

МИКРОБИОЛОГИЯ И ВИРУСОЛОГИЯ MICROBIOLOGY AND VIROLOGY

DOI: 10.29413/ABS.2019-4.3.6

Оценка относительного риска внутриутробной инфекции плода при цитомегаловирусной инфекции на ранних сроках беременности

Петрова К.К.

ФГБНУ Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания (675000, г. Благовещенск, ул. Калинина, 22, Россия)

Автор, ответственный за переписку: Петрова Ксения Константиновна, e-mail: mdpetrova@bk.ru

Резюме

Обоснование. В структуре перинатальной заболеваемости и смертности одно из первых мест занимает внутриутробная инфекция (ВУИ), распространённой причиной которой является цитомегаловирус (ЦМВ). В литературе отсутствует оценка относительного риска ВУИ плода у ЦМВ-серопозитивных женщин с обострением ЦМВ-инфекции в I триместре беременности или латентным её течением.

Цель исследования: рассчитать относительные риски ВУИ плода у беременных с обострением ЦМВ-инфекции в I триместре беременности.

Методы. Был проведён ретроспективный анализ 104 историй родов и обменных карт ЦМВ-серопозитивных женщин, из них 50 случаев с обострением ЦМВ-инфекции в I триместре беременности (основная группа) и 54 случая – с латентным течением заболевания (группа сравнения).

Результаты. Проведён сравнительный анализ ультразвуковых и морфологических маркеров ВУИ с оценкой рисков в зависимости от характера течения ЦМВ-инфекции в I триместре беременности. Выявлен высокий риск развития нарушений в плаценте, амниотической жидкости и плодных оболочек, плодово-плацентарного кровотока, кист сосудистых сплетений головного мозга плода и задержки роста плода, статистически значимый в группе беременных с обострением ЦМВ-инфекции в I триместре беременности.

Заключение. Полученные данные свидетельствуют о том, что обострение ЦМВ-инфекции на ранних сроках беременности является фактором риска ВУИ плода.

Ключевые слова: цитомегаловирусная инфекция, беременность, внутриутробная инфекция плода, ультразвуковые исследования

Для цитирования: Петрова К.К. Оценка относительного риска внутриутробной инфекции плода при цитомегаловирусной инфекции на ранних сроках беременности. *Acta biomedica scientifica*. 2019; 4(3): 44-51. doi: 10.29413/ABS.2019-4.3.6

Relative Risk Assessment of Intrauterine Infection of the Fetus During Cytomegalovirus Infection in Early Pregnancy

Petrova K.K.

Far Eastern Scientific Centre of Physiology and Pathology of Respiration (ul. Kalinina 22, Blagoveshchensk 675000, Russian Federation)

Corresponding author: Ksenia K. Petrova, e-mail: mdpetrova@bk.ru

Abstract

Background. Intrauterine fetal infection (IUI), the common cause of which is the cytomegalovirus (CMV), occupies one of the first places in the structure of perinatal morbidity and mortality. There are no data on the relative risk assessment of IUI at the exacerbation of CMV infection and its deliquescent course in first trimester of pregnancy in the literature.

Aim: to calculate the relative risks of fetal IUI in pregnant women with exacerbation of CMV infection in the first trimester of pregnancy.

Methods. A retrospective review of the labor and delivery medical records and prenatal records of 104 CMV-seropositive women was carried out. Fifty of these women had an exacerbation of CMV infection in the first trimester of pregnancy – main group and 54 of them were with deliquescent course of the disease (comparison group).

Results. A comparative analysis of ultrasound and morphological markers of IUI with risk assessment depending on the course of CMV infection in the first trimester of pregnancy has been carried out. A high risk of placental structure abnormalities, as well as amniotic fluid and fetal membranes, fetal and placental blood flow pathology, onset of choroid plexus cyst and fetal growth restriction was found, with a statistically significant difference in the group of pregnant women with exacerbation of CMV infection in the first trimester of pregnancy.

Conclusion. The findings suggest that the exacerbation of CMV infection in early pregnancy is a risk factor for IUI.

Key words: cytomegalovirus infection, pregnancy, intrauterine fetal infection, ultrasound investigation

For citation: Petrova K.K. Relative risk assessment of intrauterine infection of the fetus during cytomegalovirus infection in early pregnancy. *Acta biomedica scientifica*. 2019; 4(3): 44-51. doi: 10.29413/ABS.2019-4.3.6

