

Чешик С.Г., Кистенева Л.Б.

ЦИТОМЕГАЛОВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ И СПОНТАННЫЕ АБОРТЫ У ЖЕНЩИН В I И II ТРИМЕСТРАХ БЕРЕМЕННОСТИ

ФГБУ «Федеральный научно-исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н.Ф. Гамалеи»
Минздрава России, 123098, г. Москва

Целью исследования явилось определение с помощью вирусологических и сероиммунологических методов частоты инфицирования цитомегаловирусом (ЦМВ) женщин, у которых беременность завершилась спонтанным абортom, установление активных форм инфекции и прегравидарная подготовка к очередной беременности. Обследовано 116 женщин, у которых произошли спонтанные выкидыши в сроки до 28 нед беременности. Маркеры ЦМВ-инфекции (ЦМВИ) были выявлены у 109 (94%) женщин. В целом активная форма ЦМВИ установлена у 49 (42,2%) женщин: возвратная форма (реактивированная реинфекция) у 13 (26,5%) и персистирующая форма (в стадии продуктивной репликации) – у 36 (73,5%). Во всех случаях лечение активных форм ЦМВИ проводилось до наступления очередной беременности. В этих целях применялась иммуномодулирующая терапия.

Ключевые слова: цитомегаловирусная инфекция; спонтанные аборты у женщин; диагностика; лечение.

Для цитирования: Чешик С.Г., Кистенева Л.Б. Цитомегаловирусная инфекция и спонтанные аборты у женщин в I и II триместрах беременности. *Вопросы вирусологии*. 2016; 61 (2): 74-78.

DOI: 10.18821/0507-4088-2016-61-2-74-78

Cheshik S.G., Kisteneva L.B.

HUMAN CYTOMEGALOVIRUS INFECTION AND SPONTANEOUS ABORTION IN PREGNANT WOMEN OF I AND II TRIMESTER

Federal Research Centre for Epidemiology and Microbiology named after the honorary academician N.F. Gamaleya,
Moscow, 123098, Russian Federation

The goal of this work was the evaluation of the frequency of human CMV infection among the women, whose pregnancy ended in miscarriage, detection of active forms of infection and treatment before pregnancy. Virological and sero-immunological techniques were used. A total of 116 women who had miscarriages before the 28 week of pregnancy were submitted to the CMV test. 109 women (94.0%) demonstrated positive results. 49 women (42.2%) had active form of the cytomegalovirus infection. 13 women (26.5%) had the recurrent form and 36 patients (73.5%) had the persistent form of CMV infection (stage of productive replication). All the women with active CMVI were treated before the next pregnancy. Immunomodulatory therapy for the treatment was used.

Key words: human cytomegalovirus infection; spontaneous abortion in women; diagnostics; treatment.

For citation: Cheshik S.G., Kisteneva L.B. Human cytomegalovirus infection and spontaneous abortion in pregnant women of I and II trimester. *Voprosy Virusologii (Problems of Virology, Russian journal)*. 2016; 61(2): 74-78. (In Russ.).

DOI: 10.18821/0507-4088-2016-61-2-74-78

For correspondence: Lidia B. Kisteneva, Doctor of Medicine, Head of the Laboratory of epidemiology, prevention and diagnosis of viral hepatitis, Federal Research Centre for Epidemiology and Microbiology named after the honorary academician N.F. Gamaleya, Moscow, 123098, Russian Federation, E-mail: lidia.kisteneva@gmail.com

Information about authors:

Cheshik S.G., orcid.org/0000-0001-7639-7268

Kisteneva L.B., orcid.org/0000-0001-7336-409X

Funding. The study had no sponsorship.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Received 23 March 2015

Accepted 28 May 2015

Невынашивание беременности является одной из важнейших проблем акушерства: частота самопроизвольных выкидышей составляет 15–20% всех беременностей, т. е. почти каждая 5-я беременность завершается спонтанным абортom [1, 2]. По данным статистического анализа за 2005–2009 гг., в Российской Федерации отмечено повышение абсолютного числа самопроизвольных прерываний беременности и их удельного веса в общем числе абортов, что оказывает

негативное влияние на демографическую ситуацию в стране [3].

