

# ОБЗОРЫ

УДК 618.3-06:618.21-022.7]578.825.12

DOI: 10.12737/article\_5a24deeb62a6d3.05279802

## ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ПОВРЕЖДАЮЩЕГО ДЕЙСТВИЯ ЦИТОМЕГАЛОВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ

О.Ю.Кыткова, Т.П.Новгородцева, К.С.Петрова

*Владивостокский филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» – Научно-исследовательский институт медицинской климатологии и восстановительного лечения, 690105, г. Владивосток, ул. Русская, 73-г*

### РЕЗЮМЕ

В обзоре литературы обсуждена актуальность изучения проблемы цитомегаловирусной инфекции, обусловленная высокой частотой выявления специфических антител среди женщин детородного возраста и негативными последствиями цитомегаловируса для плода и новорожденного. Показано, что несмотря на успехи современной медицины в изучении этиопатогенеза и диагностики цитомегаловирусной инфекции во время беременности, тенденции к снижению частоты развития акушерских патологий и поражения плода в настоящее время не наблюдается. Обсуждены физиологические особенности функционирования иммунной системы при беременности, которые создают предпосылки для возникновения или активации длительно персистирующей цитомегаловирусной инфекции и внутриутробного поражения плода. Осложнения у новорожденных встречаются значительно чаще, если первичная цитомегаловирусная инфекция была выявлена в I триместре беременности. Показано, что цитомегаловирусная инфекция сопровождается развитием иммунодефицита, однако патофизиологические механизмы повреждающего действия цитомегаловирусной инфекции на первом триместре беременности нуждаются в детализации. Предполагается, что патофизиологическим механизмом рассогласования иммунной регуляции при патологически протекающей беременности и при наличии цитомегаловирусной инфекции является дисбаланс Th-1/Th-2, который может служить мишенью для разработки патогенетически ориентированной терапии беременных с цитомегаловирусной

инфекцией. Обсуждается, что детализация данных механизмов позволит снизить частоту развития акушерских патологий.

*Ключевые слова: цитомегаловирусная инфекция, беременность, патофизиологические механизмы нарушения иммунной регуляции, угроза прерывания беременности.*

### SUMMARY

## PATHOPHYSIOLOGICAL MECHANISMS OF DAMAGING ACTION OF CYTOMEGALOVIRUS INFECTION IN PREGNANCY

O.Yu.Kytikova, T.P.Novgorodtseva, K.S.Petrova

*Vladivostok Branch of Far Eastern Scientific Center of Physiology of Respiration – Research Institute of Medical Climatology and Rehabilitation Treatment, 73 g Russkaya Str., Vladivostok, 690105, Russian Federation*

This systematic review was undertaken to define the urgency of studying the problem of cytomegalovirus infection due to the high frequency of detection of specific antibodies among women of childbearing age and the negative consequences of cytomegalovirus for the fetus and newborn. Despite the advances in modern medicine in the study of etiopathogenesis and diagnosis of cytomegalovirus infection during pregnancy, there is currently no trend towards a reduction in the incidence of obstetric pathologies and fetal damage. Physiological features of the functioning of the immune system in pregnancy are discussed; they create the prerequisites for the emergence or activation of long time persistent cytomegalovirus infection and intrauterine fetal damage. Complications in newborns are much more com-

**mon if the primary cytomegalovirus infection was detected in the first trimester of pregnancy. Cytomegalovirus infection is accompanied by the development of immunodeficiency, but pathophysiological mechanisms of cytomegalovirus infection with the damaging effect in the first trimester of pregnancy need to be detailed. The pathophysiological mechanism of mismatch of immune regulation in pathological pregnancy and in the presence of cytomegalovirus infection is Th-1/Th-2 imbalance which can serve as a target for the development of pathogenetically oriented therapy of pregnant women with cytomegalovirus infection. It is suggested that the specification of these mechanisms will reduce the frequency of obstetric pathologies.**

*Key words: cytomegalovirus infection, pregnancy, pathophysiological mechanisms of immune regulation disorders, threatened miscarriage.*

Вирусные инфекции на сегодняшний день являются одной из глобальных проблем общественного здравоохранения [8]. Цитомегаловирусная инфекция (ЦМВИ) – одна из самых распространенных вирусных инфекций среди женщин и новорожденных [12]. Актуальность изучения проблемы ЦМВИ в акушерстве и гинекологии обусловлена ubicquitarностью инфекции, высокой частотой выявления специфических антител среди женщин детородного возраста и негативными последствиями цитомегаловируса (ЦМВ) для плода и новорожденного. Частота выявления антител к ЦМВ среди женщин репродуктивного возраста в мире варьирует в достаточно широком диапазоне (от 40 до 100%), что может быть обусловлено неоднородностью распространения герпесвирусов и специфичности используемых методов для их выявления [18]. Число инфицированных ЦМВ женщин в США составляет от 50 до 80% [35]. В Российской Федерации широкомасштабных популяционных работ по изучению распространенности ЦМВИ среди женщин репродуктивного возраста до настоящего времени не проводилось, однако предполагается, что она достаточно высока и может превышать 80%. Так, по данным Е.И.Боровковой и соавт. [4], инфицированность женщин репродуктивного возраста только в Москве и московской области превышает 80-90%. Стоит отметить, что осведомленность беременных о последствиях и профилактике ЦМВИ во всем мире является очень низкой [52]. Таким образом, высокая распространенность ЦМВИ среди женщин детородного возраста является одной из причин пристального внимания научных коллективов к вопросам ее диагностики и лечения.

ЦМВИ, как наиболее значимая перинатальная патология, является ведущей причиной врожденных пороков развития, когнитивных нарушений, умственной отсталости и потери слуха у новорожденных [46]. Врожденная ЦМВИ в развитых странах мира встречается с частотой от 0,3 до 2,4% и представляет из себя серьезное бремя для общественного здравоохранения [39]. Ежегодно в США рождается около 20-40 тыс. детей с врожденной ЦМВИ (0,6-0,7%) [46]. Для Российской Федерации этот показатель сопоставим с дан-