ОБОСНОВАНИЕ

Актуальной проблемой сегодняшней медицины является неуклонно возрастающее число внутриутробной инфекции (ВУИ) плода и новорождённого. Частота ВУИ варьирует от 2,0 до 58 %, достигая 70 % среди недоношенных детей. Среди причин перинатальной смертности ВУИ составляют до 45 %, занимая третье место [1–4]. Среди причин ВУИ одно из немаловажных мест занимает цитомегаловирус (ЦМВ), выявляемый у 0,2–3,0 % живорождённых [5–7]. В социально и экономически развитых странах врождённая ЦМВ-инфекция выявляется у 0,3–2,4 % всех новорождённых [8, 9]. Вертикальная передача ЦМВ инфекции является причиной развития наиболее тяжёлых её форм [10]. Так, среди негенетических причин нейросенсорной тугоухости врождённая ЦМВ-инфекция занимает первое место, а также является ведущей среди известных вирусных причин умственной отсталости [9]. Примерно у 10–15 % новорождённых врождённая ЦМВ-инфекция сопровождается клиническими симптомами, чаще это нейросенсорная тугоухость, увеличение размеров внутренних органов, внутричерепные кальцификаты и хориоретинит, вызванные прямым вирусным цитопатическим эффектом на плод [12].

Известно, что наиболее часто к развитию ВУИ плода приводит первичное инфицирование беременной ЦМВ (40–50 % случаев). Обострение же ЦМВ-инфекции приводит к поражению плода лишь в 0,2–5 % случаев [10, 11]. Но развитию ВУИ плода, кроме того, может способствовать и суперинфекция другим штаммом ЦМВ [10].

Особый интерес к беременным – носителям семейства герпес-вирусов – ЦМВ, обусловлен высокой распространённостью инфекции среди них: по неполным данным сероэпидемиологических исследований, антитела к ЦМВ присутствуют у 50–95 % женщин детородного возраста, а также тяжестью осложнений, возникающих при внутриутробном инфицировании плода [13, 14, 15]. Вследствие неспецифичности клинических проявлений ВУИ во время беременности, диагностика её представляет некоторые затруднения. Сочетание клинических и лабораторно-инструментальных методов значительно облегчает постановку верного диагноза [16]. Доступным является метод ультразвуковой диагностики, позволяющий выявить и оценить патологию как со стороны плода и его оболочек, так и плаценты. Кроме того, у беременных с высоким инфекционным индексом с помощью данного метода можно установить наличие нарушений кровообращения в системе «мать – плацента – плод» и определить их степень [16]. Вместе с тем, отсутствует оценка факторов риска ВУИ плода у ЦМВ-серопозитивных женщин с обострением ЦМВ-инфекции в I триместре беременности или латентным её течением.

Цель исследования – рассчитать относительные риски ВУИ плода у беременных с обострением ЦМВ-инфекции в I триместре беременности.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Ретроспективное исследование.

Критерии соответствия

Критериями включения в исследование явились: хроническая ЦМВ-инфекция (обострение или её латентное течение), стойкая клиническая ремиссия герпесвирусной инфекции в I триместре беременности.

Критерии исключения из исследования: первичная ЦМВ-инфекция, обострение других воспалительных экстрагенитальных заболеваний, наличие инфекций, передающихся половым путём, возраст старше 27 лет, аномалии развития половых органов, гестационный сахарный диабет.

Клинический диагноз первичной ЦМВ-инфекции устанавливался по наличию в периферической крови антител класса IgM к ЦМВ, низкоавидных IgG (индекс авидности менее 50 %), а также ДНК ЦМВ, выявленной методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в крови и моче; обострение хронической ЦМВ-инфекции – по наличию IgM к ЦМВ, высокоавидных IgG (индекс авидности более 50 %). Обследование проведено в соответствии с Приказом Минздрава России от 01.11.2012 № 572н (ред. от 17.01.2014 г.) «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология» (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)».

Условия проведения

Все женщины в I триместре беременности были обследованы на наличие ЦМВ-инфекции в условиях ДНЦ ФПД. В последующем они были родоразрешены в срок в ГАУЗ АО «Амурская областная клиническая больница», где в дальнейшем проведено настоящее исследование.

Продолжительность исследования

Проведён анализ медицинской документации за 2015–2017 годы.

Описание медицинского вмешательства

Взятие крови для ПЦР у обследуемых проводили в стандартные вакуумные пробирки с коагулянтом в количестве 5 мл. Для серологических исследований использовали кровь, не содержащую коагулянты, также в количестве 5 мл. Забор буккального эпителия и содержимого цервикального канала производили стерильным тупфером в стандартные пластиковые пробирки с физиологическим раствором объёмом 0,5 мл.

Для оценки функционального состояния фетоплацентарной системы использовалось ультразвуковое исследование при сроке беременности 30–34 недели.

Морфофункциональное исследование последа производилось после срочного родоразрешения. Гистологическое исследование плаценты и плодных оболочек проводили на парафиновых препаратах, изготовленных по общепринятой методике с окрашиванием гематоксилином-эозином.

Исходы исследования

Основной исход исследования

В результате анализа обработки крови получены показатели уровня типоспецифических антител иммуноглобулинов (Ig) класса M и G к ЦМВ, низкоавидных антител IgG к ЦМВ (индекс авидности).