Нередко факт невынашивания беременности связывают с инфекционным фактором, в частности с цитомегаловирусной инфекцией (ЦМВИ). До 92% женщин фертильного возраста в России инфицированы цитомегаловирусом (ЦМВ). Как известно, частота инфицирования женщин ЦМВ прямо коррелирует с частотой случаев внутриутробной ЦМВИ [4, 5].

Для корреспонденции: Кистенева Лидия Борисовна, д-р мед. наук, заведующая лабораторией эпидемиологии, профилактики и диагностики вирусных гепатитов, ФГБУ «Федеральный научно-исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России Н.Ф. Гамалеи», 123098, г. Москва, E-mail: lidia.kisteneva@gmail.com

Таблица 1

Результаты обследования женщин, перенесших спонтанный аборт в I и II триместрах беременности, на маркеры ЦМВИ

Определяемые маркеры	Число обследованных	Обнаружение маркеров ЦМВИ					
		I триместр (n = 83)		II триместр (n = 33)		итого	
		абс.	% (M±m)	абс.	% (M±m)	абс.	% (M±m)
IgM анти-ЦМВ	116	10	12,0±3,6	3	9,1±5,0	13	11,2±2,9
IgG анти-ЦМВ	116	77	92,8±2,8	29	87,9±5,7	106	91,4±2,6
Ag ЦМВ в культуре клеток, зараженной кровью	116	15	18,1±4,2	5	15,2±6,2	20	17,2±3,5
Ag ЦМВ в культуре клеток, зараженной мочой	116	24	28,9±5,0	9	27,3±7,8	33	28,4±4,2
Всего...	116	79	95,2±2,3	30	90,9±5,9	109	94,0±2,2

Целью исследования явилось определение с помощью вирусологических и серологических методов частоты инфицирования вирусом цитомегалии женщин, у которых беременность завершилась спонтанным аборт, установление активных форм инфекции и прегравидарная подготовка пациенток к очередной беременности.

Материал и методы

Нами было обследовано на маркеры ЦМВИ 116 женщин, у которых произошли спонтанные выкидыши в сроки до 28 нед беременности. У 83 (71,6%) пациенток спонтанные аборты возникли в I триместре и у 33 (28,4%) – во II. У 14 (12,1%) женщин прерывание беременности произошло при сроке 22–27 нед, что в настоящее время по номенклатуре ВОЗ оценивается как очень ранние преждевременные роды.

Возраст женщин колебался от 18 до 42 лет (28,1±0,5). Изучение анамнеза показало, что 80 (69%) женщин имели генитальную патологию преимущественно воспалительного генеза. Повреждение эндометрия констатировано в 26 (22,4%) случаях (эндометрит, эндометриоз). Хроническая экстрагенитальная патология наблюдалась у 38 (32,8%) пациенток. Искусственное прерывание беременности (по желанию женщины) в анамнезе имело место в 29 (25%) случаях, в том числе повторные случаи у 8 (6,9%). Спонтанный аборт при 1-й беременности произошел у 68 (58,6%) пациенток. У 32 (27,6%) женщин спонтанному аборту предшествовало искусственное прерывание беременности и у 16 (13,8%) – роды. Все пациентки обследовались ретроспективно в течение 12 нед после самопроизвольного выкидыша.

Для верификации диагноза ЦМВИ использовали 3 группы методов:

– серологические – определение специфических антител классов IgM и IgG в сыворотке крови: непрямая иммунофлюоресценция (НИФ) или твердофазный иммуноферментный анализ (тИФА);

– вирусологические – выявление антигенов (Ag) ЦМВ в материалах от больных (неструктурного сверххраненного белка pp72 кД и структурного белка pp65) в диплоидных клетках фибробластов легких эмбриона человека, зараженных кровью или мочой обследованных пациенток (быстрый культуральный метод – БКМ) [6]. Для обнаружения Ag ЦМВ использовали смесь моноклональных антител к сверххраненному белку pp72 и раннему белку ЦМВ pp65 (ЦМВМоноСкан производства ООО “БТК Лабдиагностика”, Москва). Детекция Ag проводилась НИФ после 48-часовой инкубации [6];

– молекулярно-генетические – выявление ДНК ЦМВ в соскобах со слизистой оболочки шейки матки методом полимеразной цепной реакции (ПЦР).

