



Редкие инфекции перинатального периода

ФАДЕЕВА А. А., САРКИСЯН Е. А., МОЛОЧКОВА О. В., ЕГОРОВА Н. Ю., КОМАРОВА А. А., МУЩЕРОВА Д. М., ХОХЛОВА А. П., САВАТЕЕВА О. И., ШУМИЛОВ П. В.

Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова Министерства здравоохранения Российской Федерации

Врожденные вирусные инфекции — одна из актуальных проблем современной неонатологии. Виремия, как одна из стадий инфекционного процесса, обуславливает антенатальное гематогенное инфицирование плода с высоким риском поражения различных органов и систем. Наиболее частыми проявлениями врожденных вирусных инфекций являются: задержка внутриутробного развития (ЗВУР), микро- или макроцефалия, гидроцефалия, гепатоспленомегалия, пневмония, костные поражения, экзантема и гематологические отклонения. Несмотря на неспецифичность клинических проявлений, выявление этиологического фактора нередко является необходимым этапом для определения дальнейшей тактики ведения новорожденного. **Материалы и методы:** проведен обзор наиболее актуальной отечественной и зарубежной литературы о вирусе лимфоцитарного хориоменингита (ЛХМВ) и вирусе Зика. **Результаты:** врожденные инфекции, обусловленные ЛХМВ и вирусом Зика, обладают сходными клиническими проявлениями. Лабораторные и инструментальные методы исследования позволяют провести дифференциальную диагностику, определить прогноз и тактику ведения пациента.

Ключевые слова: внутриутробное инфицирование, врожденная вирусная инфекция, вирус лимфоцитарного хориоменингита, вирус Зика, врожденный синдром Зика, микроцефалия, внутричерепные кальцификаты

Rare perinatal infections

Fadeeva A. A., Sarkisyan H. A., Molochkova O. V., Egorova N. Yu., Komarova A. A., Mushcherova D. M., Khokhlova A. P., Savateeva O. I., Shumilov P. V.

Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

Congenital viral infections are one of the pressing issues in modern neonatology. Due to the fact that viremia is a common stage in the infection process, the fetus is at high risk of intrauterine hematogenic infection, which can harm various organs and systems. The most frequently observed manifestations of congenital viral infections are: intrauterine growth restriction (IUGR), micro- and macrocephaly, fetal hydrocephalus, hepatosplenomegaly, pneumonia, bone lesions, rash and haematological abnormalities. Even though these clinical manifestations are not specific, identifying the etiological factor is often a necessary step to determine the future management of the newborn. **The aim** of this paper is to collect and summarize literary data on lymphocytic choriomeningitis virus (LCMV) and Zika virus. **Results:** congenital infections caused by LCMV and Zika virus share similar clinical features. Laboratory and instrumental diagnostic methods facilitate carrying out the differential diagnosis and establishing prognosis and the best clinical approach to the patient.

Keywords: intrauterine infection, congenital viral infection, lymphocytic choriomeningitis virus, Zika virus, congenital Zika syndrome, microcephaly, intracranial calcification

Для цитирования: Фадеева А.А., Саркисян Е.А., Молочкова О.В., Егорова Н.Ю., Комарова А.А., Мущерова Д.М., Хохлова А.П., Саватеева О.И., Шумилов П.В. Редкие инфекции перинатального периода. *Детские инфекции*. 2024; 23(3):45-54. doi.org/10.22627/2072-8107-2024-23-3-45-54

For citation: Fadeeva A.A., Sarkisyan H. A., Molochkova O.V., Egorova N.Yu., Komarova A.A., Mushcherova D.M., Khokhlova A.P., Savateeva O.I., Shumilov P.V. Rare perinatal infections. *Detskie Infektsii = Children's Infections*. 2024; 23(3):45-54. doi.org/10.22627/2072-8107-2024-23-3-45-54

Информация об авторах:

Фадеева Анастасия Андреевна (Fadeeva A.), ординатор кафедры госпитальной педиатрии им. академика В.А. Таболина ФГАУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; anastasifade@gmail.com; <https://orcid.org/0009-0001-0614-9215>

