-КоА, обеспе-

чивающего завершение пируватдегидрогеназного цикла до формирования ацетил-КоА. Данные расстройства являются еще одной причиной морфологической дезадаптации плаценты, выражающейся в увеличении числа погибших ворсин, их некротическом изменении и появлении большого числа незрелых ворсин [50].

Вслед за поражением плаценты ЦМВ трансплацентарно проникает через пупочную вену в организм плода, вызывая его повреждения. Патологические изменения плаценты, наступившие в результате прямого цитопатического действия вируса, повышают проницаемость плацентарного барьера.

На сегодняшний день проведены единичные исследования, посвященные механизмам, с помощью которых ЦМВ преодолевает фетоплацентарный барьер. Предполагается, что первым механизмом является непосредственное проникновение возбудителя из микроциркуляторного русла матки. В процессе плацентации инвазивный вневорсинчатый трофобласт (ЕСТВ-клетки) проникает в децидуальную оболочку, образует компактные клеточные столбцы и «вторгается» в эндотелий спиральных артерий матки (эндоваскулярный вневорсинчатый трофобласт). ЦМВ сначала инфицирует материнские децидуальные клетки (в I триместре вирус реплицируется преимущественно в эпителиальных клетках эндометрия базальной децидуальной оболочки, на более поздних сроках — в париетальной оболочке), а затем

вирусные частицы проникают в проксимальные ЕСТВ-клетки, которые действуют как векторы, обеспечивающие передачу вируса в сосудистую сеть плода. Это подтверждается при гистологическом исследовании плацент, где большие скопления вируса обнаруживаются преимущественно во вневорсинчатом трофобласте [51].

Второе предположение заключается в том, что вирус распространяется от клетки к клетке. Децидуальная оболочка является функциональным слоем эндометрия, состоящим из эпителиальных, стромальных и иммунных клеток, среди которых преобладают децидуальные естественные киллеры (дЕК). ЦМВ обладает способностью реплицироваться в вышеперечисленных клетках, что позволяет вирусу распространяться от клетки к клетке. Считается, что таким образом вирионы ЦМВ достигают слоя вневорсинчатого трофобласта с последующим распространением в синцитио- и цитотрофобласт. И наконец, третьим возможным механизмом является транцитоз вирионов через иммуноопосредованные рецепторы. Синцитиальный слой трофобласта обладает значительной устойчивостью к ЦМВ, ограничивая вертикальную трансмиссию вируса к плоду. Предполагают, что данные клетки придают противовирусную устойчивость другим нетрофобластным клеткам посредством эффекторов, которые действуют паракринным образом. Следовательно, для эффективной репликации вирус должен достичь цитотрофобласта. Этому способствует транцитоз вирионов путем связывания с неонатальными Fc-рецепторами, экспрессируемыми синцитиотрофобластом, которые опосредуют транспорт IgG в больших количествах [52].

Врожденная ЦМВИ развивается в результате антенатального трансплацентарного заражения плода вирусом. С учетом периодов внутриутробного развития характерно несколько типов передачи. От момента зачатия до появления у плода кровообращения доминирует герминативный тип (через половые клетки), который заканчивается в конце 3-й недели гестации. С момента появления у плода кровообращения ЦМВ передается с помощью гематогенно-трансплацентарного типа вертикальной передачи. До конца 4-го месяца плацентарный барьер двухслойный, его способны преодолевать только вирусы. В фетальном периоде, начиная с 5-го месяца внутриутробного развития, плацентарный барьер становится однослойным [33, 36].

Возможен и интранатальный механизм передачи ЦМВ, реализующийся контактным путем через кожные покровы и глаза плода и аспирационным путем при заглатывании секретов родовых путей матери. Инкубационный период при интранатальном инфицировании составляет в среднем 3–14 дней [2, 3, 10].

Риск инфицирования плода, тяжесть течения врожденной ЦМВИ и влияние вышеперечисленных патогенетических факторов зависят от сроков инфицирования и от формы заболевания матери [6]. Наиболее опасным для плода является первичное инфицирование матери во время беременности (риск передачи инфекции до 60%) и в меньшей степени — в результате реактивации хронической инфекции (вторичная инфекция). Более низкий риск заражения плода ЦМВ при вторичной инфекции связан с передачей материнских антител, более низкими титрами вируса и укороченным периодом его воздействия. Иммуноглобулины класса G (IgG), обладающие высокой степенью avidности связывания с молекулой антигена, способны проникать через плацентарный барьер и существенно сдерживать интенсивность репликации возбудителя и степень выраженности виремии [10].

При инфицировании в I–II триместре гестации возникают эмбриопатии и ранние фетопатии, которые обуславливают формирование грубых пороков развития, в большинстве случаев не совместимых с жизнью. При фетопатиях развивается генерализованное заболевание с нарушениями кровообращения, дистрофическими и некробиотическими процессами. Результатом могут быть изменения, напоминающие эмбриональные пороки развития (гидроцефалия, гидронефроз, кистозные изменения в органах и тканях). Для поздних фетопатий (инфицирование в III триместре) характерны гепатиты, нефриты, энцефалиты, миокардиты [37].

Механизм поражения нервной системы при врожденной ЦМВИ обусловлен ее нейротропными свойствами, приводящими к ингибированию дифференцировки нейронов и индукции апоптоза в нейральных клетках-предшественниках [53]. ЦМВ, проникая через гематоэнцефалический барьер до 24-й недели, вызывает структурные изменения в коре головного мозга и задержку миелинизации белого вещества, приводя к мальформациям головного мозга, нарушению формирования коры, микроцефалии, гипоплазии мозжечка, вентрикуломегалии [54]. Действуя как повреждающий фактор на метаболизм прогестерона, вирус приводит к снижению содержания гормона и его важнейших для формирования нервной системы метаболитов: 5 $\alpha$ -ДГП и 5 $\alpha$ -прегнан-3 $\alpha$ -ол, 20-она [55]. Развитие энцефалита сопровождается поражением клеток серого и белого вещества, хориоидального сплетения и периепендиматита. В последующем формируется тяжелая неврологическая патология (гидроцефальный синдром, грубая задержка психомоторного развития, спастический тетрапарез, микроцефалия).