Сочетание вирусологических и серологических методов является оптимальным, так как позволяет не только диагностировать ЦМВИ, но и определять ее активность [7]. Основанием для подтверждения активной формы ЦМВИ служит факт репродукции инфекционного вируса: виремия, антигенемия, ДНКемия, изоляция ЦМВ или определение его белков (в клеточной культуре) в клинических материалах от пациенток, а также сероконверсия – выявление IgM анти-ЦМВ и низкоavidных IgG-антител у ранее серонегативных лиц, нарастание титра специфических антител класса IgG в 4 раза и более во 2-м образце парных сывороток.

Результаты и обсуждение

В результате обследования маркеры ЦМВИ были выявлены у 109 (94%) пациенток, перенесших самопроизвольный аборт, из 116 женщин (табл. 1). Существенных различий в количественном соотношении выявленных маркеров в I и II триместрах беременности не установлено. Всего IgM анти-ЦМВ выявлены у 13 (11,2%) женщин, виремия – у 20 (17,2%) и вирурия – у 33 (28,4%). IgM определялись совместно с IgG анти-ЦМВ, что позволило диагностировать возвратную форму ЦМВИ. Активная форма ЦМВИ у инфицированных ЦМВ женщин, перенесших спонтанный аборт, установлена у 49 (45%).

В соответствии с классификацией, принятой в нашей клинике, у пациенток, перенесших спонтанный аборт, были выделены 3 клинико-лабораторные формы: латентная, возвратная (реактивированная/реинфекция) и персистирующая в стадии продуктивной репликации (табл. 2). Помимо первичной инфекции, наиболее опасной является возвратная форма ЦМВИ, при которой, по нашим данным, внутриутробное инфицирование плода наблюдалось в 4 раза чаще, чем при персистирующей форме [8].

Атрибутивным признаком для выделения возвратной формы является обнаружение IgM анти-ЦМВ совместно с предшествующими IgG анти-ЦМВ при обязатель-

Таблица 2

Клинико-лабораторные формы ЦМВИ у женщин, перенесших спонтанный аборт (n = 116)

Форма инфекции	Количество женщин		Верификация формы ЦМВИ
	абс.	% (M±m)	
Возвратная (реинфекция и реактивация)	13	11,2±2,9	IgM анти-ЦМВ + IgG анти-ЦМВ + виремия и/или вирурия
Персистирующая (в стадии продуктивной репликации)	36	31,0±4,3	IgG анти-ЦМВ + виремия и/или вирурия
Латентная	60	51,7±4,6	Только IgG анти-ЦМВ

Структура спонтанных аборт у женщин в I и II триместрах беременности и формы ЦМВИ ($n = 116$)

Структура спонтанных аборт	Формы ЦМВИ						ЦМВИ не выявлена	
	возвратная		персистирующая		латентная			
I триместр, $n = 83$								
Спорадический спонтанный аборт ($n = 31$)	абс.	% ($M \pm m$)	абс.	% ($M \pm m$)	абс.	% ($M \pm m$)	абс.	% ($M \pm m$)
	4	12,1 \pm 5,7	10	30,3 \pm 8,0	19	57,6 \pm 7,1	–	–
Неразвивающаяся беременность ($n = 26$)	4	15,4 \pm 7,1	4	15,4 \pm 7,1	16	61,5 \pm 9,5	2	7,7 \pm 5,3
Привычное невынашивание беременности ($n = 24$)	2	8,3 \pm 5,6	12	50,0 \pm 10,2	8	33,4 \pm 9,6	2	8,3 \pm 5,8
II триместр, $n = 33$								
Спорадический спонтанный аборт ($n = 17$)	абс.	% ($M \pm m$)	абс.	% ($M \pm m$)	абс.	% ($M \pm m$)	абс.	% ($M \pm m$)
	3	17,6 \pm 9,5	4	23,5 \pm 10,6	8	47,1 \pm 12,5	2	11,8 \pm 8,4
Неразвивающаяся беременность ($n = 5$)	–	–	3	60,0 \pm 24,5	2	40 \pm 24,5	–	–
Привычное невынашивание беременности ($n = 11$)	–	–	3	27,3 \pm 24,1	7	63,6 \pm 15,2	1	9,1 \pm 9,1

ном выделении и других вирусных маркеров ЦМВИ. Возвратная форма включает не только реактивацию, но и реинфекцию.

