



ЦИТОМЕГАЛОВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ В АКУШЕРСТВЕ И ГИНЕКОЛОГИИ

¹Давлятова М.А.,

^{1,3}Мамедов А.Н.,

¹Жамалова Ф.А.,

¹Алмамадова С.К., Хасанов М.К.

¹Самаркандский Государственный медицинский университет

Кафедра микробиологии, вирусологии и иммунологии,

¹Студентка 308-ой группы Медицинской биологии, общественного здравоохранения и медико-профилактического факультета,

²Студент 217 группы Стоматологического факультета,

³Научно-исследовательский институт Микробиологии, вирусологии, инфекционных и паразитарных болезней им. Л.М.

Исаева при СамГосМУ.

<https://www.doi.org/10.37547/ejmns-v03-i02-p2-44>

ARTICLE INFO

Received: 12th February 2023

Accepted: 23th February 2023

Online: 24th February 2023

KEY WORDS

Цитомегаловирусная инфекция; беременность; бесплодие; диагностика.

ABSTRACT

В статье представлен обзор литературы последних лет по изучению влияния цитомегаловирусной инфекции на репродуктивную функцию женщин.

Введение: Цитомегаловирусная инфекция является актуальной проблемой современного акушерства и гинекологии, которая характеризуется широким распространением, длительным латентным течением, возможность участие при возникновении бесплодия и не удачных исходов беременности, и негативным влиянием на здоровье новорожденного.

Вирусная инфекция играет важнейшую роль в развитии патологии беременности, заболеваний плода и новорожденного. Актуальность проблемы вирусных инфекций в акушерстве и перинатологии возрастает в связи с неблагоприятными социально-экономическими изменениями в жизни общества, которые проявляются в повышении риска инфицирования женщин во время беременности [1].

Известно, что не менее 10% патологий беременности имеет инфекционную природу. Особая роль в клинической медицине современности принадлежит одной из самых распространенных вирусных инфекций — цитомегаловирусной (ЦМВИ).

В 1955 году Margaret Smith выделила и культивировала в лабораторных условиях, что дало начало активному его изучению [2]

ЦМВ(Cytomegalovirusbominis) относится к семейству герпес - вирусов . подсемейству Betaherpesviridae. И имеет видовое название Herpeshuman Virus 5 (HHV5) (официальное название) или Cytomegalovirus (обычное название) [3]. Геном вируса содержит двухцепочечную ДНК, состоящую из 240 тысяч пар нуклеотидов. Существует более 40 штаммов дикого -Цитомегаловируса, а также штаммы, выделенные в лабораторных условиях (Davis, AD-169, Towne, Kerr) [4]. В мире зарегистрировано три



штамма. Согласно последним эпидемиологическим данным 70% людей инфицированы ЦМВ, при этом частота развития инфекции варьирует от 40 до 80%. Среди беременных эта цифра достигает 89–99%. Первичная клиническая ЦМВИ возникает у 0,7–4% всех беременных женщин. Возрастная инфекция (реактивация) может возникнуть у 13,5% инфицированных беременных. Источником инфекции является инфицированный человек. Вирус может содержаться в моче, крови, носоглоточном секрете, слезах, слюне, секрете шейки матки и влагалища, сперме, молоке, амниотической жидкости, которые служат фактором передачи ЦМВ. Вирус может попадать в организм человека различными путями:

- гематогенно (при трансплантации органов и тканей, гемотрансфузии, внутриутробном инфицировании);
- интранатально (при прохождении плода через инфицированные родовые пути матери);
- перорально;
- аэрогенно;
- контактно-бытовым путем (контакт с секретами и экскретами на предметах обихода, игрушках);
- половым путем.