ными для США и составляет 0,3-0,5% [1]. ЦМВИ входит в группу инфекций, составляющих TORCH-синдром у новорожденных (токсоплазмоз, сифилис, листериоз, краснуха, хламидиоз, герпес и гепатит С), поэтому беременным при постановке на учет в женскую консультацию необходимо проведение скрининга на наличие ЦМВ-антител [44]. Несмотря на изученность эпидемиологии и патогенеза ЦМВИ, стоит отметить существующую спорность вопроса о необходимости тотального скрининга беременных, обсуждаемую в зарубежной литературе. Серологические тесты рекомендованы только при развитии гриппоподобного состояния во время беременности или сонографических признаках ЦМВИ. Как правило, ЦМВИ у беременных протекает в бессимптомной или латентной формах. Однако для женщин из групп риска необходим вирусологический мониторинг за маркерами ЦМВ, так как в случае реактивации вируса или развития первичной инфекции возможна его вертикальная передача от матери к плоду, сопровождающаяся высоким риском развития самопроизвольного выкидыша в I триместре беременности, формирования плацентарной недостаточности, многоводия, угрозы прерывания беременности и преждевременных родов, формирования аномалий развития новорожденных [25]. По данным G.Enders et al. [34], частота вертикальной передачи ЦМВ от матери к плоду в I триместре беременности составляет 30% и в III триместре уже достигает 40-70%. Осложнения у новорожденных встречаются в два раза чаще, если первичная ЦМВИ была выявлена в I триместре беременности, в сравнении с обнаружением инфекции во II (32%) и III триместрах (15%) [22]. Так, при вертикальной передаче вируса плоду частота рождения детей с нейросенсорной тугоухостью составила 24% у женщин, впервые инфицированных ЦМВИ в I триместре и у 2,5% женщин во II и III триместрах. Внутриутробное инфицирование плода происходит преимущественно через мать, переносящую ЦМВИ, либо через трансфузионный путь передачи ЦМВ при внутриутробном введении инфицированных вирусом препаратов крови. В связи с этим точная диагностика первичной ЦМВИ во время беременности позволит разработать эффективное пренатальное лечение. Риск передачи ЦМВ от матери ребенку варьирует от 24% до 75% [39]. По данным American Academy of Pediatrics Breastfeeding and the Use of Human Milk, через грудное молоко инфицируется около 75% новорожденных, так как во время лактации матери особенно высока частота реактивации вируса [23]. Возможно заражение новорожденного при прохождении по родовым каналам женщины, имеющей активную ЦМВИ. На долю внутриутробного инфицирования плода вирусом от матери (трансплацентарно либо путем восходящей инфекции из шейки матки) приходится 50% случаев [36]. Риск внутриутробной передачи ЦМВ существенно выше у беременных, зараженных после зачатия, чем у женщин, имеющих признаки инфекции до зачатия. У беременных с латентной формой ЦМВИ плод поражается только в 0,5-1,5% и врожденная ЦМВИ протекает прак-

тически бессимптомно, что не исключает развитие различных нарушений функционирования органов зрения и слуха впоследствии (около 5-17% детей) [14]. Около 20-30% новорожденных, инфицированных внутриутробно, погибает. От 10 до 15% новорожденных с ЦМВИ имеют микроцефалию, гепатоспленомегалию, желтуху, хориоретинит, тромбоцитопению и анемию [48]. Наиболее частыми клиническими признаками ЦМВИ у новорожденных являются гепатоспленомегалия (60%), микроцефалия (53%), желтуха (67%), петехии (76%), неврологическая патология (68%) [26]. По данным Л.М.Илуниной и соавт. [10], у детей первого года жизни чаще поражаются центральная нервная система (100%), реже – гепатобилиарная (65%) и мочевая (30%) системы. Таким образом, ЦМВИ является ведущей причиной тяжелой врожденной патологии, серьезной медико-социальной проблемой мирового уровня, требующей решения.

Своевременная лабораторная диагностика ЦМВИ (ИФА, ПЦР) способствует своевременному назначению специфической терапии, улучшая прогноз заболевания. Иммунный ответ на инфицирование ЦМВ беременной женщины заключается в усилении выработки В-лимфоцитами иммуноглобулинов (Ig) классов М и G, обнаружение которых является основой серологического диагноза [21, 59]. Первичная ЦМВИ у беременных диагностируется на основании появления и нарастания специфических IgG, появления специфических IgM и IgG низкой avidности [38]. Оценка степени аффинности (сродство антитела к антигену возбудителя) и avidности антител (прочность связывания молекулы антитела с молекулой антигена) позволяет судить о давности и характере течения инфекционного процесса. После первичного заражения ЦМВИ антитела Ig класса G к ЦМВ годами могут оставаться высокими [28]. Антитела Ig класса G к ЦМВ после первичной ЦМВИ имеют низкую avidность только около 20 недель, после чего она повышается. Соответственно, низкая avidность является точным показателем первичной инфекции в течение предшествующих 3-4 месяцев, тогда как высокая avidность исключает первичную инфекцию в этот период. Исследования Н.Е.Prince, М.Lape-Nixon [50] убедительно демонстрируют, что измерение avidности Ig класса G является чувствительным и специфическим методом выявления беременных женщин с недавней первичной ЦМВИ. Таким образом, измерение avidности IgG имеет диагностическую значимость для выявления первичной ЦМВИ, но главным образом в Европе. В то же время, в исследовании К.Tanimura et al. [55] показано, что скрининг по материнской линии с использованием антител Ig класса G к ЦМВ и измерение avidности Ig класса G может определять первичную ЦМВИ при беременности, но не учитывает больных ЦМВИ, не относящихся к первичной инфекции. Выявление специфических антител Ig класса М давно используется в качестве диагностического маркера для первичной ЦМВИ. В течение всего периода беременности рекомендована оценка динамики антител IgM к ЦМВ

методом ИФА для выявления инфицирования [40]. По данным S.L.Nielsen et al. [45], IgM могут также обнаруживаться во время вирусной реактивации или реинфекции. В работе S.H.Dollard et al. [31] указывается, что измерение avidности Ig классов М и G дают полезную клиническую информацию для оценки наличия первичной ЦМВИ у беременных женщин. Так, выявление антител Ig класса G к ЦМВ среди обследованных беременных составило 58% при увеличении данного показателя с возрастом, в то время как выявление антител Ig класса М к ЦМВ составило 3% и показатель практически не различался в возрастных группах обследованных женщин. Авторы установили, что среди большинства IgM-положительных сывороток беременных женщин выявление антител Ig класса G низкой avidности составило 18% [31]. Таким образом, высокий титр антител Ig класса М к ЦМВ был предиктором обнаружения Ig класса G низкой avidности. В исследовании К.Toriyabe et al. [57] уровень титра Ig класса М  $\geq 6.00$  показал наиболее высокую прогностическую ценность (17,1%) для диагностики врожденной инфекции плода у первично-инфицированных беременных с низкой avidностью Ig класса G. В настоящее время для выявления первичной инфекции у матери активно используется и сочетание присутствия антител Ig класса М к ЦМВ и антител Ig класса G с низкой avidностью к ЦМВ, а также учитывается наличие симптомов у матери или плода [32, 42]. Выявление у беременной IgM к ЦМВ ассоциировано с осложненным угрозой прерывания беременности, преждевременными родами и развитием врожденной патологии у детей [9]. По данным Е.В.Дьячук и соавт. [9], при обнаружении у беременной маркеров активности ЦМВИ рекомендовано протестировать сыворотку крови методом ПЦР на наличие вируса для последующего решения вопроса о необходимости лечения. Новорожденных, родившихся от матерей, у которых во время беременности определялись IgM к ЦМВ, рекомендовано обследовать на наличие лабораторных маркеров ЦМВИ [9]. Таким образом, детализация и оптимизация лабораторных особенностей ЦМВИ у беременных позволит своевременно выявлять риск манифестации ЦМВИ у новорожденных. Несмотря на успехи современной медицины в изучении этиопатогенеза и диагностики ЦМВИ при беременности, отчетливой тенденции к снижению частоты развития акушерских патологий и поражения плода в настоящее время не наблюдается [11]. Это свидетельствует о необходимости детализации известных и поиска новых патофизиологических механизмов повреждающего действия ЦМВИ, в частности, на первом триместре беременности. Выявление данных механизмов позволит снизить частоту развития акушерских патологий.