Саркисян Егине Альбертовна (Sarkisyan H.), к.м.н., доцент кафедры госпитальной педиатрии им. академика В.А. Таболина ФГАУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; heghinesarg@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-7305-9036>

Молочкова Оксана Вадимовна (Molochkova O.), к.м.н., доцент кафедры инфекционных болезней у детей, ФГАУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; ci-journal@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-2840-7382>

Егорова Наталья Юрьевна (Egorova N.), к.м.н., доцент кафедры инфекционных болезней у детей, ФГАУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; a-egoroff@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-9405-7726>

Комарова Анна Анатольевна (Komarova A.), ординатор кафедры инфекционных болезней у детей ФГАУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; komarova.anna.09@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-9808-1931>

Мущерова Диана Максимовна (Mushcherova D.), студент 6 курса педиатрического факультета ФГАУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; diana.mushcherova@mail.ru; <https://orcid.org/0009-0003-8625-7199>

Хохлова Анастасия Павловна (Khokhlova A.), студент 6 курса педиатрического факультета ФГАУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; nas.hokhlova@yandex.ru <https://orcid.org/0009-0004-6314-1086>

Саватеева Ольга Ильинична (Savateeva O.), ординатор кафедры госпитальной педиатрии им. В.А. Таболина ФГАУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; olgasawa00@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-1842-4154>

Шумилов Петр Валентинович (Shumilov P.), д.м.н., профессор, заведующий кафедрой госпитальной педиатрии им. академика В.А. Таболина РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; peter_shumilov@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-9567-6761>

В последнее время особое внимание медицинской науки, а в частности — неонатологии и вирусологии, обращено на редкие инфекции перинатального периода, приводящие к серьезным и даже фатальным поражениям различных органов и систем. К ним относятся внутриутробные инфекции (ВУИ), вызванные вирусом Зика и вирусом лимфоцитарного хориоменингита (ЛХМВ). Несмотря на то, что данные вирусные агенты не характерны для территории нашего государства, непрерывающийся рост

туризма, в том числе в эндемичные районы, а также расширение ареалов обитания комаров-переносчиков и грызунов обуславливают возрастающий риск рождения детей с данными перинатальными инфекциями.

Цель: анализ и суммирование актуальных данных о вирусе Зика и ЛХМВ, обсуждение их клинических проявлений и методов диагностики, а также оценка прогноза и определение тактики ведения пациентов. **Материалы и методы:** проведен обзор отечественной и зарубежной ли-

тературы, опубликованной в период с 1933 по 2024 годы с использованием баз данных PubMed, Scopus, научной библиотеки eLibrary.Ru, а также учебных пособий Red Book и Avery's Diseases of the Newborn, по следующим ключевым словам: «врожденная вирусная инфекция», «вирус лимфоцитарного хориоменингита», «вирус Зика», «микроцефалия», «внутричерепные кальцификаты». Поиск охватывал клинические исследования, наблюдения, методы лабораторной и инструментальной диагностики, а также данные о прогнозе и лечении врожденных инфекций, вызванных ЛХМВ и вирусом Зика.

Вирус лимфоцитарного хориоменингита. Вирус лимфоцитарного хориоменингита (ЛХМВ) представляет собой оболочечный вирус, имеющий округлую, овальную или плеоморфную форму, с диаметром от 110 до 130 нм. Состоит из двух сегментированных частей генома с отрицательной цепью РНК: большой (L) и малой (S), которые кодируют 4 белка: нуклеопротеин (NP), предшественник гликопротеина оболочки (GPC), матриксный цинк-связывающий белок (Z) и большую РНК-зависимую РНК-полимеразу (L) [1–4]. Вирус относится к семейству *Arenaviridae*, роду *Mammarenavirus*. Описано несколько штаммов ЛХМВ с различными вариантами тканевого тропизма [5].

ЛХМВ был выделен в 1933 году американскими учеными Ч. Армстронгом (Armstrong C) и Р. Лилли (Lillie R) из спинномозговой жидкости больного менингоэнцефалитом во время вспышки в Сент-Луисе, штате Миссури, США [6]. Врожденная ЛХМВ-инфекция со смертельным исходом через 12 дней после рождения была впервые зарегистрирована Komgower G. et al в Англии в 1955 году у новорожденного с течением менингоэнцефалита [7].