Конкретные способы передачи инфекции не всегда очевидны [5]. Попадая в организм, вирус цитомегалии проникает внутрь клеток, где активно реплицируется, формируя дочерние вирусные частицы. Вирионы выходят из инфицированной клетки, покрываясь внешней оболочкой, в формировании которой участвует клеточная мембрана пораженной цитомегаловирусом клетки. Вирус цитомегалии может реплицироваться в любых клетках организма. ДНК вируса обнаруживаются в лейкоцитах, фибробластах, эндотелиальных, нейроглиальных, а также мышечных клетках. Но наиболее выраженный тропизм цитомегаловирус имеет к клеткам эпителия протоков слюнных желез, где он способен медленно размножаться без поражения клеток [6,7]. Наиболее выраженные изменения при ЦМВ - инфекции происходят в субпопуляции Т-лимфоцитов, уровень которых падает, в то же время уровень супрессоров/киллеров CD4/CD8. Субпопуляция лимфоцитов повышается, падает активность NK-клеток. Одновременно нарушается регуляция иммунного ответа вследствие повреждения системы интерлейкинов [6]. После инфицирования цитомегаловирус, как правило, присутствует в организме в латентной форме, в основном в мононуклеарных клетках периферической крови, периодически реактивируясь. При инфицировании серопозитивного человека другим штаммом ЦМВ формирование специфического иммунитета против данного штамма возбудителя будет происходить как и при первичном контакте. Нарботанные ранее антитела к другим штаммам ЦМВ сдерживают активную репликацию вируса, однако действенная иммунная защита сформируется только через 2–4 недели от момента инфицирования данным штаммом вируса [7]. Наибольший риск для плода представляет первичная инфекция на ранних сроках беременности [8,9]. В среднем у 2% (0,7–4%) женщин во время беременности происходит первичное заражение ЦМВ с частотой передачи вируса плоду 35–40% (от 24 до 75%) [10,11]. Исследование 250



случаев первичной материнской ЦМВИ и заражения плода показало, что риск антенатальной передачи вируса от матери ребенку составил 17%, в случае острой ЦМВИ от 1 до 10 нед до наступления беременности, 35% – при заражении матери на 1–5-й неделях беременности и 30, 38 и 72% случаев при развитии острой ЦМВИ в I, II и III триместрах соответственно [12]. В ряде случаев наблюдается вторичное инфицирование другими штаммами ЦМВ [13,14]. Частота передачи вируса от матери плоду составляет 0,15–0,36%. При вторичной инфекции или ее обострении 0,2–1% новорожденных рождаются инфицированными. Заболеваемость ЦМВИ эндемична и не подвержена сезонным колебаниям [13, 15, 14]. Наличие ЦМВ в генитальном тракте у беременных – причина заражения ребенка во время родов. Частота обнаружения ЦМВ в цервикальном канале, вагинальном секрете здоровых беременных составляет от 2–8 до 18–20% [16, 11, 12, 17]. С увеличением срока беременности вероятность обнаружения вируса в вагинальном содержимом возрастает. Обследование нами ВИЧ-инфицированных беременных выявило ДНК ЦМВ в материалах соскобов из цервикального канала в 33,3% случаев [18]. Риск интранатального инфицирования ребенка при наличии вируса в генитальном тракте матери составляет, по мнению S.Stagno (1995), 50–57% [19]. Основной путь заражения ребенка в возрасте до года – передача вируса через грудное молоко. ДНК ЦМВ обнаруживают в молоке до 60% серопозитивных матерей [20]. ЦМВ выделяется с грудным молоком в первые 2–12 недели лактации. Дети серопозитивных матерей, находящиеся на грудном вскармливании более 1 мес, становятся инфицированными в 40–76% случаев [20]. Крайне опасно заражение новорожденного ЦМВ при переливании крови от серопозитивного донора, которая не прошла соответствующую обработку. Кровь около 1% доноров содержит ДНК ЦМВ. Следовательно, до 2–3% среди всех новорожденных заражаются ЦМВ в период внутриутробного развития, 4–5% – интранатально; к первому году жизни количество инфицированных детей составляет от 10 до 60%. Среди новорожденных частота цитомегалии составляет 0,5–2% на основании обнаружения вируса в первый месяц жизни. При наличии ЦМВИ возможно развитие бессимптомной инфекции без последствий для здоровья ребенка либо рождение ребенка с низкой массой тела. Развитие инфекции может привести к гибели плода. Врожденная форма ЦМВИ может проявляться пороками развития плода, помимо этого на 2–5-м году жизни она способна проявиться слепотой, глухотой, речевым торможением, отставанием в психомоторном и умственном развитии. Группой риска по развитию врожденной ЦМВИ являются дети пациенток, у которых нет базового иммунитета на ЦМВ (отсутствие иммуноглобулинов – Ig – к ЦМВ в сыворотке). На первом году жизни антитела ЦМВ обнаруживаются у 20% детей, у детей, посещающих детские сады, распространенность инфекции составляет 25–80%, во взрослой популяции антитела к ЦМВ встречаются у 85–90% населения [22, 21, 25, 23, 24].