При исследовании крови, буккального эпителия и содержимого цервикального канала методом ПЦР получены данные о наличии ДНК ЦМВ.

При изучении проведённых ультразвуковых исследований выявлены нарушения структуры плаценты, околоплодных вод, а также патология со стороны плода. Допплерометрическим методом проведена оценка изменений маточно-плодово-плацентарного кровотока.

Вследствие анализа морфологического исследования плаценты получены данные о наличии изменений в его структуре.

Дополнительных исходов исследования нет. Осложнений у обследованных нет.

Анализ в подгруппах

В исследование включены истории родов (форма № 096/у) и обменные карты (форма № 111/у) 104 ЦМВ-серопозитивных женщин, которые, в соответствии с дизайном исследования, были разделены на две группы: основную (50 случаев) – с обострением ЦМВ-инфекции в I триместре беременности и группу сравнения (54 случая) – с латентным течением инфекции.

Методы регистрации исходов

Определение титра антител IgM и IgG к ЦМВ, avidности антител класса IgG к ЦМВ в сыворотке крови проводилось с помощью стандартных тест-систем ЗАО Вектор-Бест (Россия) методами иммуноферментного анализа. Выявление ДНК ЦМВ в биологическом материале проводили методом ПЦР на аппарате ДТ-96 с использованием наборов НПО «ДНК-технология» (Россия). Ультразвуковые исследования проводились на аппарате Mindray DC-8 (Китай) в 2D-режиме и режимах импульсного и цветного доплеровского картирования.

Этическая экспертиза

Наличие информированного согласия на участие в исследовании являлось обязательной процедурой при включении пациентов в одну из групп исследования. Обследование проводили с учётом требований Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения научных исследований с участием человека в качестве субъекта» с поправками 2013 г. и правилам клинической практики в РФ, утверждёнными приказом Министерства РФ № 200н от 1 апреля 2016 г. Работа одобрена комитетом по био-медицинской этике при ДНЦ ФПД (протокол № 133 от 18.02.2019 г.).

Статистический анализ

Статистический анализ и обработку данных проводили с использованием пакета прикладных программ Statistica 10.0 (StatSoftInc., США) с соблюдением общих рекомендаций для медицинских и биологических исследований. С целью проверки равенства средних значений в двух выборках использовали t-критерий Стьюдента. Для оценки равенства дисперсий между независимыми выборками применяли критерий Фишера. Различия считали достоверными при уровне значимости $p = 0,05$. Анализ различия частот в двух независимых исследуемых группах проводился с помощью критерия χ^2 Пирсона, при значении абсолютных частот в таблицах сопряжённости меньше 10, использовался критерий с поправкой χ^2 Йейтса. Анализ относительных рисков (ОР) проводился с помощью четырёхпольных таблиц сопряжённости с 95%-ным доверительным интервалом (ДИ). Показатель ОР сравнивался с 1 для определения характера связи фактора и исхода: ОР = 1 – исследуемый фактор не влияет на вероятность исхода (отсутствие связи между фактором и исходом); ОР > 1 – фактор повышает частоту исходов (прямая связь); ОР < 1 – фактор снижает вероятность исхода (обратная связь). Подсчёт 95% ДИ для частот и долей производился онлайн-калькулятором, предложенным порталом Vassar Stats: Web Site for Statistical Computation (<http://vassarstats.net/>). В случае если оба значения – и нижней, и верхней границ ДИ – находились по одну сторону от 1, не включая 1, то делался вывод о статистической значимости выявленной связи между фактором

и исходом с вероятностью ошибки $p < 0,05$. Если нижняя граница 95% ДИ меньше 1, а верхняя – больше, то делался вывод об отсутствии статистической значимости влияния фактора на частоту исхода независимо от величины показателя ОР ($p > 0,05$). Размер выборки предварительно не рассчитывался.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Участники исследования

Средний возраст беременных женщин в основной группе составил $25,7 \pm 0,4$ года, в группе сравнения – $26,2 \pm 0,5$ года ($p = 0,44$).

Основные результаты исследования

Проведён сравнительный анализ ультразвуковых и морфологических маркеров внутриутробной инфекции плода с оценкой рисков по величине χ^2 в зависимости от характера течения ЦМВ-инфекции в I триместре беременности. Выявлен высокий риск развития нарушений в плаценте, амниотической жидкости и плодных оболочках, маточно-плодово-плацентарного кровотока, кист сосудистых сплетений головного мозга плода и задержки роста плода (ЗРП) со статистически значимым различием χ^2 в группе беременных с обострением ЦМВ-инфекции в I триместре беременности (основная группа).