Следует отметить, что аренавирусы, включая ЛХМВ, сыграли важную роль в развитии иммунологии и иммунопатологии. Концепции иммунологической толерантности сформированы при изучении мышей, хронически инфицированных ЛХМВ [8]. В настоящее время ЛХМВ нашел применение в качестве вектора при разработке вакцин, в частности — против вируса папилломы человека [9].

Эпидемиология. Основным хозяином и естественным резервуаром ЛХМВ являются грызуны, в частности — мыши и хомяки [5, 10, 11]. Также течение лимфоцитарного хориоменингита (ЛХМ) экспериментально продемонстрированы на моделях кроликов, собак, свиней и других видов млекопитающих [3]. Благодаря исследованиям Liu Z et al. на северо-востоке Китая выявлен еще один резервуар ЛХМВ — клещи *D. silvarum* и *H. japonica* [12].

У мышей, инфицированных внутриутробно, иммунный ответ не формируется, что ведет к хронической, бессимптомной, пожизненной инфекции и постоянному выделению вируса через естественные выделения: носовые, слюну, молоко, сперму, мочу и фекалии [5, 11]. Заражение человека происходит при непосредственном контакте с грызунами, их биологическими секретами, а также при укусах [5, 10]. Известны случаи трансплантационного и трансплацентарного инфицирования [7, 10, 11].

ЛХМВ распространен по всему миру с преобладанием в странах Европы и Северной Америки [13]. Другие представители семейства аренавирусов эндемичны для стран

Африки и Южной Америки, у людей могут приводить к развитию тяжелой геморрагической лихорадки [14].

Диапазон серопозитивности к ЛХМВ среди взрослого населения составляет от 1% до 15%. Данный показатель варьирует в зависимости от географических регионов, достигая наивысших значений в местах с высокой популяцией грызунов [5, 10]. В Хорватии IgG были обнаружены в сыворотке у 6,8% обследованных пациентов, в южном Ираке — у 8,6%, а в странах Центральной Африки — у 21,5% [15–17]. Среди грызунов антитела к ЛХМВ обнаружены у 2,9–66,0% мышей и у 0,40–25,0% крыс [18]. В венгерских исследованиях РНК ЛХМВ обнаружена в ликворе у 2,7% пациентов с инфекциями ЦНС неуточненной этиологии [19].

В странах с умеренным климатом заболеваемость ЛХМ носит осенне-зимнюю сезонность, что связано миграцией диких грызунов в жилые помещения [7, 10, 18]. Задokumentированы случаи ЛХМ у людей, контактировавших с домашними и лабораторными грызунами [10, 20].

Патогенез. Репликация ЛХМВ осуществляется во входных воротах или в регионарных лимфатических узлах. Затем наступает стадия виремии и гематогенного распространения вируса в паренхиматозные органы и ЦНС [10]. Проникновение ЛХМВ в клетку происходит поэтапно. Первый этап — интернализация, осуществляется через рецептор-лигандное взаимодействие между вирусным гликопротеином (GP) и α -дистрогликаном (α -DG) — рецептором на цитоплазматической мембране клетки-хозяина. После интернализации вируса наступает этап слияния с мембраной эндосомы клетки-мишени. Слияние ЛХМВ с эндосомальной мембраной обусловлено действием GP и осуществляется при низком уровне pH. Согласно последним исследованиям, не менее важную роль в патогенезе проникновения ЛХМВ в клетку-мишень играет мембранный белок эндолин (CD164) [21, 22].

Предполагается, что патогенез ЛХМВ-опосредованного повреждения головного мозга основан на комбинации вирус-индуцированного лизиса и иммуноопосредованного вторичного повреждения клеток ЦНС вследствие инфильтрации CD8+ Т-клеток и последующего высвобождения цитокинов [10]. Нейротропные свойства ЛХМВ наиболее выражены в отношении нейробластов. Инфицирование митотически активных нейробластов в перивентрикулярной области мозга плода может приводить к формированию перивентрикулярных кальцификатов (ПВК) [18]. Репликация вируса в эндимимальных клетках и перивентрикулярном зародышевом матриксе приводит к развитию некротизирующего эпендимита, обструкции водопровода и развитию гидроцефалии [18]. Предположена роль ЛХМВ в нарушении миграции нейронов у плода, что может приводить к формированию пороков развития извилин головного мозга [18, 23]. Примечательно, что разные штаммы ЛХМВ обладают различными паттернами инфекции, невропатологией, иммунными реакциями и клинической картиной заболевания [24].