Диагностика цитомегаловирусной инфекции

Трудности диагностики ЦМВИ связаны с отсутствием сезонной цикличности заболеваемости, характерных клинических проявлений, наличием латентных форм течения инфекционного процесса. Основными методами диагностики ЦМВ являются серологический метод с выявлением специфических антител к антигенам вируса. Для



выявления особенностей течения инфекции рекомендуется определение авидности IgM- и IgG-антител к надранному белку. Молекулярно-биологические методы (ДНК-гибридизации, лигазной цепной реакции, полимеразной цепной реакции – ПЦР) позволяют выявлять ранние стадии, латентную и персистентную инфекцию, количественные параметры вирусемии. Цитологический метод применяется для проведения экспресс-диагностики ЦМВИ на поверхности хориона, плодных оболочек [26]. Специфичность и чувствительность тестов выявления IgM при использовании различных тест-систем, основанных на методе иммуноферментного анализа (ИФА), составляют 56–75 и 30–88% соответственно [20,27,28]. Для повышения специфичности теста (снижения вероятности ложноположительного результата) в настоящее время рекомендован к использованию метод иммунохеми-люминесценции, обладающий более высокой аналитической чувствительностью и специфичностью по сравнению с ИФА. Метод иммуноблота, позволяющий детектировать анти- IgM и анти-IgG к отдельным структурным и неструктурным белкам ЦМВ, является «золотым стандартом» для выявления антител класса IgM (аналитическая чувствительность и специфичность 100%), но он дорогой и редко используется в практическом здравоохранении. Антитела класса IgM в большинстве случаев исчезают через 1–2 мес после первичного заражения вирусом. При выявлении в крови анти-ЦМВ IgM, но при отсутствии анти-ЦМВ IgG необходимо повторное исследование крови через 2 нед для установления факта появления IgG (сероконверсии), а при наличии IgG-антител необходимо определить их степени авидности. Авидность антител характеризует скорость и прочность связывания антигена с антителом. Низкая степень авидности анти-ЦМВ IgG в сочетании или без специфических IgM-антител в крови подтверждает недавнее (в течение 3 мес) заражение. Первичное заражение вирусом и в случае беременности служит маркером высокого риска трансплацентарной передачи возбудителя плоду. Чувствительность низкого индекса авидности антител у матери как фактора риска заражения плода составляет 100% при исследовании крови на сроке беременности 6–18 нед и 63% при проведении анализа на 20–23-й неделе беременности (сочетание с выявлением анти-ЦМВ IgM увеличивает этот показатель до 80%). Если низкая авидность выявлена на сроке 12–16 нед, то нельзя полностью исключить недавнее инфицирование до момента зачатия. Проведение теста на авидность антител класса IgG является обязательным при их обнаружении совместно с IgM у беременной или новорожденного. При латентной инфекции в крови присутствуют только высокоавидные IgG-антитела. Реактивация вируса и особенно реинфекция (возможно, новым штаммом ЦМВ) во время беременности также могут приводить к заражению плода и развитию врожденной ЦМВИ. Исследования показывают, что около 20% новорожденных могут быть заражены ЦМВ при повторном инфицировании матери во время беременности, у 30–50% детей с врожденной ЦМВИ матери были серопозитивны [29, 28]. Лишь у 17% женщин с высокими титрами анти-ЦМВ IgG дети оказались внутриутробно инфицированными [18,27]. Решающее значение для установления наличия активного инфекционного процесса (активной репликации вируса) и подтверждения ЦМВ-природы поражения органов принадлежит прямым методам выявления вируса, его антигенов и ДНК. Клиническое и