В настоящее время формируются новые взгляды на участие иммунной системы в регуляции физиологических функций [15, 49, 56]. Физиологически протекающая беременность характеризуется развитием сложного, многокомпонентного комплекса нейроэндокринных и иммунных изменений [16]. Большинство на-



учно-исследовательских данных указывает на развитие общей и локальной иммуносупрессии, обеспечивающей иммунологическую толерантность материнского организма по отношению к аллоантигенам плода, что может быть обусловлено его так называемой «генетической чужеродностью» [11]. Существующая гипотеза развития гестационного процесса основана на том, что иммунная система женщины реагирует на предшествующую беременность, как на паразитические воздействия. Данная теория нашла подтверждение в исследовании A.C.Rivara, E.M.Miller [53]. Авторами установлено, что при беременности увеличивается продукция IgE, при этом рожавшие женщины имеют более высокий его уровень в сравнении с нерожавшими. К десятой неделе беременности «иммунологическое паразитирование плода» сменяется развитием между материнским организмом и плодом благополучного сосуществования (симбиоза), который завершается после родов. Установлено, что иммунная толерантность доминирует во втором триместре и что в третьем триместре она постепенно меняется в обратном направлении с иммунной активацией по мере приближения конца беременности [54]. После оплодотворения в эндометрии развивается временная воспалительная реакция (повышение уровней IL-1, IL-6 и TNF- $\alpha$ ), необходимая для имплантации бластоцисты [43]. В последнее время все больше научных данных указывают на то, что и патологически протекающая беременность может развиваться вследствие декомпенсации систем, регулирующих системный воспалительный ответ. Доказана роль развития системной воспалительной реакции в патогенезе многих акушерских осложнений, включающих преждевременные роды, неразвивающуюся беременность, гестоз, фетоплацентарную недостаточность, внутриутробные инфекции и т.д. Имплантация, рост и развитие эмбриона в эндометрии матери обеспечиваются развитием локальной иммуносупрессии, предотвращающей отторжение плода [11]. В течение первых недель беременности децидуальную ткань матки инфильтрируют CD14<sup>+</sup> макрофаги, CD56<sup>+</sup> NK-клетки и CD3<sup>+</sup> лимфоциты, модулируя направление формирования материнского иммунитета. Угнетение активности естественных киллеров и макрофагов при активации супрессорных клеток позволяет предотвратить отторжение плода [2]. Активное участие в развитии локальной иммуносупрессии принимают антигены HLA класса С. С наступлением беременности в периферической крови матери повышается количество гранулоцитов и моноцитов. На поверхности последних экспрессируется рецептор для эндотоксина CD14 [37]. В ответ на действие эндотоксинов моноциты беременных женщин выделяют значительное количество провоспалительных цитокинов. Течение беременности определяется балансом между уровнями провоспалительных и противовоспалительных цитокинов [51]. Теория иммунотрофизма основана на том, что именно данный баланс способствует сохранению беременности [58]. Во время беременности с нормальным течением цитокиновый баланс смещается в сторону Th-2

цитокинов (Th-2 ответ), при патологически протекающей беременности доминирует Th-1 ответ [6]. Th-2 тип ответа характеризуется продукцией иммуносупрессорных цитокинов, к которым относятся: трансформирующий фактор роста бета (TGF- $\beta$ ) и интерлейкины (IL-4, IL-10). Цитокины Th-2 типа выделяются фетоплацентарным комплексом, начиная с ранних сроков и в течение всех последующих триместров нормально развивающейся беременности. Th-2 цитокины ингибируют реакции клеточного иммунитета и стимулируют выработку прогестерона и блокирующих антител. Дефицит цитокинов Т-хелперов 2 типа сопровождается нарушениями развития плаценты и последующей гибелью плода [21]. Th-1 тип ответа характеризуется продукцией провоспалительных цитокинов, к которым относятся IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-2, IL-8, IL-12. Развитие Th-1 типа ответа приводит к прерыванию беременности за счет цитотоксического и цитостатического действия на трофобласт. Эмбриотоксичность IFN- $\gamma$  и TNF- $\alpha$  является одним из основных механизмов невынашивания беременности. В исследовании R.H.EL-Kabarity, A.H.Naguib [33] показано, что при развитии преэклампсии повышается уровень синергически действующих IL-18 и IL-12, способствуя развитию ответа Th-1. Соотношение цитокинов Т-хелперов 1 и 2 типа (Th-1/Th-2) значительно выше у женщин с преэклампсией по сравнению с женщинами, имеющими нормально протекающую беременность, что указывает на развитие расстройства иммунитета типа Th-1 при патологии [39]. Парадигма «Th-1/Th-2» объясняет изменения регуляторных механизмов иммунной системы при самопроизвольных прерываниях беременности и преждевременных родах [27]. По данным М.Г.Газязян и соавт. [5] у беременных с формированием поздних осложнений течения беременности (гестоз, фетоплацентарная недостаточность, преждевременные роды, внутриутробное инфицирование) уже в I триместре имеются различия с женщинами, имеющими неосложненное течение беременности, в виде повышенного содержания провоспалительных и сниженного уровня противовоспалительных цитокинов в сыворотке крови. В то же время в исследовании G.Chaouat et al. [29] отмечается, что повышенное содержание Th-1 цитокинов не всегда коррелирует с патологическим течением беременности, а высокий уровень Th-2 цитокинов может наблюдаться при наличии патологии. Основываясь на существовании «Th-1/Th-2 парадигмы беременности», высказываются неоднозначные мнения о необходимости деления Т-хелперов на подтипы в связи с вариабельностью их цитокиновых профилей [47]. Несмотря на устоявшееся мнение об ассоциации физиологической беременности с доминированием Th-2 цитокинов, а патологически протекающей беременности – с активацией Th-1 цитокинов, стоит учитывать, что исход беременности зависит от дозы и действия цитокинов [19].