В связи с некоторыми клиническими особенностями спонтанные аборты у наблюдавшихся женщин были подразделены на спорадические спонтанные аборты (50), неразвивающуюся беременность (31) и привычное невынашивание беременности (ПНБ) (35). Как видно из табл. 3, при любом виде спонтанного аборта может наблюдаться любая форма ЦМВИ, однако при спорадических спонтанных абортах в ранние сроки, включая замершую беременность, возвратная форма инфекции встречалась несколько чаще, чем при привычной потере беременности. При первичном невынашивании чаще наблюдали персистирующую ЦМВИ, при которой нередко выявляли хронический субклинический эндометрит [1, 9].

Достоверно меньшее количество латентных форм ЦМВИ при ПНБ ($p < 0,05$) можно расценить как косвенное указание на более выраженный вторичный иммунодефицит у данных пациенток. Как правило, неразвивающаяся беременность, возникшая в связи с активной ЦМВИ, не имеет склонности к повторению.

Причины спорадического спонтанного аборта разнообразны и не всегда могут быть точно установлены [1, 10]. По нашим наблюдениям, у женщин с ПНБ, как правило, уже 1-я беременность заканчивается ее прерыванием. Показано, что искусственные аборты и роды в анамнезе предшествовали спорадическим спонтанным абортам и неразвивающейся беременности у 43,2 \pm 5,5% пациенток и только у 17,1 \pm 6,4% женщин с ПНБ ($p < 0,01$). Это говорит о том, что причины или факторы, способствующие прерыванию беременности при ПРБ, имеются у значительного числа пациенток до беременности, а не формируются в процессе гестации.

В наших наблюдениях неразвивающаяся беременность установлена в 31 (26,7% всех спонтанных аборт) случае, из которых в I триместре – у 26 (83,5%) женщин. У пациенток диагностировали все формы ЦМВИ (латентная, возвратная и персистирующая), которые могли быть причастны к гибели эмбриона/плода. Неразвивающаяся беременность цитомегаловирусной природы в ранние сроки возможна в тех случаях, когда у женщины активная форма ЦМВИ уже присутствует в момент зачатия или в первые недели после него (первичная инфек-

ция, реактивация, реинфекция). Так, по нашим данным, у каждой пятой женщины зачатие происходит на фоне активной ЦМВИ.

ПНБ наблюдалось у 30,2% пациенток. В патогенезе невынашивания беременности, особенно привычной, большое значение придается хроническому эндометри-ту, протекающему обычно субклинически. Проведенные гистоморфологические исследования позволили верифицировать бессимптомно протекающий воспалительный процесс в эндометрии у 64% пациенток с невынашиванием [1, 9]. Причиной такого эндометрита является персистенция условно-патогенных микроорганизмов, выявленная в 67,7%, как и персистенция вирусных агентов (ЦМВ, вирусы простого герпеса, энтеровирусы), обнаруженная у 59,6% женщин с ПНБ [11].

Персистирующая форма ЦМВИ выявлена нами у 42,9% женщин с ПНБ. Отметим, что с увеличением количества повторных спонтанных аборт растет и частота персистирующей формы ЦМВИ. Поэтому в части случаев субклиническая форма хронического эндометрита ассоциируется с ЦМВИ. Однако имеются сомнения относительно возможности персистирующей цитомегаловирусной моноинфекции приводить к повторному выкидышу, поскольку ЦМВ свойственен, как правило, перемежающийся характер репродукции. При ПНБ причинная роль персистирующей ЦМВИ обычно проявляется при сочетании с другими этиопатогенетическими факторами, в том числе инфекционными.

В этиопатогенезе невынашивания беременности важная роль принадлежит поражению плаценты и хронической плацентарной недостаточности. Плацента является барьером на пути экзогенного инфицирования между матерью и плодом, хотя и несовершенным. Требуется около 3 нед, чтобы вирус пассировался из трофобласта в стромальные фибробласты и эндотелиальные клетки капилляров плода [12–14].