прогностическое значение определения ДНК ЦМВ в различных биологических жидкостях неодинаково. У 20–30% здоровых беременных ЦМВ присутствует в слюне [16, 20]. Наличие ДНК ЦМВ в слюне является лишь маркером инфицированности (важно только при обследовании новорожденных), не свидетельствует о существенной вирусной активности у беременной и риске заражения плода. Данное исследование для выявления активной ЦМВИ, в частности у беременной, не показано. Наличие ДНК ЦМВ в моче, выявляемое у 3–10% здоровых беременных, доказывает факт заражения и определенную вирусную активность, но вследствие длительного обнаружения вируса в моче не может быть единственным лабораторным критерием активной ЦМВИ, тем более ЦМВ-болезни, и требует дополнительных исследований. Лишь у 29% беременных с наличием ДНК ЦМВ в моче (в подавляющем большинстве случаев в сочетании с наличием ДНК ЦМВ в крови) младенцы оказались инфицированы трансплацентарно [18,27]. Прогностическая ценность изолированного обнаружения вируса в моче беременной для антенатальной ЦМВИ составляет не более 20–30%. Вероятность антенатального заражения плода возрастает при сочетании наличия ДНК ЦМВ в моче и анти-ЦМВ IgM в крови беременной. Наиболее важное диагностическое значение имеет обнаружение ДНК ЦМВ в крови. Наличие ДНК ЦМВ в лейкоцитах крови беременной является достоверным признаком активной репликации ЦМВ и служит важным маркером высокого риска антенатального заражения плода [30]. Прямым доказательством заражения плода является обнаружение ДНК ЦМВ в амниотической жидкости и пуповинной крови. При выявлении у беременной лабораторных маркеров острой ЦМВИ (антител класса IgM, низкоавидных IgG-антител, ДНК ЦМВ в крови) возможно проведение амниоцентеза и исследование амниотической жидкости на ДНК ЦМВ через 5–7 нед после постановки диагноза острой ЦМВИ у матери, но не ранее 16-й и не позднее 21-й недели гестации. Положительное прогностическое значение (вероятность выявления факта заражения плода) составляет 90–100%, отрицательная прогностическая ценность (специфичность) – 92–98% [12, 31]. Отсутствие ДНК ЦМВ в амниотической жидкости означает, что плод не инфицирован. Риск заражения ЦМВ и развития клинически выраженной врожденной ЦМВИ у ребенка связан с концентрацией ДНК ЦМВ в амниотической жидкости. При количестве ДНК ЦМВ <103 копий/мл в 83% случаев ребенок останется неинфицированным, при количестве ДНК ЦМВ 103 копий/мл и более в 100% случаях ребенок заражен. Уровень ДНК ЦМВ <105 копий/мл с вероятностью 92% свидетельствует об отсутствии манифестации инфекции у плода и новорожденного. Концентрация ДНК ЦМВ в амниотической жидкости, равная 105 копий/мл и более, означает развитие у ребенка клинически выраженной ЦМВ-болезни [12, 30, 32]. Алгоритм лабораторного обследования беременной на маркеры ЦМВИ плановое обследование беременных на серологические маркеры ЦМВИ (антитела классов IgG, IgM в крови) следует проводить при постановке на диспансерный учет. Целесообразность планового обследования беременных на наличие ДНК ЦМВ в клетках крови и моче при постановке на диспансерный учет и на сроке беременности 22–24 или 32–34 нед требует дальнейшего обсуждения.