Абсолютное и относительное количество CD3<sup>+</sup> лимфоцитов при беременности уменьшается при изменении численности их регуляторных субпопуляций (CD4<sup>+</sup> и CD8<sup>+</sup>) и повышении значений иммунорегуля-

торного индекса, отражающего соотношение  $CD4^+/CD8^+$  [51]. В послеродовом периоде количество  $CD3^+$  лимфоцитов в крови вновь повышается до физиологического уровня. Функция нормальных (естественных) киллеров при беременности снижается. Изменения в иммунном статусе выражаются и в развитии дисиммуноглобулинемии: снижении содержания Ig класса G, повышении уровня Ig класса M и Ig класса A. Данные изменения иммунного статуса беременной женщины подтверждают существующие взгляды на развитие иммуносупрессии [19]. Гормональные изменения, происходящие во время беременности, в свою очередь также оказывают иммуносупрессивный эффект. Повышающиеся во время беременности уровни прогестерона и кортизола угнетают клеточный иммунитет. Во время беременности в эндометрии и миометрии наблюдается скопление большого количества макрофагов, которые содержат рецепторы к эстрогенам, соответственно, количество макрофагов регулируется гормонами яичников. В то же время беременность не провоцирует развитие инфекционных, воспалительных заболеваний и способствует стойкой ремиссии ряда хронических процессов у женщины. Это обусловлено формированием специфического взаимодействия между врожденным и адаптивным иммунитетом беременной женщины [49]. Супрессия специфического звена иммунного ответа при беременности сопряжена с повышенным риском инфекции, однако компенсируется активацией системы неспецифического иммунитета, обеспечивающего мощную защиту от большинства бактериальных инфекций, но недостаточную для элиминации вирусов. ЦМВ характеризуется не только латентностью, но и тесной ассоциацией с клеткой, что снижает эффективность гуморального иммунитета. В этой связи, вирусные инфекции во время беременности протекают намного тяжелее. В то же время плод крайне чувствителен к внутриутробной инфекции из-за незрелости собственной иммунной системы. То есть, физиологические особенности функционирования иммунной системы женщины при беременности создают предпосылки для возникновения или реактивации длительно персистирующей латентной ЦМВИ при отсутствии необходимого уровня протективных антител. По данным Р.Р.Климовой и соавт. [13], среди матерей новорожденных, находящихся в тяжелом или в состоянии средней тяжести, чаще выявляли ЦМВИ (31,5%) по сравнению с женщинами, у которых дети родились в удовлетворительном состоянии (7,2%).

ЦМВИ является индикатором иммунологической недостаточности организма. Персистенция вируса в иммунокомпетентных клетках-мишенях приводит к нарушению их функций (подавление фагоцитоза, дисбаланс клеточного звена иммунной системы) [2]. Механизм иммунопатогенеза при ЦМВИ сложен и до конца не изучен, однако установлено, что наиболее выражены при ЦМВИ нарушения функционирования клеточного иммунитета, для которого вирус является мощным супрессором [2]. Дети с врожденным Т-кле-

точным иммунодефицитом погибают при наличии ЦМВИ и выживают при нормально функционирующем клеточным иммунитетом, но с дефицитом содержания иммуноглобулинов [30]. Снижение уровня  $CD4^+$  лимфоцитов при ЦМВИ обусловлено прямым, избирательным действием вируса на эти клетки. Сведения о популяций  $CD8^+$  клеток при ЦМВИ противоречивы. Установлена роль вирусных антигенов в увеличении популяций  $CD16^+$  и  $CD8^+$  клеток [20]. Вследствие изменения содержания  $CD8^+$  лимфоцитов при ЦМВИ изменяется и значение иммунорегуляторного индекса. Экспериментальные данные об участии цитокинов в патогенезе ЦМВИ при беременности немногочисленны [3, 13]. В исследовании М. Moutaftsi et al. [41] продемонстрировано, что при персистенции ЦМВ снижается синтез провоспалительного цитокина  $TNF-\alpha$ . При реактивации ЦМВИ установлена корреляция между повышением уровня  $TNF-\alpha$ , IL-6, IL-10 и развитием антигенемии. Обострение латентной ЦМВИ при беременности сопровождается рассогласованием механизмов иммунной регуляции, реализующейся в развитии дисбаланса Th-1/Th-2 [20]. У беременных при обострении латентной ЦМВИ в разные сроки беременности установлено увеличение содержания иммуноглобулинов классов M и G, цитокинов Th-1 типа ( $TNF-\alpha$ , IFN- $\gamma$ , IL-1) на фоне уменьшения уровня IL-4, относящегося к цитокинам Th-2 типа [24]. Увеличение противовирусных антител в сыворотке крови беременных, являющихся признаком реактивации или повторного инфицирования ЦМВИ, может приводить к сенсбилизации и аутоиммунной перестройке женского организма [7]. Результаты новых научных исследований, посвященных изучению роли цитокинов в патогенезе ЦМВИ при беременности, будут представлять особенную ценность для клинической медицины в связи с возможностью использования их в качестве предикторов исхода течения беременности при ЦМВИ и состояния здоровья новорожденных [17].

Таким образом, с одной стороны, физиологическая иммунодепрессия при беременности создает предпосылки для возникновения или активации длительно персистирующей в лимфоидных органах ЦМВИ, с другой стороны – персистенция ЦМВ сопровождается развитием дисбаланса основных звеньев иммунитета. Патологическим механизмом рассогласования иммунной регуляции при патологически протекающей беременности и при наличии ЦМВИ является дисбаланс Th-1/Th-2, который может служить мишенью для разработки патогенетически ориентированной, адресной терапии беременных с ЦМВИ.

#### Заключение

Неадекватная диагностика ЦМВИ во время беременности определяет социально-экономическое значение проблемы – рост случаев невынашивания, прерывания беременности и рождение детей с врожденными пороками развития. Изучение развития патологического процесса с учетом состояния локального и системного иммунитета на ранних сроках беремен-

ности позволит приблизиться к решению существующей проблемы. В частности, динамика цитокинов может использоваться в качестве предикторов исхода течения беременности при ЦМВИ и состояния здоровья новорожденных.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Адиева А.А. Роль цитомегаловирусной инфекции в патологии плода и новорожденного. Поиск новых противовирусных средств: автореф. дис ... д-ра биол. наук. М., 2009. 50 с.

2. Асранкулова Д.Б., Ризопулу А.П., Курбанов Д.Д. Иммуный статус и провоспалительные цитокины у беременных с острой цитомегаловирусной инфекцией // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии. 2004. №4. С.84–86.

3. Бабенко О.П. Течение беременности у женщин при обострении хронической цитомегаловирусной и герпесвирусной инфекций // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2013. №47. С.82–86.

4. Боровкова Е.И. Сидорова И.С. Воробьев А.А. Факторы и условия, влияющие на процесс инфицирования плода на разных сроках беременности // Вестник Российской Академии Медицинских Наук. 2004. №1. С.48.

5. Газазян М.Г., Пономарева Н.А., Мазепкина И.Н., Иванова О.Ю., Степаненко И.В. Выраженность синдрома системного воспалительного ответа в I триместре как маркер поздних осложнений беременности // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. 2011. №55. С.60–66.

6. Газиева И.А., Чистякова Г.Н., Ремизова И.И. Продукция цитокинов в ранние сроки беременности в зависимости от ее исхода // Российский иммунологический журнал. 2014. Т.8, №3. С.276–279.