При заражении после 22-й недели гестации изменения ЦНС часто сочетаются с поражением глаз (хориоретиниты, катаракта, атрофия зритель-

ного нерва). В перицитах сетчатки вирус активирует провоспалительные и ангиогенные цитокины, в сосудистом слое сетчатки нарушает миграцию эндотелиоцитов, что приводит к склерозированию сосудов сетчатки и развитию артериовенозных анастомозов [56].

Вирус оказывает прямое цитопатическое действие на паренхиму печени, поражает желчные протоки с развитием холестатического гепатита. Возникают интерстициальное воспаление, васкулиты и дистрофические изменения в окружающих тканях [57], причем формирование холестатического варианта врожденного ЦМВ-гепатита возникает преимущественно при первичном инфицировании женщины во время беременности.

С перенесенной ЦМВИ во время беременности связывают развитие некоторых почечных фетопатий (подковообразная почка, кистозные изменения, дисплазии, стенозы мочеточников) [58], достаточно редко поражение почек может проявляться в виде врожденного нефротического синдрома. Цитопатическому действию преимущественно подвергается нефротелий извитых канальцев, иногда в процесс вовлекаются клубочки, возможна репликация вируса в мезангиоцитах. Довольно часто в почках выявляются участки лимфогистиоцитарной инфильтрации.

Значительно реже изменяется сердечно-сосудистая система. По данным Л.Ю. Барычевой и др. [59], в структуре пороков развития сердца у детей с врожденной ЦМВИ преобладают пороки в виде дефекта межпредсердной перегородки, межжелудочковой перегородки, стеноза устья аорты и сращения створок митрального клапана. Изменения миокарда в дальнейшем трансформируются в хронические формы кардиальной патологии.

Внутриутробное поражение органов дыхания может быть причиной гипоплазии легких, нарушения строения бронхиального дерева и легочных сосудов, развития тяжелой интерстициальной пневмонии. Есть сообщения о тяжелых пневмониях при врожденной ЦМВ-инфекции. Вирус обладает тропизмом к пневмоцитам 2-го типа, вызывая нарушение продукции сурфактанта, метаплазию эпителия, синдром дыхательных расстройств и в дальнейшем — хронизацию процесса [58].

### Заключение

Интерес к проблеме врожденной ЦМВИ обусловлен потенциальным риском формирования прогностически неблагоприятных последствий, требующих больших экономических затрат на реабилитацию.

На сегодняшний день большинство научных работ посвящено вопросам диагностики и лечения врожденного инфекционного заболевания. Несомненно, необходим постоянный поиск новых со-

временных методов диагностики и профилактики. Фундаментальные исследования, направленные на изучение механизмов внутриутробного инфицирования ЦМВ, имеют более отдаленную перспективу применения их результатов на практике.

Несмотря на длительный отечественный и зарубежный опыт изучения, представления о патогенезе врожденной ЦМВИ остаются неполными, что не позволяет представить патологический процесс во всех деталях. Наиболее подробно изучены вирусологические и частично генетические характеристики самого возбудителя. В дальнейшем необходимо расширять знания о патогенезе с учетом генетических характеристик вируса. Взаимосвязь конкретных генотипов ЦМВ с клинической картиной должна быть проанализирована в более крупных популяциях, чтобы определить, могут ли конкретные варианты генома являться прогностическими маркерами реализации поражения плода, течения и исходов заболевания.

### Литература

1. Marsico C, Kimberlin DW. Congenital Cytomegalovirus infection: advances and challenges in diagnosis, prevention and treatment. *Ital J Pediatr*. 2017 Apr 17;43(1):38. doi: 10.1186/s13052-017-0358-8. PMID: 28416012; PMCID: PMC5393008.
2. Chiopris G, Veronese P, Cusenza F, et al. Congenital Cytomegalovirus Infection: Update on Diagnosis and Treatment. *Microorganisms*. 2020;8(10):1516. Published 2020 Oct 1. doi:10.3390/microorganisms8101516
3. Kabani N, Ross SA. Congenital Cytomegalovirus Infection. *J Infect Dis*. 2020 Mar 5;221(Suppl 1):S9-S14. doi: 10.1093/infdis/jiz446. PMID: 32134480; PMCID: PMC8453618.
4. Рогозина, Н.В. Ante- и постнатальная диагностика и комплексное лечение врожденной цитомегаловирусной инфекции / Н.В. Рогозина [и др.] // Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2019;64(6):89-93. <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2019-64-6-89-93>
5. Aldè M, Caputo E, Di Berardino F, et al. Hearing outcomes in children with congenital cytomegalovirus infection: From management controversies to lack of parents' knowledge. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2023;164:111420. doi:10.1016/j.ijporl.2022.111420
6. Britt WJ. Human Cytomegalovirus Infection in Women With Preexisting Immunity: Sources of Infection and Mechanisms of Infection in the Presence of Antiviral Immunity. *J Infect Dis*. 2020;221(Suppl 1):S1-S8. doi:10.1093/infdis/jiz464
7. Gorun F, Motoi S, Malita D, et al. Cytomegalovirus seroprevalence in pregnant women in the western region of Romania: A large-scale study. *Exp Ther Med*. 2020;20(3):2439-2443. doi:10.3892/etm.2020.8945
8. Распространенность цитомегаловирусной инфекции среди беременных женщин в г. Москве / Н.С. Науменко, А.В. Белова, О.Р. Асатурова, А.П. Никонов // Молекулярная диагностика 2017 : сборник трудов IX Всероссийской научно-практической конференции с международным участием, Москва, 18 — 20 апреля 2017 года. — М.: ООО фирма «Юлис», 2017. — С. 406 — 408. — EDN ZONVQP.
9. Рогозина, Н.В. Некоторые серологические маркеры возбудителей TORCH-комплекса у беременных в Санкт-Петербурге / Н.В. Рогозина, И.В. Маркин, В.В. Васильев // Материалы VIII конгресса Евро-Азиатского Общества по инфекционным болезням. — СПб., 2022. — С. 101 — 102.