По результатам ультразвукового исследования плаценты (табл. 1) в основной группе выявлена значимая зависимость частоты структурной патологии от обострения ЦМВ инфекции в I триместре беременности ($\chi^2 = 7,993$, $p < 0,05$). Вероятность её возникновения в основной группе в 5,04 раза (ОР = 5,04; 95% ДИ: 1,539–16,503) выше, чем в группе сравнения. Зависимость частоты изменения объёма и качества околоплодных вод от обострения ЦМВ-инфекции в I триместре беременности также статистически значима ($\chi^2 = 6,321$, $p < 0,05$) и риск развития составил 3,78 (ОР = 3,78; 95% ДИ: 1,333–10,721).

Необходимо отметить, что при ультразвуковом исследовании плодов специфических УЗ-маркеров врождённой ЦМВ инфекции (гиперэхогенный кишечник, внутрипечёночные кальцинаты, плевральный выпот, асцит или анасарка) в обследуемых группах установлено не было. Статистически значимые различия при сравнении групп были выявлены в частоте развития кист сосудистых сплетений ($\chi^2 = 4,200$, $p < 0,05$) и ЗРП ($\chi^2 = 4,906$, $p < 0,05$) (табл. 2). Риск развития кист сосудистых сплетений в основной группе по сравнению с группой сравнения составил 4,86 (95% ДИ: 1,103–21,417), а ЗРП – 8,64 (95% ДИ: 1,120–66,646), что, несомненно, свидетельствует о высокой степени значимости выявленных различий в группе беременных с обострением ЦМВ-инфекции в I триместре беременности.

При оценке данных доплерометрии (табл. 3) была установлена значимая зависимость нарушений маточно-плодово-плацентарного кровотока от обострения ЦМВ-инфекции в I триместре беременности ($\chi^2 = 10,364$, $p < 0,05$). Риск развития нарушений в основной группе по сравнению с группой сравнения составил 2,88 (95% ДИ: 1,485–5,586).

При морфологическом исследовании плацент у женщин основной группы признаки воспаления выявлены в 11 (22%) случаях, в то время как в группе контроля лишь в 1 (1,9%). Зависимость развития воспаления последа в основной группе по сравнению с группой сравнения была

Таблица 1

Эхографические признаки, характеризующие состояние плаценты и околоплодных вод

Sonographic signs characterizing the state of the placenta and amniotic fluid

Table 1

Выявленное изменение	Основная группа (n = 50)	Контрольная группа (n = 54)	p (χ ²)
Увеличение толщины плаценты	8 (16 %)	2 (3,7 %)	0,074
Расширение межворсинчатого пространства	6 (12 %)	1 (1,9 %)	0,095
Сочетание признаков	2 (4 %)	нет	0,442
Всего выявленных нарушений со стороны структурной организации плаценты	14 (28 %)	3 (5,6 %)	0,005
Маловодие	7 (14 %)	2 (3,7 %)	0,130
Многоводие	3 (6 %)	1 (1,9 %)	0,597
Гиперэхогенные включения	4 (8 %)	1 (1,9 %)	0,315
Сочетание признаков	2 (4 %)	нет	0,442
Всего выявленных изменений стороны объёма и качества околоплодных вод	14 (28 %)	4 (7,4 %)	0,012

Примечание. p – значимость различий при сравнении женщин с обострением ЦМВ-инфекции и её латентным течением.

Таблица 2

Эхографические признаки, характеризующие состояние плода

Sonographic signs characterizing the state of the fetus

Table 2

Выявленное изменение	Основная группа (n = 50)	Контрольная группа (n = 54)	p (χ ²)
Кисты сосудистых сплетений головного мозга плода	9 (18 %)	2 (3,7 %)	0,041
Задержка роста плода I степени	7 (14 %)	1 (1,9 %)	0,058
Задержка роста плода II степени	1 (2 %)	нет	0,970
Всего выявленная задержка роста плода	8 (16 %)	1 (1,9 %)	0,027

Примечание. p – значимость различий при сравнении женщин с обострением ЦМВ-инфекции и её латентным течением.

Таблица 3

Показатели доплерометрии в исследуемых группах

Doppler data in the studied groups

Table 3

Выявленное изменение	Основная группа (n = 50)	Контрольная группа (n = 54)	p (χ ²)
Нарушение кровотока IA степени (нарушение маточно-плацентарного кровотока при сохранённом плодово-плацентарном кровотоке)	16 (32 %)	7 (13 %)	0,036
Нарушение кровотока IB степени (нарушение плодово-плацентарного кровотока при сохранённом маточно-плацентарном кровотоке)	7 (14 %)	2 (3,7 %)	0,130
Нарушение кровотока II степени (одновременное нарушение маточно-плацентарного и плодово-плацентарного кровотока, не достигающие критических изменений (сохранён конечный диастолический кровоток))	1 (2 %)	нет	0,970
Всего выявлено нарушений маточно-плацентарно-плодового кровотока	24 (48 %)	9 (17 %)	0,002

Примечание. p – значимость различий при сравнении женщин с обострением ЦМВ-инфекции и её латентным течением.