7. Горикова И.А., Гориков И.Н., Барабанова В.Г., Тарабурова Н.Г., Сорокина Т.С., Рабинович Б.А. Состояние ЛОР-органов у женщин с обострением хронической цитомегаловирусной инфекции во II триместре беременности // Аллергология и иммунология. 2011. Т.12, №1. С.88.

8. Долгушина Н.В., Макацария А.Д. Вирусные инфекции у беременных: руководство для врачей. М.: Трида-Х, 2004. 144 с.

9. Дьячук Е.В., Фадеева Н.И., Гранитов В.М. Роль активной цитомегаловирусной инфекции в формировании акушерской патологии и поражении плода // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. 2011. №4. С.44–51.

10. Илунина Л.М., Савенко И.Л., Перегудова О.П. Врожденная цитомегаловирусная инфекция у детей // Прикладные информационные аспекты медицины. 2017. Т.20, №3. С.56–59.

11. Кашуба Э.А., Дроздова Т.Г., Чехова Ю.С., Селезнев Д.О., Кукарская И.И., Давыдова Э.Ю., Хмелева Е.Ф. Иммуный статус беременных с активными формами цитомегаловирусной инфекции (ЦМВИ) // Вестник Уральской медицинской академической науки. 2011. №2-1(35). С.145–146.

12. Кистенева Л.Б. Роль цитомегаловирусной инфекции в формировании перинатальной патологии // Детские инфекции. 2013. Т.12, №3. С.44–47.

13. Климова Р.Р., Малиновская В.В., Паршина О.В., Гусева Т.С., Новикова С.В., Торшина З.В., Зароченцева Н.В., Цибизов А.А., Куш А.А. Влияние вирусных инфекций на цитокиновый профиль у беременных женщин с отягощенным акушерским анамнезом и иммунокорректирующая терапия интерфероном альфа 2b человека // Вопросы вирусологии. 2013. Т.58, №1. С.18–23.

14. Кочкина С.С., Ситникова Е.П. Клинические «маски» врожденной цитомегаловирусной инфекции у детей // Вестник современной клинической медицины. 2013. Т.6, №1. С.31–33.

15. Кытикова О.Ю., Гвозденко Т.А. Функциональные взаимоотношения систем гомеостаза в условиях патологии // Успехи современного естествознания. 2014. №5-1. С.211–212.

16. Ломова Н.А., Орджоникидзе Н.В., Ванько Л.В. Синдром системного воспалительного ответа и беременность // Акушерство и гинекология. 2012. №1. С.23–27.

17. 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. Т.70, №1. С.106–112.

18. Науменко В.А., Куш А.А. Герпесвирусы и мужское бесплодие: есть ли связь? // Вопросы вирусологии. 2013. Т.58, №3. С.4–9.

19. Нефедова Д.Д., Линде В.А., Левкович М.А. Иммунологические аспекты беременности (обзор литературы) // Медицинский вестник Юга России. 2013. №4. С.16–21.

20. Симбирцев А.С. Цитокины в патогенезе инфекционных и неинфекционных заболеваний человека // Медицинский академический журнал. 2013. Т.13, №3. С.18–41.

21. Сухих Г.Т., Ванько Л.В. Иммуные факторы в этиологии и патогенезе осложнений беременности // Акушерство и гинекология. 2012. №1. С.128–136.

22. Adler SP., Nigro G., Pereira L. Recent advances in the prevention and treatment of congenital CMV infection // Semin. Perinatol. 2007. Vol.31, №1. P.10–18.

23. American Academy of Pediatrics. Breastfeeding and the Use of Human Milk // Pediatrics. 2012. Vol.129, №3. P.827–841. doi: 10.1542/peds.2011-3552.

24. Andrievskaya I.A., Lucenko M.T., Babenko O.P. Specific and non-specific factors of humoral immunity as markers for pregnancy loss in women with cytomegalovirus infection // International Journal of Biomedicine. 2015. Vol.5, №4. P.184–187.

25. Aziz N., McDowell M., Guo Fr., Lee H., Srinivas N., Gutierrez K., Benitz W., Dekker C., Folkins A., Pinsky B., Norton M. Perinatal outcomes in infants with congenitally and postnatally acquired cytomegalovirus infection // Am. J. Obstet. Gynecol. 2015. Vol.212, №1. P.336.