10. Blázquez-Gamero D, Galindo Izquierdo A, Del Rosal T, et al. Prevention and treatment of fetal cytomegalovirus infection with cytomegalovirus hyperimmune globulin: a multicenter study in Madrid. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2019;32(4):617-625. doi:10.1080/14767058.2017.1387890
11. Craig JM, Macauley JC, Weller TH, Wirth P. Isolation of intranuclear inclusion producing agents from infants with illnesses resembling cytomegalic inclusion disease. *Proc Soc Exp Biol Med.* 1957 Jan;94(1):4-12. doi: 10.3181/00379727-94-22841. PMID: 13400856.
12. Martí-Carreras J, Maes P. Human cytomegalovirus genomics and transcriptomics through the lens of next-generation sequencing: revision and future challenges. *Virus Genes.* 2019;55(2):138-164. doi:10.1007/s11262-018-1627-3
13. Долгих, Т.И. Эпидемиологические аспекты цитомегаловирусной инфекции у детей первого года жизни / Т.И. Долгих, В.З. Долматов, Е.А. Гашина // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии. — 2004. — № 5. — С. 26–30.
14. Герпес-вирусные инфекции человека : руководство для врачей / под ред. В.А. Исакова. — 2-е изд., перераб. и доп. — СПб.: СпецЛит, 2013. — 670 с.
15. Неверов В.А. Герпес-вирусные инфекции, вызываемые лимфотропными вирусами. Часть IV / В.А. Неверов, Т.П. Демиденко, В.В. Васильев // Российский семейный врач. — 2018. — Т. 22, №. 3. — С. 5–13.
16. Jenks CM, Hoff SR, Mithal LB. Congenital Cytomegalovirus Infection: Epidemiology, Timely Diagnosis, and Management. *Neoreviews.* 2021;22(9):e606-e613. doi:10.1542/neo.22-9-e606
17. Ванькова, О.Е. К вопросу генотипирования цитомегаловирусов / О.Е. Ванькова, Н.Ф. Бруснигина, Г.И. Григорьева // Журнал МедиАль. — 2017. — № 2 (20). — С. 65–72.
18. Pignatelli S., Maurizio D., Ladini M.P. et al. Development of a multiplex PCR for the simultaneous amplification and genotyping of glycoprotein N among human cytomegalovirus strains. *New Microbiol.* 2010. № 33 (3). P. 257-262.
19. Wang HY, Valencia SM, Pfeifer SP, Jensen JD, Kowalik TF, Permar SR. Common Polymorphisms in the Glycoproteins of Human Cytomegalovirus and Associated Strain-Specific Immunity. *Viruses.* 2021;13(6):1106. Published 2021 Jun 9. doi:10.3390/v13061106
20. Chen LY, Li W, Xu JL, et al. *Zhonghua Er Ke Za Zhi.* 2019;57(8):597-602. doi:10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2019.08.005
21. Arellano-Galindo J, Villanueva-García D, Cruz-Ramirez JL, et al. Detection and gB genotyping of CMV in Mexican preterm infants in the context of maternal seropositivity. *J Infect Dev Ctries.* 2014;8(6):758-767. Published 2014 Jun 11. doi:10.3855/jidc.3501
22. Pinninti SG, Rodgers MD, Novak Z, et al. Clinical Predictors of Sensorineural Hearing Loss and Cognitive Outcome in Infants with Symptomatic Congenital Cytomegalovirus Infection. *Pediatr Infect Dis J.* 2016;35(8):924-926. doi:10.1097/INF.0000000000001194
23. Alwan SN, Shamran HA, Ghaib AH, et al. Genotyping of Cytomegalovirus from Symptomatic Infected Neonates in Iraq. *Am J Trop Med Hyg.* 2019;100(4):957-963. doi:10.4269/ajtmh.18-0152
24. Sarkar A, Das D, Ansari S, Chatterjee RP, Mishra L, Basu B, Ghosh SK, Bhattacharyay M, Chakraborty N. Genotypes of glycoprotein B gene among the Indian symptomatic neonates with congenital CMV infection. *BMC Pediatr.* 2019 Aug 22;19(1):291. doi: 10.1186/s12887-019-1666-5.
25. Paradowska E, Studzińska M, Suski P, et al. Human cytomegalovirus UL55, UL144, and US28 genotype distribution in infants infected congenitally or postnatally. *J Med Virol.* 2015;87(10):1737-1748. doi:10.1002/jmv.24222
26. Paradowska E, Jabłońska A, Studzińska M, et al. Cytomegalovirus glycoprotein H genotype distribution and the relationship with hearing loss in children. *J Med Virol.* 2014;86(8):1421-1427. doi:10.1002/jmv.23906
27. Андропова, В.А. Современная этиотропная химиотерапия цитомегаловирусной инфекции человека: клиническая эффективность, молекулярный механизм действия, лекарственная устойчивость, новые тенденции и перспективы. Часть 2 / В.А. Андропова // Вопросы вирусологии. — 2018. — № 63(6). — С. 250–260.
28. Hashimoto Y, Sheng X, Murray-Nerger LA, Cristea IM. Temporal dynamics of protein complex formation and dissociation during human cytomegalovirus infection. *Nat Commun.* 2020;11(1):806. Published 2020 Feb 10. doi:10.1038/s41467-020-14586-5
29. Krstanović F, Britt WJ, Jonjić S, Brizić I. Cytomegalovirus Infection and Inflammation in Developing Brain. *Viruses.* 2021;13(6):1078. Published 2021 Jun 4. doi:10.3390/v13061078
30. Галкина, Д.Е. Иммунологические аспекты нормальной и патологически протекающей беременности / Д.Е. Галкина, Т.А. Макаренко, Д.В. Окладников // Вестник РАМН. — 2022. — № 77(1). — С. 13–24. doi: https://doi.org/10.15690/vramn1507
31. Mele F, Fornara C, Jarrossay D, et al. Phenotype and specificity of T cells in primary human cytomegalovirus infection during pregnancy: IL-7Rpos long-term memory phenotype is associated with protection from vertical transmission. *PLoS One.* 2017;12(11):e0187731. Published 2017 Nov 7. doi:10.1371/journal.pone.0187731
32. Lauron EJ, Yang L, Harvey IB, Sojka DK, Williams GD, Paley MA, Bern MD, Park E, Victorino F, Boon ACM, Yokoyama WM. Viral MHCI inhibition evades tissue-resident memory T cell formation and responses. *J Exp Med.* 2019 Jan 7;216(1):117-132. doi: 10.1084/jem.20181077. Epub 2018 Dec 17. PMID: 30559127; PMCID: PMC6314518.
33. Itell HL, Nelson CS, Martinez DR, Permar SR. Maternal immune correlates of protection against placental transmission of cytomegalovirus. *Placenta.* 2017 Dec;60 Suppl 1(Suppl 1):S73-S79. doi: 10.1016/j.placenta.2017.04.011. Epub 2017 Apr 20. PMID: 28456432; PMCID: PMC5650553.
34. Espino A, El Costa H, Tabiasco J, Al-Daccak R, Jabrane-Ferrat N. Innate Immune Response to Viral Infections at the Maternal-Fetal Interface in Human Pregnancy. *Front Med (Lausanne).* 2021 Jul 22;8:674645. doi: 10.3389/fmed.2021.674645. PMID: 34368184; PMCID: PMC8339430.
35. Роль Toll-подобных рецепторов в патогенезе инфекционных заболеваний человека / Л.В. Ковальчук [и др.] // Курский научно-практический вестник Человек и его здоровье. — 2012. — № 2. — С. 147–153.
36. Njue A, Coyne C, Margulis AV, et al. The Role of Congenital Cytomegalovirus Infection in Adverse Birth Outcomes: A Review of the Potential Mechanisms. *Viruses.* 2020;13(1):20. Published 2020 Dec 24. doi:10.3390/v13010020
37. Funato Y. et al. Retrospective immunohistochemical analysis of human cytomegalovirus infection in the placenta and its association with fetal growth restriction // *Fujita Medical Journal.* — 2022.
38. Liu, J., Xiao, Q., Xiao, J. et al. Wnt/-catenin signaling: function, biological mechanisms, and therapeutic opportunities. *Sig Transduct Target Ther* 7, 3 (2022). https://doi.org/10.1038/s41392-021-00762-6
39. Гориков, И.Н. Роль активации клеточного иммунитета в патогенезе хронической плацентарной недостаточности при обострении цитомегаловирусной инфекции / И.Н. Гориков, А.В. Бушманов // Материалы XV международной научной конференции «Системный анализ в медицине» (САМ 2021), Благовещенск, 14–15 октября 2021 года. — Благовещенск: Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания, 2021. — С. 116–119.