Обследование женщин с отягощенным акушерско-гинекологическим анамнезом (ОАГА) не должно ограничиваться исследованием только на маркеры ЦМВИ [15]. Необходимо выявить и исключить другие факторы, способные влиять на репродуктивную функцию: другие генитальные инфекции, гормональный статус, алло- и аутоиммунные, тромбофилические, генетические и анатомические факторы.

Таблица 4

Препараты выбора, используемые для лечения активных форм ЦМВИ у женщин в отсутствие беременности

Препараты	Способ введения	Разовая доза	Продолжительность курса лечения
Цитотект/Неоцитотект	Внутривенно через день	10,0 мл (минимальная доза)	3 инфузии
Имуноглобулин человека нормальный для внутримышечного введения	Внутримышечно через день	4,5 мл 2 раза, затем 3,0 мл 2 раза	7 дней
Имуноглобулин человека нормальный для внутривенного введения	Внутривенно через день	25,0 мл	3 инфузии
Тактивин 0,01%	Подкожно 2 раза в неделю	100 мкг	10 нед
Тималин	Внутримышечно 2 раза в неделю	10 мг	10 нед
Циклоферон 12,5%	Внутримышечно 1 раз в неделю	2,0 мл	10 нед

В наших наблюдениях более чем у половины пациенток выявлялись воспалительные заболевания генитальной сферы. Так, в генитальном тракте женщин, перенесших спонтанный аборт, обнаруживались *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma urealyticum*, *Candida albicans*, *Gardnerella vaginalis*, *Human herpesvirus simplex*. В результате сочетание ЦМВ с иными патогенами не всегда приводило к росту активных форм ЦМВИ, однако показано, что сочетание ЦМВ с *Ureaplasma urealyticum* сопровождалось достоверным увеличением частоты случаев персистирующей формы ЦМВИ в стадии продуктивной репликации ($p < 0,01$). Нередко ЦМВИ сочеталась с двумя и более инфекциями (18,2%), формируя вирусно-вирусные и вирусно-бактериальные ассоциации [16].

Каждый случай активной ЦМВИ у женщины должен быть рассмотрен индивидуально. В этой связи мы выделили 3 группы женщин:

- женщины, у которых причинная роль ЦМВ представлялась очевидной и, возможно, единственной – 9,5%.
- женщины, у которых ЦМВИ рассматривалась как ассоциированная, когда имелись и другие причины (например, микст-инфекция, другие факторы), – 21,6%.
- пациентки, у которых роль ЦМВИ рассматривалась как минимальная или сомнительная (ЦМВ-вирурия – 11,2% (ЦМВ-«свидетель»)).

Существенных различий в оценке роли ЦМВИ в I и II триместрах беременности не установлено. У 13,8% женщин причина спонтанных выкидышей осталась неизвестной.

Сложной проблемой остается терапия ЦМВИ. Основными средствами для лечения этой инфекции являются противовирусные химиопрепараты – ганцикловир, валганцикловир, фоскарнет, цидофовир и иммуномодулирующие средства [17, 18]. Особые трудности возникают при проведении терапии у женщин фертильного возраста и беременных, так как в ходе лечебных мероприятий у них необходимо соблюдать повышенные требования

безопасности, чтобы исключить риск нежелательных явлений. В этой связи противовирусные химиопрепараты не могут быть применены у этих женщин из-за их высокой токсичности и непредсказуемых последствий для детородной функции. Поэтому вполне оправданы поиск и клиническое исследование средств для иммунокорректирующей терапии, способствующей подавлению или смягчению активности инфекции.

Целью иммунокорректирующей терапии является улучшение иммунного ответа и постепенное снижение вирусной репликации, так что последняя может быть контролируема иммунной системой хозяина.

Только женщины, у которых обнаруживается инфекционный вирион в крови, моче или шейке матки, подлежат лечению. Основная цель такого лечения состоит в том, чтобы подготовить женщину к будущей беременности и обеспечить зачатие в условиях латентной ЦМВИ и благоприятное течение беременности в I триместре, когда активизация ЦМВИ представляет наибольшую опасность для эмбриона.

Препараты, использовавшиеся нами для лечения активных форм ЦМВИ у женщин репродуктивного возраста в отсутствие беременности, представлены в табл. 4.