статистически значима ($\chi^2 = 8,446, p < 0,05$). Вероятность возникновения воспаления в плаценте основной группы была в 11,88 раза (OR = 11,88; 95% ДИ: 1,591–88,725) выше, чем в группе сравнения.

ОБСУЖДЕНИЕ

Резюме основного результата исследования

Оценка риска ВУИ плода у ЦМВ-серопозитивных женщин с обострением инфекции в I триместре беременности свидетельствует о высокой степени значимости выявленных различий по сравнению с латентным течением заболевания: на первом месте – признаки воспаления (OR = 11,88; 95% ДИ: 1,591–88,725) и структурной патологии плаценты (OR = 5,04; 95% ДИ: 1,539–16,503), на втором – ЗРП (OR = 8,64; 95% ДИ: 1,120–66,646) и кисты сосудистых сплетений головного мозга плода (OR = 4,86; 95% ДИ:

1,103–21,417), на третьем – нарушения объёма и качества околоплодных вод (OR = 3,78; 95% ДИ: 1,333–10,721) и маточно-плацентарно-плодового кровотока (OR = 2,88; 95% ДИ: 1,485–5,586).

Обсуждение основного результата исследования

На сегодняшний день в мировой литературе существует значительное количество исследований, посвящённых изучению ЦМВ-инфекции и её влияния на плод, но в большей их части изучается влияние первичного инфицирования, так как в 35–50 % случаев инфекция передаётся плоду [7, 10, 17]. Однако значительно чаще у ЦМВ-серопозитивных беременных встречается обострение заболевания в период беременности, хотя данные о частоте её проявления противоречивы: от 3 до 28 %. Некоторые авторы указывают, что выделение ЦМВ из вагинального секрета коррелирует со сроком беремен-

ности: от 1,5 % – в I триместре и до 13,5 % – к концу беременности [18]. Согласно имеющимся исследованиям, специфическими эхографическими маркерами ВУИ при первичном инфицировании женщины ЦМВ в период беременности являются венрикуломегалия, внутрипечёночные кальцинаты, микроцефалия, «гиперэхогенный» кишечник, плевральный выпот, асцит или анасарка [17]. Ультразвуковые изменения, изученные нами, не являются специфичными только для ЦМВ-инфекции – в той или иной степени они характерны и для других инфекций [16, 19], но исследований, касающихся оценки факторов риска ВУИ плода при обострении ЦМВ-инфекции в ранние сроки беременности, в настоящий момент в литературе нет.

В ходе исследования было выявлено, что основным фактором риска ВУИ плода при обострении ЦМВ-инфекции в I триместре беременности является воспалительный процесс в плаценте, а также изменения её структурной организации. Плацента занимает ведущее место в поддержании здоровой беременности. Она предотвращает отторжение полуаллогенного эмбриона, осуществляет дыхательный газообмен, питание и перенос иммуноглобулинов, секрецию пептидов и стероидных гормонов [7]. Воспалительные изменения, выявленные в плаценте, приводят к развитию первичной плацентарной недостаточности с гипоксическим поражением плода и задержкой его роста вследствие нарушения трансплацентарной доставки кислорода и питательных веществ. Таким образом, среди факторов риска ВУИ при обострении ЦМВ-инфекции в I триместре беременности второе место занимают ЗРП и развитие кист сосудистых сплетений головного мозга плода. В исследовании Е.С. Бикметовой с соавторами [20] также было установлено, что наличие TORCH-инфекции у беременных женщин является фактором риска ЗРП (ОШ = 2,82 [ДИ 1,35–3,54]). А при обследовании новорождённых от матерей с герпес-вирусной инфекцией ЗРП была выявлена в 20,4 % случаев, при этом кисты сосудистых сплетений головного мозга встречались только у детей с подтверждённой в первые дни жизни герпетической инфекцией [21].

Воспаление в плаценте способствует проникновению возбудителей через гемато-плацентарный барьер, о чём может свидетельствовать изменение показателей доплерометрии. Ранее было выявлено, что обострение ЦМВ-инфекции в I триместре беременности приводит к росту сосудистого сопротивления в обеих маточных артериях [22], а её реактивация во II триместре, кроме того, ведёт к повышению сосудистого сопротивления и в артерии пуповины, что указывает на дальнейшее развитие плацентарной недостаточности [23]. В данном исследовании выявлено, что изменение маточно-плодово-плацентарного кровотока, наряду с признаками амнионита, также являются факторами риска ВУИ при обострении ЦМВ в ранние сроки беременности, но они менее значимы по сравнению с плацентитом.

Изменения маточно-плацентарно-плодового кровотока не являются специфичными лишь для ВУИ, но демонстрируют происходящие нарушения системы, обеспечивающей жизнедеятельность плода, а, следовательно, указывают на необходимость определения тактики наблюдения и лечения беременной женщины, а также на решение вопроса о сроках и методе родоразрешения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основании полученных данных можно заключить, что совокупностью факторов риска ВУИ при обострении ЦМВ-инфекции в I триместре беременности являются воспаление и нарушение структурной патологии плаценты, ЗРП, развитие кист сосудистых сплетений головного мозга плода, изменение околоплодных вод и маточно-плацентарно-плодового кровотока. Наиболее значимые из них – патология плаценты, ЗРП и развитие кист головного мозга плода.