40. Долгушина, Н.В. Эндотелиальные повреждения и плацентарная недостаточность у беременных с вирусными инфекциями / Н.В. Долгушина, А.Д. Макадаря // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. — 2008. — Т. 7, № 2. — С. 12—17. — EDN IKHZGX.
41. Ceccarelli M, Venanzi Rullo E, Nunnari G. Risk factors of venous thrombo-embolism during cytomegalovirus infection in immunocompetent individuals. A systematic review. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2018;37(3):381-390. doi:10.1007/s10096-018-3185-y
42. Дорофиевко, Н.Н. Роль медиаторов воспаления в развитии эндотелиальной дисфункции сосудов пуповины при реактивации латентной цитомегаловирусной инфекции в третьем триместре беременности / Н.Н. Дорофиевко, И.А. Андриевская, Н.А. Ишутина // *Acta Biomedica Scientifica (East Siberian Biomedical Journal)*. — 2021. — Т. 6, № 2. — С. 92—97. — DOI 10.29413/ABS.2021-6.2.10. — EDN AFVFEV.
43. Гориков, И.Н. Механизмы регуляции кровотока в маточных артериях при формировании хронической плацентарной недостаточности, обусловленной обострением цитомегаловирусной инфекции во втором триместре гестации / И.Н. Гориков // *Бюллетень физиологии и патологии дыхания*. — 2022. — № 84. — С. 86—92. — DOI 10.36604/1998-5029-2022-84-86-92. — EDN LIRQVM.
44. Асранкулова, Д.Б. Беременность и острая цитомегаловирусная инфекция / Д.Б. Асранкулова // *Re-Health Journal*. — 2020. — № 2-2(6). — С. 1—4. — DOI 10.24411/2181-0443/2020-10039. — EDN PYTTJS.
45. Гориков, И.Н. Роль циркулирующих иммунных комплексов в изменении кровотока в маточных артериях при обострении цитомегаловирусной инфекции у беременных / И.Н. Гориков // *Материалы XV международной научной конференции «Системный анализ в медицине» (САН 2021)*, Благовещенск, 14—15 октября 2021 года. — Благовещенск: Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания, 2021. — С. 127—130. — EDN VWTTPN.
46. Андриевская, И.А. Свободнорадикальное окисление и оксигенация гемоглобина при обострении цитомегаловирусной инфекции во втором триместре беременности / И.А. Андриевская, Н.А. Ишутина, О.Л. Кутепова // *Acta Biomedica Scientifica*. — 2018. — № 3(4). — С. 9—14. <https://doi.org/10.29413/ABS.2018-3.4.1>
47. Ишутина, Н.А. Роль продуктов перекисного окисления липидов в развитии железодефицитной анемии при цитомегаловирусной инфекции у беременных первого триместра / Н.А. Ишутина, И.А. Андриевская // *Бюллетень физиологии и патологии дыхания*. — 2020. — № 76. — С. 68—73.
48. Петрова, К.К. Оценка относительного риска внутриутробной инфекции плода при цитомегаловирусной инфекции на ранних сроках беременности / К.К. Петрова // *Acta Biomedica Scientifica*. — 2019. — № 4(3). — С. 45—51. <https://doi.org/10.29413/ABS.2019-4.3.6>
49. Луценко, М.Т. Энергетический обмен в плаценте и роль нарушений в развитии плацентарной недостаточности при обострении цитомегаловирусной инфекции / М.Т. Луценко, И.А. Андриевская, И.В. Довжикова // *Вестник РАМН*. — 2016. — № 71(3). — С. 177—182.
50. Довжикова, И.В. Влияние цитомегаловирусной инфекции на активность нуклеозид-дифосфатазы в плаценте / И.В. Довжикова [и др.] // *Бюллетень физиологии и патологии дыхания*. — 2021. — Вып. 79. — С. 65—71.
51. Yu W, Hu X, Cao B. Viral Infections During Pregnancy: The Big Challenge Threatening Maternal and Fetal Health. *Matern Fetal Med*. 2021 Dec 9;4(1):72-86. doi: 10.1097/FM9.000000000000133. PMID: 35187500; PMCID: PMC8843053.
52. Arora N, Sadovsky Y, Dermody TS, Coyne CB. Microbial Vertical Transmission during Human Pregnancy. *Cell Host Microbe*. 2017 May 10;21(5):561-567. doi: 10.1016/j.chom.2017.04.007. PMID: 28494237; PMCID: PMC6148370.
53. Malik S, Saran S, Sharma Y. Intracranial calcification, microcephaly, and intrauterine growth restriction: a telltale sign of congenital cytomegalovirus infection. *Sudan J Paediatr*. 2018;18(2):67-68. doi: 10.24911/SJP.106-1530897563. PMID: 30799904; PMCID: PMC6378578.
54. Kawasaki H, Kosugi I, Meguro S, Iwashita T. Pathogenesis of developmental anomalies of the central nervous system induced by congenital cytomegalovirus infection. *Pathol Int*. 2017;67(2):72-82.
55. Довжикова И.В., Андриевская И.А., Петрова К.К., Луценко М.Т. Влияние цитомегаловирусной инфекции на преобразование прогестерона в метаболит 5 $\alpha$ -прегнан-3,20-дион в плаценте ранних сроков беременности / И.В. Довжикова [и др.] // *Бюллетень физиологии и патологии дыхания*. — 2018. — № 67. — С. 50—54.
56. Karamchandani U, Ahmed U, Rufai SR, et al. Long-term ocular and visual outcomes following symptomatic and asymptomatic congenital CMV infection: a systematic review protocol. *BMJ Open*. 2022;12(5):e059038. Published 2022 May 18. doi:10.1136/bmjopen-2021-059038
57. Da Cunha T, Wu GY. Cytomegalovirus Hepatitis in Immunocompetent and Immunocompromised Hosts. *J Clin Transl Hepatol*. 2021;9(1):106-115. doi:10.14218/JCTH.2020.00088
58. Auriti C, De Rose DU, Santisi A, et al. Pregnancy and viral infections: Mechanisms of fetal damage, diagnosis and prevention of neonatal adverse outcomes from cytomegalovirus to SARS-CoV-2 and Zika virus. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*. 2021;1867(10):166198. doi:10.1016/j.bbdis.2021.166198
59. Клинические и морфологические особенности пороков развития у детей с врожденными цитомегаловирусной и токсоплазменной инфекциями / Л.Ю. Барычева, М.В. Голубева, М.А. Кабулова, И.В. Косторная // *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. — 2015. — Т. 60, № 3. — С. 50—57. — EDN RXURAF.