Цитомегаловирусная инфекция и бесплодие



Частота бесплодного брака в настоящее время колеблется от 10 до 20 %. Женский фактор является причиной бесплодия в браке примерно в 45 % случаев, мужской — в 40 %, сочетанный — в 15 % [33]. Вопрос об этиологической роли вируса цитомегалии в развитии мужского бесплодия считается спорным. Цитомегаловирус может содержаться как в цельном эякуляте и подвижных сперматозоидах, семенных пузырьках, так и в тканях простаты [34, 35, 36]. У мужчин без клинического проявления инфекций урогенитального тракта маркеры ЦМВ выявляются в 8,8 % образцов спермы. Частота выявления вируса увеличивается в зимние месяцы [34]. Частота обнаружения ДНК цитомегаловируса в эякуляте пациентов с бесплодием составляет 2–3 % во Франции [37], 2,7 % — в Дании [38], 3,6–8,7 % — в Германии [39, 40], 7,1–56,5 % — в Греции [40]; 9,6 % — в Китае [41], 25% — в США [42]. Имеются данные о прямом гаметотоксичном влиянии цитомегаловирусной инфекции как результате заражения незрелых половых клеток и уменьшения их количества, что может привести к развитию бесплодия [36]. Однако, большинство исследователей указывает на отсутствие влияния вируса на показатели спермограммы [43, 45]. Так, в проспективном исследовании субфертильных пар, проведенном W. EggertKruse, не отмечено клинически значимых изменений показателей спермограммы, также не выявлено ухудшения качества эндоцервикальной слизи у женщин. ЦМВИ может содержаться в сперме и быть причиной заражения эндометриальных клеток, однако половой путь передачи крайне редок [43]. В более раннем исследовании, проведенном на Тайване, показаны сходные данные, кроме того, показано, что пары, страдающие бесплодием, чаще конкордантно серопозитивны и имеют положительный результат по выявлению ДНК вируса цитомегалии в урогенитальном тракте [45]. Возможность передачи ЦМВ донорскому ооциту в цикле ЭКО маловероятна. В исследовании Witzetal. (1999) были обследованы оба партнера (женщины: n = 71; мужчины: n = 60), участвующих в программе ЭКО, на наличие антител к ЦМВ. Семенная жидкость до и после приготовления, отделяемое слизистой цервикального канала во время получения ооцитов, эмбрионы, не подходящие для крио-консервации были заморожены в жидком азоте. Определение ДНК вируса методом ПЦР было произведено во всех полученных образцах. Установлено, что антитела к ЦМВ были найдены у 62 % женщин и 37 % мужчин. Вирусная ДНК была выявлена в 25 % образцов эякулята и 19 % образцов цервикальной слизи. Вирус не был обнаружен ни в одном образце ооцита или эмбриона. На основании полученных данных были сделаны выводы о том, что трансмиссивная передача ЦМВ ооцитам или эмбриону маловероятна [41]. В ретроспективном исследовании, проведенном С. Kling и D. Kabelitz в Германии в 2002 и 2012 годах, установлено, что у пар с неудачами имплантации в программах ЭКО выявлялись IgG к ЦМВ. Причем женщин было 45%, мужчин — 34 % в 2002 году и 39,8 % женщин и 28 % мужчин в 2012 году. Большинство пар были конкордантно серопозитивны по IgG (20,5 %) или серонегативны (41,8 %). Дискордантные пары, где женщина серопозитивна, а партнер серонегативен, составили 24,6 %, пары в которых серопозитивен мужчина, а партнерша серонегативна, составили 13,1% [46]. У пар с неудачами имплантации в программах ЭКО в Германии авторами было установлено, что среди людей



репродуктивного возраста серопозитивных женщин 45 %, мужчин 34 %, приблизительно такое же соотношение было определено и в 2012 году (39,8% женщин и 28 % мужчин). Сходные данные по соотношению дискордантных пар, участвовавших в программах ЭКО, в которых женщина серонегативна, а парт нерсеропозитивен, получены и в исследовании R. Levyetal. (1997) — 13,5 % [44]. И На основании данных авторы сделали выводы, что в Германии более 55% женщин не имеют специфических антицитомегаловирусных антител, то есть являются серо негативными.

Вывод: Доказаны негативные последствия ЦМВИ для плода и новорожденного. Вопросы влияния вируса цитомегалии на репродуктивное здоровье как мужчин, так и женщин остаются спорными и иногда даже противоречивыми. В современном мире наряду с ростом возможностей инструментальной и лабораторной диагностики меняются и условия жизни человека. Активное развитие вспомогательных технологий ставит перед нами задачу более тщательного изучения каждого аспекта, который может повлиять на репродуктивное здоровье и исход беременности женщин. Поэтому исследование цитомегаловирусной инфекции человека и сейчас , и в ближайшем будущем сохранит актуальность для ученых различных медицинских специальностей.