26. Boppana S.B., Pass R.F., Britt W.J., Stagno S., Alford C.A. Symptomatic congenital cytomegalovirus infection: neonatal morbidity and mortality // *Pediatr. Infect. Dis. J.* 1992. Vol.11, №2. P.93–99.
27. Calleja-Agius J., Muttukrishna S., Pizzey A.R., Jau-niaux E. Pro- and antiinflammatory cytokines in threatened miscarriages // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2011. Vol.205, №1. P.83.e8-e16.
28. Carlier P., Harika N., Bailly R., Vranken G. Laboratory evaluation of the new Access® cytomegalovirus immunoglobulin IgM and IgG assays // *J. Clin. Virol.* 2010. Vol.49, №3. P.192–197.
29. Chaouat G., Ledee-Bataille N., Dubanchet S., Zour-bas S., Sandra O., Martal J. Th1/Th2 paradigm in pregnancy: paradigm lost? Cytokines pregnancy/early abortion: reexamining the Th1/Th2 paradigm // *Int. Arch. Allergy Immunol.* 2004. Vol.134, №2. P.93–119.
30. Dauby N., Kummert C., Lecomte S., Liesnard C., Delforge M.L., Donner C., Marchant A. Primary human cytomegalovirus infection induces the expansion of virus-specific activated and atypical memory B cells // *J. Infect. Dis.* 2014. Vol.210, №8. P.1275–1285.
31. Dollard S.H., Staras S.A., Amin M.M., Schmid D.S., Cannon M.J. National prevalence estimates for cytomegalovirus IgM and IgG avidity and association between high IgM antibody titer and low IgG avidity // *Clin. Vaccine Immunol.* 2011. Vol.18, №11. P.1895–1899.
32. Duff P. A thoughtful algorithm for the accurate diagnosis of primary CMV infection in pregnancy // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2007. Vol.196, №3. P.196–197.
33. El-Kabarity R.H., Naguib A.H. Serum levels of IL-18, IL-12 and TH-1/TH-2 ratio in patients with pre-eclampsia // *Egypt. J. Immunol.* 2011. Vol.18, №1. P.1–8.
34. Enders G., Daiminger A., Bäder U., Exler S., Enders M. Intrauterine transmission and clinical outcome of 248 pregnancies with primary cytomegalovirus infection in relation to gestational age // *J. Clin. Virol.* 2011. Vol.52, №3. P.244–246.
35. Fowler K.B., Stagno S., Pass R.F., Britt W.J., Boll T.J., Alford C.A. The outcome of congenital cytomegalovirus infection in relation to maternal antibody status // *N. Eng. J. Med.* 1992. Vol.326, №10. P.663–667.
36. Fowler K.B., McCollister F.P., Dahle A.J., Boppana S., Britt W.J., Pass R.F. Progressive and fluctuating sensorineural hearing loss in children with asymptomatic congenital cytomegalovirus infection // *J. Pediatr.* 1997. Vol.130, №4. P.624–630.
37. Huang M.M., Kew V.G., Jestice K., Wills M.R., Reeves M.B. Efficient human cytomegalovirus reactivation is maturation dependent in the Langerhans dendritic cell lineage and can be studied using a CD14+ experimental latency model // *J. Virol.* 2012. Vol.86, №16. P.8507–8515.
38. Hughes B.L., Gyamfi-Bannerman C. Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM). Diagnosis and antenatal management of congenital cytomegalovirus infection // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2016. Vol.214, №6. P.B5–B11.
39. Kenneson A., Cannon M.J. Review and meta-analysis of the epidemiology of congenital cytomegalovirus (CMV) infection // *Rev. Med. Virol.* 2007. Vol.17, №4. P.253–276.
40. Lucenko M.T., Andrievskaya I.A. Circulating immune complexes in pregnancy complicated by chronic cytomegalovirus infection // *International Journal of Biomedicine.* 2013. Vol.3, №3. P.174–176.
41. Moutaftsi M., Mehl A.M., Borysiewicz L.K., Tabi Z. Human cytomegalovirus inhibits maturation and impairs function of monocyte-derived dendritic cells // *Blood.* 2002. Vol.99, №8. P.2913–2921.
42. Munro S.C., Hall B., Whybin L.R., Leader L., Robertson P., Maine G.T., Rawlinson W.D. Diagnosis of and screening for cytomegalovirus infection in pregnant women // *J. Clin. Microbiol.* 2005. Vol.43, №9. P.4713–4718.
43. Murphy S.P., Tayade C., Ashkar A.A., Hatta K., Zhang J., Croy B.A. Interferon gamma in successful pregnancies // *Biol. Reprod.* 2009. Vol.80, №5. P.848–859.
44. Naessens A., Casteels A., Decatte L., Foulon W. A serologic strategy for detecting neonates at risk for congenital cytomegalovirus infection // *J. Pediatr.* 2005. Vol.146, №2. P.194–197.
45. Nielsen S.L., Sorensen I., Andersen H.K. Kinetics of specific immunoglobulins M, E, A, and G in congenital, primary, and secondary cytomegalovirus infection studied by antibody-capture enzyme-linked immunosorbent assay // *J. Clin. Microbiol.* 1988. Vol.26, №4. P.654–661.
46. Nyholm J.L., Schleiss M.R. Prevention of maternal cytomegalovirus infection: current status and future prospects // *Int. J. Womens Health.* 2010. Vol.2. P.23–35.
47. Ogawa K., Funaba M., Chen Y., Tsujimoto M. Activin A functions as a Th2 Cytokine in the Promotion of the Alternative Activation of Macrophages // *J. Immunol.* 2006. Vol.177, №10. P.6787–6794.
48. Pass R.F., Fowler K.B., Boppana S.B., Britt W.J., Stagno S. Congenital cytomegalovirus infection following first trimester maternal infection: symptoms at birth and outcome // *J. Clin. Virol.* 2006. Vol.35, №2. P.216–220.
49. Poletaev A.B. The Main Principles of Adaptive Immune System Function: Self-Recognition, Self-Interaction, and Self-Maintenance // *Physiologic Autoimmunity and Preventive Medicine / A.B.Poletaev, editor. Bentham Science Publishers, 2013. P.3–20. doi: 10.2174/9781608057245113010004.*
50. Prince H.E., Lape-Nixon M. Role of cytomegalovirus (CMV) IgG avidity testing in diagnosing primary CMV infection during pregnancy // *Clin. Vaccine Immunol.* 2014. Vol.1, №10. P.1377–1384.
51. Quinn K.H., Parast M.M. Decidual regulatory T cells in placental pathology and pregnancy complications // *Am. J. Reprod. Immunol.* 2013. Vol.69, №6. P.533–538.
52. Revello M.G., Tibaldi C., Masuelli G., Frisina V., Sacchi A., Furione M., Arossa A., Spinillo A., Klersy C., Ceccarelli M., Gerna G., Todros T. Prevention of primary cytomegalovirus infection in pregnancy // *EBioMedicine.* 2015. Vol.2, №9. P.1205–1210.
53. Rivara A.C., Miller E.M. Pregnancy and immune stimulation: reimagining the fetus as parasite to understand age-related immune system changes in US women // *Am. J. Hum. Biol.* 2017. doi: 10.1002/ajhb.23041.

54. Shan N.M., Herasimtschuk A.A., Boasso A., Benlahrech A., Fuchs D., Imami N., Johnson M.R. Changes in T cell and dendritic cell phenotype from mid to late pregnancy are indicative of a shift from immune tolerance to immune activation // *Front. Immunol.* 2017. №8. P.1138. doi: 10.3389/fimmu.2017.01138

55. Tanimura K., Tairaku S., Morioka I., Ozaki K., Nagamata S., Morizane M., Deguchi M., Ebina Y., Mine-matsu T., Yamada H. Universal screening with use of immunoglobulin G avidity for congenital cytomegalovirus infection // *Clin. Infect. Dis.* 2017. doi: 10.1093/cid/cix621.

56. Tauber A. Reconciling autoimmunity: An overview // *J. Theor. Biol.* 2014. doi: S0022-5193(14) 00302-6.

57. Toriyabe K., Moricava F., Minematsu T., Ikejiri M., Suga S., Ikeda T. Anti-cytomegalovirus immunoglobulin M titer for congenital infection in first-trimester pregnancy with primary infection: a multicenter prospective cohort study // *J. Perinatol.* 2017. doi: 10.1038/jp.2017.133.

58. Wegmann T.G., Lin H., Guilbert L., Mosmann T.R. Bidirectional cytokine interactions in the maternal-fetal relationship – is successful pregnancy a Th2 phenomenon? // *Immunol. Today.* 1993. Vol.14, №7. P.353–356.

59. Zenclussen A.C. Adaptive immune responses during pregnancy // *Am. J. Reprod. Immunol.* 2013. Vol.69, №4. P.291–303.

## REFERENCES

1. Adieva A.A. The role of cytomegalovirus infection in the pathology of the fetus and newborn. Search for new antiviral drugs: abstract of PhD (DSc) thesis. Moscow; 2009 (in Russian).

2. Asrankulova D.B., Rizopulu A.P., Kurbanov D.D. Immune status and pro-inflammatory cytokines in pregnant women with acute cytomegalovirus infection. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii* 2004; 4: 84–86 (in Russian).

3. Babenko O.P. Course of pregnancy in women with acute chronic cytomegalovirus and herpesvirus infection. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ* 2013; 47:82–86 (in Russian).

4. Borovkova E.I., Sidorova I.S., Vorobyov A.A. Factors and conditions affecting the process of infection of infecting the fetus during different pregnancy stages. *Vestnik Rossiyskoy Akademii Meditsinskikh Nauk* 2004; 1:48–50 (in Russian).