## References

1. Marsico C, Kimberlin DW. Congenital Cytomegalovirus infection: advances and challenges in diagnosis, prevention and treatment. *Ital J Pediatr*. 2017 Apr 17;43(1):38. doi: 10.1186/s13052-017-0358-8. PMID: 28416012; PMCID: PMC5393008.
2. Chiopris G, Veronese P, Cusenza F, et al. Congenital Cytomegalovirus Infection: Update on Diagnosis and Treatment. *Microorganisms*. 2020;8(10):1516. Published 2020 Oct 1. doi:10.3390/microorganisms8101516
3. Kabani N, Ross SA. Congenital Cytomegalovirus Infection. *J Infect Dis*. 2020 Mar 5;221(Suppl 1):S9-S14. doi: 10.1093/infdis/jiz446. PMID: 32134480; PMCID: PMC8453618.
4. Rogozina N.V., Vasilev V.V., Grineva A.A., Mikhailov A.V., Kashtanova T.A., Romanov S.V., Grineva A.A., Ivanova R.A., Romanova E.S., Ushakova G.M. Ante- and postnatal diagnostics and complex treatment of congenital cytomegalovirus infection. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics)*. 2019;64(6):89-93. (In Russ.) <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2019-64-6-89-93>
5. Aldè M, Caputo E, Di Berardino F, et al. Hearing outcomes in children with congenital cytomegalovirus infection: From management controversies to lack of parents' knowledge. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2023;164:111420. doi:10.1016/j.ijporl.2022.111420
6. Britt WJ. Human Cytomegalovirus Infection in Women With Preexisting Immunity: Sources of Infection and Mechanisms of Infection in the Presence of Antiviral Immunity. *J Infect Dis*. 2020;221(Suppl 1):S1-S8. doi:10.1093/infdis/jiz464