References:

1. Кицак В. Я. Вирусные инфекции беременных: патологии плода и новорожденных. — Кольцово: РМАПО МЗ РФ; 2005.
2. Ho M. The history of cytomegalovirus and its diseases. *Med Microbiol Immunol.* 2008;197(2):65-73. doi: 10.1007/s00430-007-0066-x.
3. Dollard SC, Staras SA, Amin MM, Schmid DS, Cannon MJ. National prevalence estimates for cytomegalovirus IgM and IgG avidity and association between high IgM antibody titer and low IgG avidity. *Clin Vaccine Immunol.* 2011 Nov;18(11):1895-9. doi: 10.1128/CI.05228-11.
4. Walker A, Petherham S, Balland L, et al. Characterization of human cytomegalovirus strains by analysis of short tandem repeat polymorphism. *J Clin Microbiol.* 2001;9(6):2219-26. doi: 10.1128/JCM.39.6.2219-2226.2001.
5. Львов В.К. Вирусы и вирусные инфекции человека и животных: руководство по вирусологии. —М.: МИА, 2013.
6. Annayeva, D. (2022). CICHORIUM INTYBUS LISOLATION OF ENDOPHYTIC MICROORGANISMS FROM PLANTS AND IDENTIFICATION OF BIOTECHNOLOGICAL POTENTIAL. *Eurasian Journal of Medical and Natural Sciences*, 2(6), 54–61. извлечено от <https://www.in-academy.uz/index.php/EJMNS/article/view/1755>
7. Dildora G'iyosovna, S. . (2023). ODDIY SACHRATQI (CICHORIUM INTYBUS L) O'SIMLIK QISMLARIDAN ENDOFIT BAKTERIYALARNING SOF KULTURALARINI AJRATISH USULLARI. *Новости образования: исследование в XXI веке*, 1(6), 387–393. извлечено от <http://nauchniyimpuls.ru/index.php/noiv/article/view/3573>
8. Annayeva, Dildora G'iyosovna, Azzamov, Ulug'Bek, Annayev, Muhridin ODDIY SACHRATQI (CICHORIUM INTYBUS L) O'SIMLIGIDAN ENDOFIT MIKROORGANIZMLAR AJRATIB OLISH // *ORIENS*. 2022. №5-2. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/oddiy-sachratqi-cichorium-intybus-l-o-simligidan-endofit-mikroorganizmlar-ajratib-olish> (дата