Клиническая картина. Приобретенная ЛХМВ-инфекция (ЛХМВИ) у беременной женщины в большинстве случаев протекает бессимптомно, реже наблюдается разви-

тие клинических проявлений легкой степени тяжести в виде неспецифического гриппоподобного симптомокомплекса [1, 5, 10].

Инкубационный период составляет от 6 до 20 дней. Наиболее распространенные симптомы в период разгара заболевания включают лихорадку, общее недомогание, тошноту, рвоту, миалгию, головную боль, фарингит, кашель и полилимфаденопатию [5, 10]. В ряде случаев наблюдается прогрессирование заболевания с развитием менингита или менингоэнцефалита [1, 5, 10]. Полное выздоровление при легком и среднетяжелом течении заболевания в большинстве случаев наступает в течение 1–3 недель [5].

Иммунокомпрометированные лица подвержены более тяжелому течению ЛХМВИ с развитием энцефалита, судорог, паралича и других осложнений [25]. Трансплантационная передача ЛХМВ возможна при пересадке инфицированных паренхиматозных органов и может привести к развитию тяжелой генерализованной инфекции, сопровождаемой гепатитом и мультисистемной органной недостаточностью, что нередко требует дифференциальной диагностики с геморрагической лихорадкой Ласса, возбудителем которой также является вирус из семейства *Arenaviridae* [5].

Трансплацентарная передача ЛХМВ происходит примерно в 25% случаев инфицирования матери во время беременности, в основном в течение первого и второго триместров, однако интранатальный путь не может быть исключен. Внутриутробная ЛХМВ-инфекция ассоциирована с высоким риском антенатальной гибели плода, развития структурных аномалий ЦНС и зрительного аппарата. Инфицирование на более ранних сроках коррелирует с более тяжелым течением заболевания и формированием критических пороков у плода, что обусловлено более активным иммунным ответом плаценты в отношении ЛХМВ на поздних сроках и, как следствие, более низким уровнем трансплацентарной передачи ЛХМВ в третьем триместре [26].

Наиболее часто про врожденной ЛХМВИ регистрируются гидроцефалия (до 100%), хориоретинит (до 90%) и ПВК [5, 10, 26]. Другие аномалии развития ЦНС включают микроцефалию (30%) или макроцефалию (40%), порэнцефалические и перивентрикулярные кисты, гипоплазию мозжечка. Среди аномалий глаз могут встречаться хориоретинальные рубцы, атрофия зрительного нерва, нистагм, эзотропия или экзотропия, лейкокория, катаракта и микрофтальмия. Большинство инфицированных младенцев рождаются в срок с весом, соответствующим гестационному возрасту или превышающим его [10].

Уровень летальности среди детей с врожденной ЛХМВ-инфекцией достигает 35% к двухлетнему возрасту. Среди выживших наблюдается высокий процент формирования долгосрочных неврологических и/или офтальмологических нарушений [26, 27].

В работе Ansari N et al. описывается клинический случай поздней диагностики врожденной ЛХМВИ у 5-месячного мальчика с эзотропией правого глаза. При офтальмоскопии обнаружены умеренно бледный диск

зрительного нерва и атрофические участки поражения глазного дна, соответствующие рубцам вдоль макул обоих глаз. В ходе дообследования была выполнена компьютерная томография головы, выявлены обширные области потери объема головного мозга на уровне теменных, затылочных и задних височных долей с аномальной извилистостью, поражение заднего супратенториального белого вещества. Также были описаны два очага дистрофической кальцификации по латеральному краю правого хвостатого ядра, еще один очаг располагался вдоль эпендимальной поверхности правого бокового желудочка. Серологические методы диагностики позволили ретроспективно установить у ребенка перинатальную ЛХМВ-инфекцию [28]. Приведенный клинический случай подчеркивает важность своевременного выявления ЛХМВ и проведения дифференциальной диагностики с такими инфекциями перинатального периода как врожденный токсоплазмоз и врожденная цитомегаловирусная инфекция, в связи со схожестью клинической картины.