7. Gorun F, Motoi S, Malita D, et al. Cytomegalovirus seroprevalence in pregnant women in the western region of Romania: A large-scale study. *Exp Ther Med.* 2020;20(3):2439-2443. doi:10.3892/etm.2020.8945
8. Naumenko, N. S.; Belova, A. V.; Asczaturova, O. R.; Nikonov, A. P. Rasprostranennost' citomegalovirusnoj infekcii sredi beremennyx zhenshhin v G. Moskve. Molekulyarnaya diagnostika 2017: sbornik trudov IX Vserossijskoj nauchno-prakticheskoy konferencii s mezhdunarodny'm uchastiem, Moscow 2017, 406-408 p. (In Russ.)
9. Rogozina NV, Markin IV, Vasil'ev VV. Nekotorye serologicheskie markery vzbuditeli TORCH-kompleksa u beremennykh v Sankt-Peterburge. *Materialy VIII kongressa Evro-Aziatskogo Obshchestva po Infektsionnym Bolezniam.* Sankt-Peterburg, 2022. 101-102 p
10. Blázquez-Gamero D, Galindo Izquierdo A, Del Rosal T, et al. Prevention and treatment of fetal cytomegalovirus infection with cytomegalovirus hyperimmune globulin: a multicenter study in Madrid. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2019;32(4):617-625. doi:10.1080/14767058.2017.1387890
11. Craig JM, Macauley JC, Weller TH, Wirth P. Isolation of intranuclear inclusion producing agents from infants with illnesses resembling cytomegalic inclusion disease. *Proc Soc Exp Biol Med.* 1957 Jan;94(1):4-12. doi: 10.3181/00379727-94-22841. PMID: 13400856.
12. Martí-Carreras J, Maes P. Human cytomegalovirus genomics and transcriptomics through the lens of next-generation sequencing: revision and future challenges. *Virus Genes.* 2019;55(2):138-164. doi:10.1007/s11262-018-1627-3
13. Dolgikh TI, Dolmatov VZ, Gashina EA. Ehpideiologicheskie aspekty tsitomegalovirusnoi infektsii u detei pervogo goda zhizni. *Zhurnal mikrobiologii, ehpideiologii i immunologii;* 2004 (5). 26-30 p.
14. Isakov VA, Arkhipova EI, Isakov DV. Herpesvirusnye infektsii: rukovodstvo dlya vrachey. Ed by V.A. Isakov. 2nd ed. Saint Petersburg: SpetsLit; 2013. 670 p. (In Russ.)
15. Neverov V.A., Demidenko T.P., Vasiliev V.V. Herpes virus infections caused by lymphotropic viruses. Part IV // *Russian Family Doctor.* — 2018. — Vol. 22. — N. 2. — P. 5-13. doi: 10.17816/RFD201825-13
16. Jenks CM, Hoff SR, Mithal LB. Congenital Cytomegalovirus Infection: Epidemiology, Timely Diagnosis, and Management. *Neoreviews.* 2021;22(9):e606-e613. doi:10.1542/neo.22-9-e606
17. Vankova O.E., Brusnigina N.F., Grigorieva G.I. To the issue of genotypes of cytomegaloviruses. *MediAl.* 2017;(2):65-72. (In Russ.)
18. Pignatelli S., Maurizio D., Ladini M.P. et al. Development of a multiplex PCR for the simultaneous amplification and genotyping of glycoprotein N among human cytomegalovirus strains. *New Microbiol.* 2010. № 33 (3). P. 257-262.
19. Wang HY, Valencia SM, Pfeifer SP, Jensen JD, Kowalik TF, Permar SR. Common Polymorphisms in the Glycoproteins of Human Cytomegalovirus and Associated Strain-Specific Immunity. *Viruses.* 2021;13(6):1106. Published 2021 Jun 9. doi:10.3390/v13061106
20. Chen LY, Li W, Xu JL, et al. *Zhonghua Er Ke Za Zhi.* 2019;57(8):597-602. doi:10.3760/cma.j.is.sn.0578-1310.2019.08.005
21. Arellano-Galindo J, Villanueva-García D, Cruz-Ramírez JL, et al. Detection and gB genotyping of CMV in Mexican preterm infants in the context of maternal seropositivity. *J Infect Dev Ctries.* 2014;8(6):758-767. Published 2014 Jun 11. doi:10.3855/jidc.3501
22. Pinninti SG, Rodgers MD, Novak Z, et al. Clinical Predictors of Sensorineural Hearing Loss and Cognitive Outcome in Infants with Symptomatic Congenital Cytomegalovirus Infection. *Pediatr Infect Dis J.* 2016;35(8):924-926. doi:10.1097/INF.0000000000001194