Конфликт интересов

Автор данной статьи подтвердил отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

ЛИТЕРАТУРА

- Надеев А.П., Травин М.А., Дробинская А.Н., Карпов М.А., Телятникова Н.В., Жукова В.А. и др. Особенности инфицирования плаценты цитомегаловирусом и вирусом простого герпеса второго типа при доношенной беременности. *Journal of siberian medical sciences*. 2015; (3): 83.
- Техова И.Г., Дарьина М.Г., Мовчан К.Н., Хрусталева Н.М., Горелик Ю.В., Русакевич К.И. Спорные вопросы медико-статистического учета внутриутробных инфекций. *Журнал инфектологии*. 2014; 6(4): 69-72. doi: org/10.22625/2072-6732-2014-6-4-69-72
- Ткаченко А.К., Романова О.Н., Марочкина Е.М. К понятию «внутриутробное инфицирование и внутриутробная инфекция». *Журнал Гродненского государственного медицинского университета*. 2017; 1: 103-109.
- Послова Л.Ю. Клинико-эпидемиологическая и этиологическая характеристика внутриутробных инфекций. *Медицинский альманах*. 2016; 3: 26-31. doi: org/10.21145/2499-9954-2016-3-26-31
- Адиева А.А., Нисевич Л.Л., Гаджиева З.С., Цибилова А.С., Климова Р.Р., Талалаев А.Г., и др. Выявление маркеров вируса простого герпеса и цитомегаловируса в материалах аутопсии плодов и умерших новорождённых. *Детские инфекции*. 2009; (3): 16-22.
- Benard M, Straat K, Omarsdottir S, Leghmari K, Bertrand J, Davrinche C, et al. Human cytomegalovirus infection induces leukotriene B4 and 5-lipoxygenase expression in human placenta and umbilical vein endothelial cells. *Placenta*. 2014; 35(6): 345-350. doi: 10.1016/j.placenta.2014.03.022
- Tabata T, Pettit M, Zydek M, Fang-Hoover J, Larocque N, Tsuge M, et al. Human cytomegalovirus infection interferes with the maintenance and differentiation of trophoblast progenitor cells of the human placenta. *Journal of Virology*. 2015; 89(9): 5134-5147. doi: 10.1128/JVI.03674-14
- Халецкая О.В., Сулова М.А., Погодина А.С., Яцышина Е.Е. Состояние здоровья детей первого года жизни в зависимости от срока инфицирования цитомегаловирусом. *Медицинский альманах*. 2018; (3): 87-89. doi: org/10.21145/2499-9954-2018-3-87-89
- Carlson A, Norwitz ER, Stiller RJ. Cytomegalovirus infection in pregnancy: should all women be screened? *Rev Obstet Gynecol*. 2010 Fall; 3(4): 172-179. doi: 10.3909/riog0131
- Рюмин А.М., Соболевская О.Л., Собчак Д.М. Цитомегаловирус как возбудитель внутриутробной инфекции. *Дальневосточный журнал инфекционной патологии*. 2017; (33): 89-94.
- Беляева Н.Р. Цитомегаловирусная инфекция и репродуктивное здоровье женщин. *Журнал акушерства*

и женских болезней. 2016; 65(4): 24-33. doi: 10.17816/JOWD65424-33

12. Scott GM, Chow SS, Craig ME, Pang CN, Hall B, Wilkins MR, et al. Cytomegalovirus infection during pregnancy with maternofetal transmission induces a proinflammatory cytokine bias in placenta and amniotic fluid. *J Infect Dis*. 2012; 205(8): 1305-1310. doi: 10.1093/infdis/jis186

13. Дорохова Л.Н. Состояние иммунитета и течение инфекционного процесса у беременных с недифференцированными формами дисплазии соединительной ткани, носителей семейства герпесвирусов. *Медицинская иммунология*. 2011; 13(2-3): 175-180. doi: 10.15789/1563-0625-2011-2-3-175-180

14. Луценко М.Т., Андриевская И.А., Довжикова И.В. Морфофункциональная характеристика формирования связи эмбриона с плацентой при обострении у беременной цитомегаловирусной инфекции. *Бюллетень физиологии и патологии дыхания*. 2013; 50: 68-73.

15. Луценко М.Т., Андриевская И.А., Ишутина Н.А., Мироненко А.Г. Механизмы формирования гипоксии в период беременности и нарушение кровоснабжения плода при цитомегаловирусной инфекции. *Вестник Российской академии медицинских наук*. 2015; 70(1): 106-112. doi.org/10.15690/vramn.v70i1.1239

16. Никулин Л.А., Бойко Н.В., Поморцев А.В., Кулагина М.Г. Эхографические маркеры внутриутробной инфекции. *Современные проблемы науки и образования*. 2009; 5: 53-64.