Учитывая снижение активности Т-клеточного звена иммунитета, для лечения активной ЦМВИ у женщин в отсутствие беременности был использован препарат тактивин, в котором представлены олигопептиды вилочковой железы. По завершении курса лечения тактивин проводили контрольное обследование на маркеры ЦМВИ. Положительные результаты лечения с прекращением ЦМВ-виремии, вирурии и элиминации IgM анти-ЦМВ из крови после первого курса лечения были достигнуты у 71,2% лечившихся. Тактивин переносился хорошо, но имели место отдельные аллергические реакции.

Необходимо отметить, что, хотя показатели эффективности при применении перечисленных средств не имели достоверных различий, наиболее высокие позитивные результаты были зафиксированы в случае применения виферона в сочетании с нормальным иммуноглобулином человека. Сочетанное применение нормального иммуноглобулина человека для внутримышечного введения с противовирусным и иммуномодулирующим рекомбинантным интерфероном $\alpha 2\beta$ было проведено у 74 женщин с ОАГА и активной ЦМВИ. При контрольном обследовании установлено, что трансформация реактивированной формы в латентную произошло у 29 (93,5%) лечившихся, а персистирующая форма трансформировалась в латентную у 34 (70,8%). В целом представленные средства иммунокорректирующей терапии можно рассматривать как препараты выбора.

Допустимость очередной беременности обсуждалась с женщиной в зависимости от результатов лечения, она разрешалась при ликвидации активности ЦМВИ, установлении латентной формы инфекции.

Основной вывод, вытекающий из наших наблюдений, состоит в том, что лечение активных форм ЦМВИ у женщин с невынашиванием беременности является одним из резервов уменьшения частоты акушерской патологии и перинатальных осложнений и в конечном счете улучшения демографической ситуации. Считаем, что простейшим скрининговым тестом на ЦМВИ могло бы явиться определение специфических антител классов IgM и IgG.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА (пп. 7, 12–14, 16, 18 см. REFERENCES)

1. Радзинский В.Е., Димитрова В.И., Майскова И.Ю. *Неразвивающаяся беременность*. М.; 2009.
2. Сидельникова В.М. Невынашивание беременности – современный взгляд на проблему. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2007; 2: 62–4.
3. Шувалова М.Т., Волгина Л.Ф., Протопопова Т.А., Чаусов А.А., Суханова Л.П. Сравнительный анализ аборт в Российской Федерации и регионах. *Акушерство и гинекология*. 2011; 4: 85–8.
4. Исаков В.А., Рыбалкин С.Б., Романцев М.Г. *Герпесвирусная инфекция*. СПб.; 2006.
5. Баринский И.Ф., Махмудов Ф.Р. *Герпес*. Баку: «Victory»; 2013.
6. МР № 02.030-08. *Быстрый культуральный метод диагностики герпесвирусных инфекций: Методические рекомендации*. М.: Роспотребнадзор; 2008.
8. Чешик С.Г., Кистенева Л.Б., Стаханова В.М., Шараров Б.У., Малышев Н.А. Диагностика и лечение цитомегаловирусной инфекции у беременных женщин. *Инфекционные болезни*. 2005; 3 (2): 31–6.
9. Стрижаков А.Н., Игнатко И.В. *Потеря беременности*. М.; 2007.
10. Подзолкова Н.М., Скворцова М.Ю., Шевелева Т.В. *Невынашивание беременности*. М.; 2012.
11. Стрижаков А.Н., Каграманова Ж.А., Сускова В.С., Выжлова Е.Н. Урогенитальные инфекции и иммунозаместительная терапия. *Вестник Ферона*. 2013; 2: 19–24.
15. Климова Р.Р., Малиновская В.В., Паршина В.В., Гусева Т.С., Новикова С.В., Торшина З.В. и др. Влияние вирусных инфекций на цитокиновый профиль у беременных женщин с отягощенным акушерским анамнезом и иммунокорректирующая терапия интерфероном альфа2В человека. *Вопросы вирусологии*. 2013; 58 (1): 18–23.
17. Ершов Ф.И., Киселев О.И. *Интерфероны и индукторы (от молекул до лекарств)*. М.: ГЭОТАР-медиа; 2005.