23. Alwan SN, Shamran HA, Ghaib AH, et al. Genotyping of Cytomegalovirus from Symptomatic Infected Neonates in Iraq. *Am J Trop Med Hyg.* 2019;100(4):957-963. doi:10.4269/ajtmh.18-0152
24. Hu H, Peng W, Peng Q, Cheng Y. Cytomegalovirus Genotype Distribution among Congenital and Perinatal Infected Patients with CMV-Associated Thrombocytopenia. *Fetal Pediatr Pathol.* 2022;41(1):77-86. doi:10.1080/15513815.2020.1765916
25. Paradowska E, Studzińska M, Suski P, et al. Human cytomegalovirus UL55, UL144, and US28 genotype distribution in infants infected congenitally or postnatally. *J Med Virol.* 2015;87(10):1737-1748. doi:10.1002/jmv.24222
26. Paradowska E, Jabłońska A, Studzińska M, et al. Cytomegalovirus glycoprotein H genotype distribution and the relationship with hearing loss in children. *J Med Virol.* 2014;86(8):1421-1427. doi:10.1002/jmv.23906
27. Andronova V.L. Modern ethiotropic chemotherapy of human cytomegalovirus infection: clinical effectiveness, molecular mechanism of action, drug resistance, new trends and prospects. Part 1 // *Problems of Virology.* — 2018. — Vol. 63. — N. 5. — P. 202-211. doi: 10.18821/0507-4088-2018-63-5-202-211
28. Hashimoto Y, Sheng X, Murray-Nerger LA, Cristea IM. Temporal dynamics of protein complex formation and dissociation during human cytomegalovirus infection. *Nat Commun.* 2020;11(1):806. Published 2020 Feb 10. doi:10.1038/s41467-020-14586-5
29. Krstanović F, Britt WJ, Jonjić S, Brizić I. Cytomegalovirus Infection and Inflammation in Developing Brain. *Viruses.* 2021;13(6):1078. Published 2021 Jun 4. doi:10.3390/v13061078
30. Galkina D.E., Makarenko T.A., Okladnikov D.V. Immunological Aspects of Normal and Pathological Pregnancy // *Annals of the Russian academy of medical sciences.* — 2022. — Vol. 77. — N. 1. — P. 13-24. doi: 10.15690/vramn1507
31. Mele F, Fornara C, Jarrossay D, et al. Phenotype and specificity of T cells in primary human cytomegalovirus infection during pregnancy: IL-7Rpos long-term memory phenotype is associated with protection from vertical transmission. *PLoS One.* 2017;12(11):e0187731. Published 2017 Nov 7. doi:10.1371/journal.pone.0187731
32. Lauron EJ, Yang L, Harvey IB, Sojka DK, Williams GD, Paley MA, Bern MD, Park E, Victorino F, Boon ACM, Yokoyama WM. Viral MHCII inhibition evades tissue-resident memory T cell formation and responses. *J Exp Med.* 2019 Jan 7;216(1):117-132. doi: 10.1084/jem.20181077. Epub 2018 Dec 17. PMID: 30559127; PMCID: PMC6314518.
33. Itell HL, Nelson CS, Martinez DR, Permar SR. Maternal immune correlates of protection against placental transmission of cytomegalovirus. *Placenta.* 2017 Dec;60 Suppl 1(Suppl 1):S73-S79. doi: 10.1016/j.placenta.2017.04.011. Epub 2017 Apr 20. PMID: 28456432; PMCID: PMC5650553.
34. Espino A, El Costa H, Tabiasco J, Al-Daccak R, Jabrane-Ferrat N. Innate Immune Response to Viral Infections at the Maternal-Fetal Interface in Human Pregnancy. *Front Med (Lausanne).* 2021 Jul 22;8:674645. doi: 10.3389/fmed.2021.674645. PMID: 34368184; PMCID: PMC8339430.
35. Korovkina E.S., Kazharova S.V. The toll-like receptors role in inflammatory diseases of the bronchopulmonary system pathogenesis // *Russian Journal of Infection and Immunity.* — 2016. — Vol. 6. — N. 2. — P. 109-116. doi: 10.15789/2220-7619-2016-2-109-116
36. Njue A, Coyne C, Margulis AV, et al. The Role of Congenital Cytomegalovirus Infection in Adverse Birth Outcomes: A Review of the Potential Mechanisms. *Viruses.* 2020;13(1):20. Published 2020 Dec 24. doi:10.3390/v13010020
37. Funato Y. et al. Retrospective immunohistochemical analysis of human cytomegalovirus infection in the placenta and its association with fetal growth restriction // *Fujita Medical Journal.* — 2022.