17. Walker SP, Palma-Dias R, Wood EM, Shekleton P, Giles ML. Cytomegalovirus in pregnancy: to screen or not to screen. *BMC Pregnancy and Childbirth*. 2013; 13: 96. doi: 10.1186/1471-2393-13-96

18. Tagawa M., Moriuchi H. Epidemiology of congenital cytomegalovirus infection. *Nippon Rinsho*. 2006; 64(3): 455-459.

19. Летифов Г.М., Прометной Д.В., Давыдова Н.А., Рамазанова Н.В. Задержка внутриутробного развития плода (факторы риска, ближайшие и отдаленные последствия). Обзор литературы. *Практика педиатра*. 2016; 1: 18-22.

20. Бикметова Е.С., Тришкин А.Г., Артымук Н.В. Задержка роста плода. Частота, факторы риска. *Мать и дитя в Кузбассе*. 2012; S1: 27-31.

21. Санталова Г.В., Гасилина Е.С., Валеева Г.Р., Шарыпова М.А., Ефимова И.Л., и др. Оценка состояния здоровья детей, рождённых от герпес-инфицированных матерей. *Бюллетень медицинских интернет-конференций*. 2013; 3(1): 20.

22. Гориков И.Н. Изменение кровотока в маточных артериях и экоструктуры хориона при хронической цитомегаловирусной инфекции у женщин в I триместре беременности. *Бюллетень физиологии и патологии дыхания*. 2013; 47: 77-81.

23. Гориков И.Н. Влияние хронической цитомегаловирусной инфекции у женщин во II триместре беременности на состояние их фетоплацентарной системы. *Бюллетень физиологии и патологии дыхания*. 2013; 50: 89-93.

24. Zhukovets IV, Leshchenko OYa, Atalyan AV. Diagnostic markers of primary infertility in women of reproductive age with hypothalamic dysfunction in the pubertal period. *International Journal of Biomedicine*. 2017; 7(3): 213-217. doi: 10.21103/Article7(3)_OA10

REFERENCES

1. Nadeev AP, Travin MA, Drobinskaya AN, Karpov MA, Telyatnikova NV, Zhukova VA, et al. Features of placenta

infection with cytomegalovirus and virus of herpes simplex of the second type at the full-term pregnancy. *Journal of Siberian medical sciences*. 2015; (3): 83 (In Russ.)

2. Tekhova IG, Dariina MG, Movchan KN, Khrustaleva NM, Gorelik YuV, Rusakevich KI. Controversial questions of medical statistical registration of congenital infections. *Zhurnal infektologii*. 2014; 6(4): 69-72. doi.org/10.22625/2072-6732-2014-6-4-69-72 (In Russ.)

3. Tkachenko AK, Romanova ON, Marochkina EM. To the concept of "intrauterine infection and fetal infection". *Zhurnal Grodnenskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta*. 2017; 1: 103-109. (In Russ.)

4. Poslova LYU. Clinical, epidemiological and etiological characteristics of pre-natal infections. *Meditsinskiy al'manakh*. 2016; (3): 26-31. (In Russ.) doi.org/10.21145/2499-9954-2016-3-26-31

5. Adieva AA, Nisevich LL, Gadzhivaya ZS, Tsibizov AS, Klimova RR, Talalaev AG, et al. Detection of markers of herpes simplex virus and cytomegalovirus in fetus autopsy and deceased newborn children materials. *Detskie infektsii*. 2009; (3): 16-22. (In Russ.)

6. Benard M, Straat K, Omarsdottir S, Leghmari K, Bertrand J, Davrinche C, et al. Human cytomegalovirus infection induces leukotriene B4 and 5-lipoxygenase expression in human placenta and umbilical vein endothelial cells. *Placenta*. 2014; 35(6): 345-350. doi: 10.1016/j.placenta.2014.03.022

7. Tabata T, Pettitt M, Zydek M, Fang-Hoover J, Larocque N, Tsuge M, et al. Human cytomegalovirus infection interferes with the maintenance and differentiation of trophoblast progenitor cells of the human placenta. *Journal of Virology*. 2015. 89(9): 5134-5147. doi: 10.1128/JVI.03674-14

8. Khaletskaya OV, Suslova MA, Pogodina AS, Yatsyshina E.E. The health status of the first year of life children depending on the duration of cytomegalovirus. *Meditsinskiy al'manakh*. 2018; (3): 87-89. doi: 10.21145/2499-9954-2018-3-87-89 (In Russ.)