- обращения: 31.12.2022). <https://cyberleninka.ru/journal/n/oriental-renaissance-innovative-educational-natural-and-social-sciences>
9. Azzamov Ulug'bek Azimovich, Shodiyeva Dildora G'iyosovna, Muhammadiyeva Muxlisa Zokirovna XLAMIDIYANING INSON SALOMATLIGIGA TA'SIRINI MIKROBIOLOGIK TAHLILLI VA DIOGNOSTIKASI 2022 Talqin va tadqiqotlar ilmiy-uslubiy jurnali Tom 1-(11), 153-161. 000 «Talqin va tadqiqotlar» <https://doi.org/10.5281/zenodo.7305057> https://www.talqinvatadqiqotlar.uz/media/pdf/maqola/Talqin_va_tadqiqotlar_ilmiy-uslubiy_jurnali_11-son.pdf#page=153
10. Прилепская В.Н., Ледина А. В., Короткова Н. А. Цитомегаловирусная инфекция: возможности терапии во время беременности // Гинекология. — 2014. —Т. 16. — № 3. — С. 35–37
11. Науменко В.А. Выявление вируса простого герпеса и цитомегаловируса в мужских половых клетках при экспериментальной инфекции in vitro и в эякуляте мужчин с нарушением фертильности: дис. ... канд. мед. наук. — М., 2009.
12. Kulakov V.I., Gurtovoy B.L., Ordzhonikidze N.V. Cytomegalovirus infection in obstetrics. Moscow: GEOTAR-Media; 2001: 32 p. (in Russian)
13. Gomelly T.L., Kanningama M.D., Eyalya F.G., eds. Neonatology: in 2 volumes. Translated from English under the editorship of D.N. Degtyarev. Moscow: BINOM. Laboratoriya znaniy; 2015: 708 p. (in Russian)
14. Leung J., et al. Laboratory testing and diagnostic coding for cytomegalovirus among privately insured infants in the United States: a retrospective study using administrative claims data. BMC Pediatr. 2013; 13: 90.
15. Polin R.A., Spittser A.R. Secrets of neonatology and perinatology. Translation from English under the general editorship of N.N. Volodin. Moscow: BINOM; 2013: 624 p. (in Russian).
16. Walker S., et al. Cytomegalovirus in pregnancy: to screen or not to screen. BMC Pregnancy Childbirth. 2013; 13: 96.
17. Редькин Ю.В., Дронь Е.В. Иммунный и цитокиновый статус у больных хроническим вирусным гепатитом с использованием противовирусного средства Панавир и иммуномодулятора Галавит. Цитокины и воспаление. 2007; 6 (1): 40–6.
18. Yinon Y et al. Screening, diagnosis, and management of cytomegalovirus infection in pregnancy. Obstet Gynecol Surv 2010; 65 (11):736–43.
19. Dunkelberger JR, Song WC. Role and mechanism of action of complement in regulating T cell immunity. Mol Immunol 2010; 47 (13):
20. Shakhgildyan V.I., Vengerov Yu.Ya. Cytomegalovirus infection. In: Lectures on infectious diseases: in 2 volumes. 4th edition, revised and supplemented. Moscow: GEOTAR-Media. 2016; 2: 592 p. (in Russian)76–86.
21. Johnson J., et al. Prevention of maternal and congenital cytomegalovirus infection. Clin Obstet Gynecol. 2012; 55 (2): 521–30.
22. Shakhgildyan V.I., Shipulina O.Yu., Silts V.V., et al. Diagnosis of cytomegalovirus infection in HIV-infected pregnant women and identification of risk factors for antenatal and intranatal fetal infection with cytomegalovirus. Akusherstvo i ginekologiya [Obstetrics and Gynecology]. 2005; (2): 24–9. (in Russian).