5. Gazazyan M.G., Ponomareva N.A., Mazepkina I.N., Ivanova O.Y., Stepanenko I.V. Severity of systemic inflammatory response syndrome in the 1st trimester as a marker of late pregnancy complications. *Vestnik Rossiyskogo universiteta druzhby narodov. Seriya: Meditsina* 2011; S5:60–66 (in Russian).

6. Gazieva I.A., Chistyakova G.N., Remizova I.I. Cytokine production in early pregnancy, depending on the pregnancy outcome. *Rossiyskiy immunologicheskiy zhurnal* 2014; 8(3):276–279 (in Russian).

7. Gorikova I.A., Gorikov I.N., Barabanova V.G., Taraburova N.G., Sorokina T.S., Rabinovich B.A. The condition of ENT organs in women with exacerbation of

chronic cytomegalovirus infection in the second trimester of pregnancy. *Allergologiya i immunologiya* 2011; 12(1):88 (in Russian).

8. Dolgushina N.V., Makatsariya A.D. Viral infections in pregnant women. Moscow: Triada-X; 2004 (in Russian).

9. D'yachuk E.V., Fadeeva N.I., Granitov V.M. The role of active cytomegalovirus infection in the formation of obstetric pathology and fetal injury. *Izvestiya vysshikh uchebnykh zavedeniy. Povolzhskiy region. Meditsinskie nauki* 2011; 4:44–51 (in Russian).

10. Ilunina L.M., Savenko I.L., Peregudova O.P. Congenital cytomegalovirus infection in children. *Prikladnye informatsionnye aspekty meditsiny* 2017; 20(3):56–59 (in Russian).

11. Cashuba E.A., Drozdova T.G., Chekhova Y.S., Seleznyov D.O., Cucarskaya I.I., Davydova E.Y., Hmeleva E.F. The immune status of the pregnant woman with the active form of cytomegalovirus infection (CMV). *Vestnik Ural'skoy meditsinskoy akademicheskoy nauki* 2011; 2-1:145–146 (in Russian).

12. Kisteneva L.B. The role of CMV infection in formation of perinatal pathology. *Detskie infektsii* 2013; 12(3):44–47 (in Russian).

13. Klimova R.R., Malinovskaya V.V., Parshina O.V., Guseva T.S., Novikova S.V., Torshina Z.V., Zarochenceva N.V., Cibizov A.A., Kushch A.A. The Effect of viral infections on the cytokine profile in pregnant women with obstetric complications and immunotherapy with human alpha2b interferon. *Voprosy virusologii* 2013; 58(1):18–23 (in Russian).

14. Kochkina S.S., Sitnikova E.P. Current clinical features cytomegalovirus infection in children five years of age. *Vestnik sovremennoy klinicheskoy meditsiny* 2013; 6(1):31–33 (in Russian).

15. Kytikova O.Yu., Gvozdenko T.A. Functional interrelations of homeostasis systems in conditions of pathology. *Uspekhi sovremennoy estestvoznaniya* 2014; 5-1:211–212 (in Russian).

16. Lomova N. A., Ordzhonikidze N.V., Vanko L.V. Systemic inflammatory response syndrome and pregnancy (a review of literature). *Akusherstvo i ginekologiya* 2012; 1:23–27 (in Russian).

17. Lutsenko M.T., Andrievskaya I.A., Ishutina N.A., Mironenko A.G. 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 Russian).

18. Naumenko VA., Kushch AA. Herpes viruses and male infertility – is there any relationship? *Voprosy virusologii* 2013; 58(3):4–9 (in Russian).

19. Nefedova D.D., Linde V.A., Levkovich M.A. Immunological aspects of pregnancy (review). *Meditsinskiy vestnik Yuga Rossii* 2013; 4:16–21 (in Russian).

20. Simbirtsev A.S. Cytokines in the pathogenesis of infectious and noninfectious human diseases. *Meditsinskiy akademicheskii zhurnal* 2013; 13(3):18–41 (in Russian).

21. Sukhikh G.T., Vanko L.V. Immune factors in the etiology and pathogenesis of pregnancy complications. *Akusherstvo i ginekologiya* 2012; 1:128–136 (in Russian).