9. Carlson A, Norwitz ER, Stiller RJ. Cytomegalovirus infection in pregnancy: should all women be screened? *Rev Obstet Gynecol*. 2010; 3(4): 172-179. doi: 10.3909/riog0131

10. Ryumin AM, Sobolevskaya OL, Sobchak DM. Prenatal cytomegalovirus infection in fetus pathology. *Dal'nevostochnyy zhurnal infektionnoy patologii*. 2017; 33:89-94. (In Russ.)

11. Belyaeva NR. Cytomegalovirus infection and reproductive health of women. *Zhurnal akusherstva i zhenskikh bolezney*. 2016; 65(4): 24-33. doi: 10.17816/JOWD65424-33 (In Russ.)

12. Scott GM, Chow SS, Craig ME, Pang CN, Hall B, Wilkins MR, et al. Cytomegalovirus infection during pregnancy with maternofetal transmission induces a proinflammatory cytokine bias in placenta and amniotic fluid. *J Infect Dis*. 2012; 205(8): 1305-1310. doi: 10.1093/infdis/jis186

13. Dorohova LN. Immunity and dynamics of infections in herpesvirus-carrying pregnant women with undifferentiated forms of connective tissue dysplasia herpes viruses. *Meditsinskaya immunologiya*. 2011; 13(2-3): 175-180. (In Russ.) doi.org/10.15789/1563-0625-2011-2-3-175-180

14. Lutsenko MT, Andrievskaya IA, Dovzhikova IV. Morphofunctional characteristic of the formation of the connection of the embryo with the placenta during exacerbation of a pregnant cytomegalovirus infection. *Byulleten' fiziologii i patologii dykhaniya*. 2013; 50: 68-73. (In Russ.)

15. Lutsenko MT, Andrievskaya IA, Ishutina NA, Mironenko AG. Mechanisms of hypoxia development during pregnancy and the disorder of fetus blood supply at cytomegalovirus infection. *Vestnik Rossiyskoy akademii meditsinskikh nauk*. 2015; 70(1): 106-112. (In Russ.) doi: 10.15690/vramn.v70i1.1239
16. Nikulin LA, Boyko NV, Pomortsev AV, Kulagina MG. Echographic markers of intrauterine infection. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*. 2009; 5: 53-64 (In Russ.)
17. Walker SP, Palma-Dias R, Wood EM, Shekleton P, Giles ML. Cytomegalovirus in pregnancy: to screen or not to screen. *BMC Pregnancy and Childbirth*. 2013; 13: 96. doi: 10.1186/1471-2393-13-96
18. Tagawa M., Moriuchi H. Epidemiology of congenital cytomegalovirus infection. *Nippon Rinsho*. 2006; 64(3): 455-459.
19. Letifov GM, Prometnoy DV, Davydova NA, Razmazanova N.V. Intrauterine growth restriction (risk factors, immediate and long-term effects). Literature review. *Praktika pediatria*. 2016; 1: 18-22. (In Russ.)
20. Bikmetova ES, Trishkin AG, Artymuk NY. The frequency and risk factors for intrauterine growth restriction. *Mat' i ditya v Kuzbasse*. 2012; S1: 27-31. (In Russ.)
21. Santalova GV, Gasilina ES, Valeyeva GR, Sharypova MA, Efimova IL, et al. Assessment of the health status of children born to herpes-infected mothers. *Byulleten' meditsinskikh internet-konferentsiy*. 2013; 3(1): 20. (In Russ.)
22. Gorikov IN. Change of blood flow in uterine arteries and chorion echostructure at chronic cytomegalovirus infection in women in the first trimester of pregnancy. *Byulleten' fiziologii i patologii dykhaniya*. 2013; 47: 77-81. (In Russ.)
23. Gorikov IN. The influence of chronic cytomegalovirus infection in women in the second trimester of pregnancy on the state of their fetoplacental system. *Byulleten' fiziologii i patologii dykhaniya*. 2013; 50: 89-93. (In Russ.)
24. Zhukovets IV, Leshchenko OYa, Atalyan AV. Diagnostic markers of primary infertility in women of reproductive age with hypothalamic dysfunction in the pubertal period. *International Journal of Biomedicine*. 2017; 7(3): 213-217. doi: 10.21103/Article7(3)_OA10

Сведения об авторе

Петрова Ксения Константиновна – аспирант, лаборатория механизмов этиопатогенеза и восстановительных процессов дыхательной системы при неспецифических заболеваниях лёгких, Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания, e-mail: MDPetrova@bk.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6763-9744>

Information about the author

Ksenia K. Petrova – Postgraduate, Laboratory of the Mechanisms of Aetiopathogenesis and Reconstructive Processes of the Respiratory System in Non-Specific Lung Diseases, Far Eastern Scientific Center of Respiratory Physiology and Pathology of respiration, e-mail: MDPetrova@bk.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6763-9744>

Статья получена: 22.02.2019. Статья принята: 29.04.2019. Статья опубликована: 26.06.2019.
Received: 22.02.2019. Accepted: 29.04.2019. Published: 26.06.2019.