23. Stagno S., Ireland K.R. Congenital cytomegalovirus infection. *Clinical Management of Herpes Viruses*. Eds S.L. Sacks, S.E. Straus, R.J. Whitley, P.D. Griffiths. IOS Press; 1995: 329–40.
24. Halwachs-Baumann G., Genser B. Die konnatale zytomegalievirus infektion. Wien; 2003: 133 s.
25. Чернова Н.И. Состояние системного иммунитета у женщин репродуктивного возраста с цитомегаловирусной инфекцией урогенитального тракта. *Рос. вестн. акушера-гинеколога*. 2014; 2: 23–8.
26. Прилепская В.Н., Довлетханова Э.Р. Особенности диагностики, клинической картины и лечения заболеваний, ассоциированных с папилломавирусной инфекцией. *Гинекология*. 2013; 15 (5): 46–51.
27. Шахгильдян В.И., Шипулина О.Ю., Сильц В.В., и др. Значение лабораторных маркеров активной репликации цитомегаловируса у ВИЧ-инфицированных беременных женщин при оценке риска врожденной и внутриутробной цитомегаловирусной инфекции // *Эпидемиол. и инфекц. бол.* 2004. № 4. С. 30–34.
28. Leung J., Cannon M., Grosse S. et al. Laboratory testing for cytomegalovirus among pregnant women in the United States: a retrospective study using administrative claims data // *BMC Infect. Dis.* 2012. Vol. 12. P. 334.
29. Ornoy A.F. et al. Fetal effects of primary and non-primary cytomegalovirus infection in pregnancy: are we close to prevention? // *Isr. Med. Assoc. J.* 2007. Vol. 9. P. 398–401.
30. Шахгильдян В.И. Цитомегаловирусная инфекция // *Вирусные болезни : учебное пособие / под ред. Н.Д. Ющука. М. : ГЭОТАР-Медиа, 2016. 540 с.*
31. Gervasi M.T., Romero R., Bracalente G. et al. Viral invasion of the amniotic cavity (VIAC) in the midtrimester of pregnancy // *Matern. Fetal Neonatal Med.* 2012. Vol. 25, N 10. P. 2002–2013.
32. Ross S.A., Novak Z., Pati S., Voppana S.B. Diagnosis of cytomegalovirus infections // *Infect. Disord. Drug Targets.* 2011. Vol. 11, N 5. P. 466–474.
33. Краснопольская К.В., Назаренко Т.А. Клинические аспекты лечения бесплодия в браке. — М.: ГОЭТАР-Медиа, 2014
34. Науменко В.А. Выявление вируса простого герпеса и цитомегаловируса в мужских половых клетках при экспериментальной инфекции *in vitro* и в эякуляте мужчин с нарушением фертильности: дис. ... канд. мед. наук. — М., 2009.
35. Dejucq N, Jegou B. Viruses in the mammalian male genital tract and their effects on the reproductive system. *Microbiol Mol Biol Rev.* 2001;65(2):208-231. doi:10.1128/mubr.65.2.208-231.2001.
36. Naumenko VA, Tyulenev YA, Yakovenko SA, et al. Detection of human cytomegalovirus in motile spermatozoa and spermatogenic cells in testis organotypic culture. *Herpesviridae.* 2011;2(1):2-7. doi: 10.1186/2042-4280-2-7.
37. Levy R, Najioullah F, Keppi B, et al. Detection of cytomegalovirus in semen from a population of men seeking infertility evaluation. *Fertil Steril.* 1997;68(5):820-25. doi: 10.1016/s0015-0282(97)00340-3.
38. Kaspersen MD, Larsen PB, Kofod-Olsen E, et al. Human herpesvirus-6A/B binds to spermatozoa acrosome and is the most prevalent herpesvirus in semen from sperm donors. *PLoS One.* 2012;10: e48810. doi: 10.1371/journal.pone.0048810 (assessed 30.08.2016)



39. Bezold G, Politch JA, Kiviat NB, et al. Prevalence of sexually transmissible pathogens in semen from asymptomatic male infertility patients with and without leukocytospermia. *Fertil Steril*. 2007;87:1087-97. doi: 10.1016/j.fertnstert.2006.08.109
40. Bezold G, Schuster-Grusser A, Lange M, et al. Prevalence of human herpesvirus types 1–8 in the semen of infertility patients and correlation with semen parameters. *Fertil Steril*. 2001;76:416-8.
41. Witz CA, Duan Y, Burns MN, et al. Is there a risk of cytomegalovirus transmission during in vitro fertilization with donated oocytes? *Fertil Steril*. 1999;71(2):302-7.
42. Staras SA, Dollad SC, Redford KW, et al. Seroprevalence of Cytomegalovirus infection in the United States 1988–1994. *Clin Infect Dis*. 2006;43(9):1143-51. doi: 10.1086/508173.
43. Eggert-Kruse W, Reuland M, Johansen W, et al. Cytomegalovirus (CMV) infection — related to male and/or female infertility factors? *Fertil Steril*. 2009; 91(1):67-82. doi: 10.1016/j.fertnstert.2007.11.014.
44. Levy R, Najioullah F, Keppi B, et al. Detection of cytomegalovirus in semen from a population of men seeking infertility evaluation. *Fertil Steril*. 1997;68(5):820-25. doi: 10.1016/s0015-0282(97)00340-3.
45. Yang YS, Ho HN, Chen HF, et al. Cytomegalovirus infection and viral shedding in the genital tract of infertile couples. *J Med Virol*. 1995;10:179-182.
46. Kling C, Kabelitz D. HCMV seroprevalence in couples under infertility treatment. *Archives of gynecology and obstetrics*. 2015;292(2):439-443. doi: 10.1007/s00404-015-3640-2.