38. Liu, J., Xiao, Q., Xiao, J. et al. Wnt/ $\beta$ -catenin signaling: function, biological mechanisms, and therapeutic opportunities. *Sig Transduct Target Ther* 7, 3 (2022). <https://doi.org/10.1038/s41392-021-00762-6>
39. Gorikov, I.N., Bushmanov A.V. Rol' aktivatsii kletchnogo immuniteta v patogeneze khronicheskoi platsentarnoi nedostatochnosti pri obostrenii tsitomegalovirusnoi infektsii. *Materialy XV mezhdunarodnoi nauchnoi konferentsii "Sistemnyi analiz v meditsine"* (SAM 2021), Blagoveshchensk. 116-119 p. (In Russ.)
40. Dolgushina, N.V., Makatsariya A.D. Ehndotelial'nye povrezhdeniya i platsentarnaya nedostatochnost' u beremennykh s virusnymi infektsiyami. *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii*. 2008 (7). 12-17 p. (In Russ.)
41. Ceccarelli M, Venanzi Rullo E, Nunnari G. Risk factors of venous thrombo-embolism during cytomegalovirus infection in immunocompetent individuals. A systematic review. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2018;37(3):381-390. doi:10.1007/s10096-018-3185-y
42. Dorofienko N.N., Andrievskaya I.A., Ishutina N.A. Role of Inflammatory Mediators in Endothelial Dysfunction of Umbilical Cord Vessels in Pregnant Women after Third-Trimester Nonprimary Cytomegaloviral Infection. *Acta Biomedica Scientifica*. 2021;6(2):92-97. (In Russ.) <https://doi.org/10.29413/ABS.2021-6.2.10>
43. Gorikov I.N. Mechanisms of blood flow regulation in the uterine arteries during the formation of chronic placental insufficiency caused by exacerbation of cytomegalovirus infection during the second trimester of gestation. *Bulletin Physiology and Pathology of Respiration*. 2022;1(84):86-92. (In Russ.) <https://doi.org/10.36604/1998-5029-2022-84-86-92>
44. Asrankulova D.B. Beremennost' i ostraya tsitomegalovirusnaya infektsiya. *Re-Health Journal*. 2020. 2-2(6). 1-4 p. (In Russ.)
45. Gorikov I.N. Rol' tsirkuliruyushchikh immunnykh kompleksov v izmenenii krovotoka v matochnykh arteriyakh pri obostrenii tsitomegalovirusnoi infektsii u beremennykh. *Materialy XV mezhdunarodnoi nauchnoi konferentsii "Sistemnyi analiz v meditsine"*. Blagoveshchensk, 2021 oct. 127-130 p. (In Russ.)
46. Andrievskaya I.A., Ishutina N.A., Kutepova O.L. Free-radical oxidation and oxygenation of hemoglobin at exacerbation of cytomegalovirus infection in the second trimester of pregnancy. *Acta Biomedica Scientifica*. 2018;3(4):9-14. (In Russ.) <https://doi.org/10.29413/ABS.2018-3.4.1>
47. Ishutina N.A., Andrievskaya I.A. The role of lipid peroxidation products in the development of iron deficiency anemia in cytomegalovirus infection in pregnant women of the first trimester. *Bulletin Physiology and Pathology of Respiration*. 2020;(76):68-73. (In Russ.) <https://doi.org/10.36604/1998-5029-2020-76-68-73>
48. Petrova K.K. Relative Risk Assessment of Intrauterine Infection of the Fetus During Cytomegalovirus Infection in Early Pregnancy. *Acta Biomedica Scientifica*. 2019;4(3):45-51. (In Russ.) <https://doi.org/10.29413/ABS.2019-4.3.6>
49. Lucenko M.T., Andrievskaya I.A., Dovzhikova I.V. Energy Metabolism in the Placenta and the Role of Disturbances in the Development of Placental Insufficiency at an Exacerbation of Cytomegalovirus Infection // *Annals of the Russian academy of medical sciences*. — 2016. — Vol. 71. — N. 3. doi: 10.15690/vramn534
50. Dovzhikova I.V., Andrievskaya I.A., Ishutina N.A., Dorofienko N.N., Gorikov I.N. Influence of cytomegalovirus infection on nucleoside diphosphatase activity in placenta. *Bulletin Physiology and Pathology of Respiration*. 2021;(79):65-71. (In Russ.) <https://doi.org/10.36604/1998-5029-2021-79-65-71>
51. Yu W, Hu X, Cao B. Viral Infections During Pregnancy: The Big Challenge Threatening Maternal and Fetal Health. *Matern Fetal Med*. 2021 Dec 9;4(1):72-86. doi: 10.1097/FM9.000000000000133. PMID: 35187500; PMCID: PMC8843053.
52. Arora N, Sadovsky Y, Dermody TS, Coyne CB. Microbial Vertical Transmission during Human Pregnancy. *Cell Host Microbe*. 2017 May 10;21(5):561-567. doi: 10.1016/j.chom.2017.04.007. PMID: 28494237; PMCID: PMC6148370.
53. Malik S, Saran S, Sharma Y. Intracranial calcification, microcephaly, and intrauterine growth restriction: a telltale sign of congenital cytomegalovirus infection. *Sudan J Paediatr*. 2018;18(2):67-68. doi: 10.24911/SJP.106-1530897563. PMID: 30799904; PMCID: PMC6378578.
54. Kawasaki H, Kosugi I, Meguro S, Iwashita T. Pathogenesis of developmental anomalies of the central nervous system induced by congenital cytomegalovirus infection. *Pathol Int*. 2017;67(2):72-82.
55. Dovzhikova I.V., Andrievskaya I.A., Petrova K.K., Lutsenko M.T. Effect of cytomegalovirus infection on progesterone conversion into a metabolite 5 $\alpha$ -pregnan-3,20-dione in the placenta in early pregnancy. *Bulletin Physiology and Pathology of Respiration*. 2018;(67):50-54. (In Russ.) [https://doi.org/10.12737/article\\_5a9f265a108f03.54183370](https://doi.org/10.12737/article_5a9f265a108f03.54183370)
56. Karamchandani U, Ahmed U, Rufai SR, et al. Long-term ocular and visual outcomes following symptomatic and asymptomatic congenital CMV infection: a systematic review protocol. *BMJ Open*. 2022;12(5):e059038. Published 2022 May 18. doi:10.1136/bmjopen-2021-059038
57. Da Cunha T, Wu GY. Cytomegalovirus Hepatitis in Immunocompetent and Immunocompromised Hosts. *J Clin Transl Hepatol*. 2021;9(1):106-115. doi:10.14218/JCTH.2020.00088
58. Auriti C, De Rose DU, Santisi A, et al. Pregnancy and viral infections: Mechanisms of fetal damage, diagnosis and prevention of neonatal adverse outcomes from cytomegalovirus to SARS-CoV-2 and Zika virus. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*. 2021;1867(10):166198. doi:10.1016/j.bbdis.2021.166198
59. Barycheva L.Yu., Golubeva M.V., Kabulova M.A., Kostornaya I.V. Clinical and morphological characteristics of malformations in infants with congenital cytomegalovirus infection and congenital toxoplasmosis. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii* (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics). 2015;60(3):50-57. (In Russ.)

#### Авторский коллектив:

**Васильев Валерий Викторович** — доктор медицинских наук, руководитель научно-исследовательского отдела врожденных инфекционных заболеваний Детского научно-клинического центра инфекционных болезней; профессор кафедры инфекционных болезней Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова, д.м.н.; тел.: +7-921-940-93-84, e-mail: vcubed@ya.ru

**Рогозина Наталья Васильевна** — старший научный сотрудник научно-исследовательского отдела врожденных инфекционных заболеваний Детского научно-клинического центра инфекционных болезней, к.м.н.; тел.: +7-921-908-43-91, e-mail: lelekin96@mail.ru

**Маркин Иван Васильевич** — аспирант научно-исследовательского отдела врожденных инфекционных заболеваний Детского научно-клинического центра инфекционных болезней; тел.: +7-964-321-41-82, e-mail: i.v.markin@mail.ru