REFERENCES

1. Radzinskiy V.E., Dimitrova V.I., Mayskova I.Yu. *Missed Miscarriage [Nerazvivayushchayaya beremennost']*. Moscow; 2009. (in Russian)
2. Sidel'nikova V.M. Miscarriage – a modern perspective on the issue. *Rossiyskiy vestnik akushera-ginekologa*. 2007; 2: 62–4. (in Russian)
3. Shuvalova M.T., Volgina L.F., Protopopova T.A., Chausov A.A., Sukhanova L.P. Comparative study of miscarriages in the Russian Federation and regions. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2011; 4: 85–8. (in Russian)

4. Isakov V.A., Rybalkin S.B., Romantsev M.G. *Herpes Virus Infection [Herpesvirusnaya infektsiya]*. St.Petersburg; 2006. (in Russian)
5. Barinskiy I.F., Makhmudov F.R. *Herpes Virus [Gerpes]*. Baku: "Victory"; 2013. (in Russian)
6. МР № 02.030-08. *A quick cultural method used for diagnosis of herpesviruses: methodological recommendations*. Moscow: Rospotrebnadzor; 2008. (in Russian)
7. Revello M.G., Gerna G. Diagnosis and management of human cytomegalovirus infection in the mother, fetus and newborn infant. *Clin. Microbiol. Rev.* 2002; 15 (4): 680–715.
8. Cheshik S.G., Kisteneva L.B., Stakhanova V.M., Sharapov B.U., Malyshev N.A. Diagnosis and therapy of cytomegalovirus (CMV) infection in pregnancy. *Infektsionnye bolezni*. 2005; 3 (2): 31–6. (in Russian)
9. Strizhakov A.N., Ignatko I.V. *Miscarriage [Poterya Beremennosti]*. Moscow; 2007. (in Russian)
10. Podzolkova N.M., Skvortsova M.Yu., Sheveleva T.V. *Pabitual Abortion [Nevynashivanie beremennosti]*. Moscow; 2012. (in Russian)
11. Strizhakov A.N., Kagramanova Zh.A., Suskova V.S., Vyzhlova E.N. Urogenital infection and immunosupportive therapy. *Vestnik Ferona*. 2013; 2: 19–24. (in Russian)
12. Gabrielli L., Losi L., Varani S., Lazzarotto T., Eusebi V., Landini M.P. Complete replication of human cytomegalovirus in explants of first trimester human placenta. *J. Med. Virol.* 2001; 64 (4): 499–504.
12. La Torre R., Nigro G., Mazzoco M., Best A.M., Adler S.P. Placental enlargement in women with primary maternal cytomegalovirus infection is associated with fetal and neonatal disease. *Clin. Infect. Dis.* 2006; 43 (8): 994–1000.
14. Schleiss M.R. The role of the placenta in the pathogenesis of congenital cytomegalovirus infection. Is the benefit of cytomegalovirus immune globuline for the newborn mediated through improved placental health and function? *Clin. Infect. Dis.* 2006; 43: 1001–3.
15. Klimova R.R., Malinovskaya V.V., Parshina V.V., Guseva T.S., Novikova S.V., Torshina Z.V. et al. The influence of viral infections on cytokine profile among pregnant women with positive obstetric history and immunocorrection therapy using interferon alpha-2V person. *Voprosy virusologii*. 2013; 58 (1): 18–23. (in Russian)
16. Andreoni K.A., Wang X., Huang S.M., Huang E.S. Human cytomegalovirus hyperimmune globulin not only neutralizes HCMV infectivity, but also inhibits HCMV-induced intracellular NF-kappaB, Sp1 and signaling pathways. *J. Med. Virol.* 2002; 67 (1): 33–40.
17. Ershov F.I., Kiselev O.I. *Interferons and Inductors (from molecules to drugs) [Interferony i induktory (ot molekul do lekarstv)]*. Moscow: GEOTAR-media; 2005. (in Russian)
18. Mercorelli B., Sinigalia E., Loregian A., Palù G. Human cytomegalovirus DNA replication: antiviral targets and drugs. *Rev. Med. Virol.* 2008; 18 (3): 177–210.

Поступила 23.03.15
Принята в печать 28.05.15