22. Adler SP., Nigro G., Pereira L. Recent advances in the prevention and treatment of congenital CMV infection. *Semin. Perinatol.* 2007; 31(1):10–18.
23. American Academy of Pediatrics. Breastfeeding and the Use of Human Milk. *Pediatrics* 2012; 129(3):e827–e841. doi: 10.1542/peds.2011–3552.
24. Andrievskaya I.A., Lucenko M.T., Babenko O.P. Specific and non-specific factors of humoral immunity as markers for pregnancy loss in women with cytomegalovirus infection. *International Journal of Biomedicine* 2015; 5(4):184–187.
25. Aziz N., McDowell M., Guo Fr., Lee H., Srinivas N., Gutierrez K., Benitz W., Dekker C., Folkins A., Pinsky B., Norton M. Perinatal outcomes in infants with congenitally and postnatally acquired cytomegalovirus infection. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2015; 212(1):S336.
26. Boppana S.B., Pass R.F., Britt W.J., Stagno S., Alford C.A. Symptomatic congenital cytomegalovirus infection: neonatal morbidity and mortality. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 1992; 11(2):93–99.
27. Calleja-Agius J., Muttukrishna S., Pizzey A.R., Jau-niaux E. Pro- and antiinflammatory cytokines in threatened miscarriages. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2011; 205(1):83.e8–e16.
28. Carlier P., Harika N., Bailly R., Vranken G. Laboratory evaluation of the new Access® cytomegalovirus immunoglobulin IgM and IgG assays. *J. Clin. Virol.* 2010; 49(3):192–197.
29. Chaouat G., Ledee-Bataille N., Dubanchet S. Zourbas S., Sandra O., Martal J. Th1/Th2 paradigm in pregnancy: paradigm lost? Cytokines pregnancy/early abortion: reexamining the Th1/Th2 paradigm. *Int. Arch. Allergy Immunol.* 2004; 134(2):93–119.
30. Dauby N., Kummert C., Lecomte S., Liesnard C., Delforge ML., Donner C., Marchant A. Primary human cytomegalovirus infection induces the expansion of virus-specific activated and atypical memory B cells. *J. Infect. Dis.* 2014; 210(8):1275–1285.
31. Dollard S.H., Staras S.A., Amin M.M., Schmid D.S., Cannon M.J. National prevalence estimates for cytomegalovirus IgM and IgG avidity and association between high IgM antibody titer and low IgG avidity. *Clin. Vaccine Immunol.* 2011; 18(11):1895–1899.
32. Duff P. A thoughtful algorithm for the accurate diagnosis of primary CMV infection in pregnancy. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2007; 196(3):196–197.
33. El-Kabarity RH, Naguib AH. Serum levels of IL-18, IL-12 and TH-1/TH-2 ratio in patients with pre-eclampsia. *Egypt. J. Immunol.* 2011; 18(1):1–8.
34. Enders G., Daiminger A., Bäder U., Exler S., Enders M. Intrauterine transmission and clinical outcome of 248 pregnancies with primary cytomegalovirus infection in relation to gestational age. *J. Clin. Virol.* 2011; 52(3):244–246.
35. Fowler K.B., Stagno S., Pass R.F., Britt W.J., Boll T.J., Alford C.A. The outcome of congenital cytomegalovirus infection in relation to maternal antibody status. *New. Eng. J. Med.* 1992; 326(10):663–667.
36. Fowler K.B., McCollister F.P., Dahle A.J., Boppana S., Britt W.J., Pass R.F. Progressive and fluctuating sensorineural hearing loss in children with asymptomatic congenital cytomegalovirus infection. *J. Pediatr.* 1997; 130(4):624–630.
37. Huang M.M., Kew V.G., Jestice K., Wills M.R., Reeves M.B. Efficient human cytomegalovirus reactivation is maturation dependent in the Langerhans dendritic cell lineage and can be studied using a CD14+ experimental latency model. *J. Virol.* 2012; 86(16):8507–8515.
38. Hughes BL., Gyamfi-Bannerman C., Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM). Diagnosis and antenatal management of congenital cytomegalovirus infection. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2016; 214(6):B5–B11.
39. Kenneson A., Cannon M.J. Review and meta-analysis of the epidemiology of congenital cytomegalovirus (CMV) infection. *Rev. Med. Virol.* 2007; 17(4):253–276.
40. Lucenko M.T., Andrievskaya I.A. Circulating immune complexes in pregnancy complicated by chronic cytomegalovirus infection. *International Journal of Biomedicine* 2013; 3(3):174–176.
41. Moutaftsi M., Mehl A.M., Borysiewicz L.K., Tabi Z. Human cytomegalovirus inhibits maturation and impairs function of monocyte-derived dendritic cells. *Blood* 2002; 99(8):2913–2921.
42. Munro S.C., Hall B., Whybin L.R., Leader L., Robertson P., Maine G.T., Rawlinson W.D. Diagnosis of and screening for cytomegalovirus infection in pregnant women. *J. Clin. Microbiol.* 2005; 43(9):4713–4718.
43. Murphy S.P., Tayade C., Ashkar A.A., Hatta K., Zhang J., Croy B.A. Interferon gamma in successful pregnancies. *Biol. Reprod.* 2009; 80(5):848–859.
44. Naessens A., Casteels A., Decatte L., Foulon W. A serologic strategy for detecting neonates at risk for congenital cytomegalovirus infection. *J. Pediatr.* 2005; 146(2):194–197.
45. Nielsen S.L., Sorensen I., Andersen H.K. Kinetics of specific immunoglobulins M, E, A, and G in congenital, primary, and secondary cytomegalovirus infection studied by antibody-capture enzyme-linked immunosorbent assay. *J. Clin. Microbiol.* 1988; 26(4):654–661.
46. Nyholm J.L., Schleiss M.R. Prevention of maternal cytomegalovirus infection: current status and future prospects. *Int. J. Womens Health* 2010; 2:23–35.
47. Ogawa K., Funaba M., Chen Y., Tsujimoto M. Activin A functions as a Th2 cytokine in the promotion of the alternative activation of macrophages. *J. Immunol.* 2006; 177(10):6787–6794.
48. Pass RF., Fowler KB., Boppana SB., Britt WJ., Stagno S. Congenital cytomegalovirus infection following first trimester maternal infection: symptoms at birth and outcome. *J. Clin. Virol.* 2006; 35(2):216–220.
49. Poletaev A.B. The main principles of adaptive immune system function: self-recognition, self-interaction, and self-maintenance. In: A.B.Poletaev, editor. *Physiologic Autoimmunity and Preventive Medicine*. Bentham Science Publishers; 2013:3–20. doi: 10.2174/9781608057245113010004.
50. Prince H.E., Lape-Nixon M. Role of cytomegalovirus (CMV) IgG avidity testing in diagnosing

primary CMV infection during pregnancy. *Clin. Vaccine Immunol.* 2014; 21(10):1377–1384.

51. Quinn K.H., Parast M.M. Decidual regulatory T cells in placental pathology and pregnancy complications *Am. J. Reprod. Immunol.* 2013; 69(6):533–538.

52. Revello M.G., Tibaldi C., Masuelli G., Frisina V., Sacchi A., Furione M., Arossa A., Spinillo A., Klersy C., Ceccarelli M., Gerna G., Todros T. Prevention of primary cytomegalovirus infection in pregnancy. *EBioMedicine* 2015; 2(9):1205–1210.

53. Rivara A.C., Miller E.M. Pregnancy and immune stimulation: re-imagining the fetus as parasite to understand age-related immune system changes in US women. *Am. J. Hum. Biol.* 2017. doi: 10.1002/ajhb.23041.

54. Shan N.M., Herasimtschuk A.A., Boasso A., Benlahrech A., Fuchs D., Imami N., Johnson M.R. Changes in T cell and dendritic cell phenotype from mid to late pregnancy are indicative of a shift from immune tolerance to immune activation. *Front Immunol.* 2017; 8:1138. doi: 10.3389/fimmu.2017.01138.

55. Tanimura K., Tairaku S., Morioka I., Ozaki K., Nagamata S., Morizane M., Deguchi M., Ebina Y., Minematsu T., Yamada H. Universal screening with use of immunoglobulin G avidity for congenital cytomegalovirus infection *Clin. Infect. Dis.* 2017. doi: 10.1093/cid/cix621.

56. Tauber A. Reconciling autoimmunity: An overview. *J. Theor. Biol.* 2014. doi: S0022-5193(14)00302-6.

57. Toriyabe K., Moricava F., Minematsu T., Ikejiri M., Suga S., Ikeda T. Anti-cytomegalovirus immunoglobulin M titer for congenital infection in first-trimester pregnancy with primary infection: a multicenter prospective cohort study. *J. Perinatol.* 2017. doi: 10.1038/jp.2017.133.

58. Wegmann T.G., Lin H., Guilbert L., Mosmann T.R. Bidirectional cytokine interactions in the maternal-fetal relationship – is successful pregnancy a Th2 phenomenon? *Immunol. Today* 1993; 14(7):353–356.

59. Zenclussen A.C. Adaptive immune responses during pregnancy. *Am. J. Reprod. Immunol.* 2013; 69(4):291–303.

Поступила 30.10.2017

Контактная информация

Оксана Юрьевна Кытикова,

кандидат медицинских наук, научный сотрудник лаборатории восстановительного лечения,

НИИ медицинской климатологии и восстановительного лечения,

690105, г. Владивосток, ул. Русская, 73г.

E-mail: kytikova@yandex.ru

Correspondence should be addressed to

Oksana Yu. Kytikova,

MD, PhD, Staff scientist of Laboratory of Rehabilitation Treatment,

Research Institute of Medical Climatology and Rehabilitation Treatment,

73g Russkaya Str., Vladivostok, 690105, Russian Federation.

E-mail: kytikova@yandex.ru