Диагностика. Полимеразная цепная реакция (ПЦР) позволяет обнаружить нуклеиновые кислоты ЛХМВ в крови и содержимом мазков из носоглотки и ротоглотки на ранних стадиях заболевания. У пациентов с поражением ЦНС возможно выделение вируса из ликвора [5]. У большинства новорожденных, инфицированных внутриутробно, молекулярно-генетически вирус не обнаруживается, поэтому для диагностики перинатальной ЛХМВИ применяют серологические методы исследования [5, 10, 18]. Рекомендуется определение титров антител класса IgM и IgG методом парных сывороток как у ребенка, так и у матери. Обнаружение IgG у новорожденного неспецифично и может быть следствием персистенции материнских антител. Оценка динамики титра антител в парных сыворотках позволяет верифицировать диагноз [18].

Лабораторные отклонения в острой фазе ЛХМВИ неспецифичны и могут включать лейкопению, тромбоцитопению и незначительное повышение активности печеночных трансаминаз [5, 10, 19]. Характерной чертой ликворограммы в острой стадии ЛХМВИ является плеоцитоз, возможно снижение уровня глюкозы и умеренное повышение уровня белка [5, 19].

Лечение и профилактика. Этиотропная терапия в настоящее время не разработана [10]. Зарубежные исследования показали эффективность умифеновира и человеческих моноклональных антител в терапии ЛХМВИ *in vitro* [18].

Профилактика инфицирования ЛХМВ неспецифична и основана на уменьшении контактов с грызунами. Специфическая профилактика в виде мультивалентных кандидатных аренавирусных вакцин находится на данный момент в стадии разработки, в перспективе смогут применяться для специфической профилактики ЛХМВ-инфекции.

Вирус Зика. Вирус Зика (*Zika virus*, ZIKV) — это оболочечный одноцепочечный несегментированный РНК-вирус с положительной цепью, относящийся к роду *Flavivirus* семейства *Flaviviridae* [29–31]. Геном вируса состоит из одной открытой рамки считывания, кодирующей один полипротеин, который расщепляется клеточными ферментами и вирусными протеазами на 10 вирусных белков. В их

число входят три структурных белка (оболочечный (E), мембранный (M) и капсидный (C)), образующих вирусную частицу, и семь неструктурных (NS) белков (NS1, NS2A, NS2B, NS3, NS4A, NS4B и NS5), участвующих в обработке, репликации и сборке новых вирусных частиц [30–34]. Установлена прямая корреляция между уровнем белка NS1 в сыворотке крови и тяжестью заболевания [31]. Филогенетический анализ выявил три линии распространения вируса Зика: западно-африканскую, восточно-африканскую и азиатскую [35, 36].

Впервые вирус был выделен от макаки-резус (*Macaca mulatta*) в 1947 году в лесу Зика (Zika) в Уганде [10, 29, 37]. Первые случаи Зика-вирусной инфекции у человека были зафиксированы и описаны Dick G. et al в Уганде и Танзании в 1952 году [32]. На протяжении многих лет вирус Зика считался эндемичным для стран Центральной Африки и Юго-Восточной Азии. Зарегистрированные во второй половине 20-го века случаи Зика-вирусной инфекции были единичными и характеризовались как неспецифическое лихорадочное заболевание с легким течением и благоприятным прогнозом. Однако в 2007 г. азиатская линия вируса Зика привела к возникновению масштабных вспышек в странах Азии, западной части Тихого океана, Северной и Южной Америки [10]. Первая эпидемия Зика-вирусной инфекции была зафиксирована на острове Яп в Микронезии в 2007 году. Во время эпидемии во Французской Полинезии в 2013–2014 годах впервые был описан синдром Гийена-Барре (СГБ, аутоиммунная воспалительная полирадикулоневропатия) в контексте Зика-вирусной инфекции [31, 37]. Во время вспышки заболевания в Бразилии в 2015 году была отмечена высокая частота рождаемости детей с пороками развития от инфицированных матерей, что позволило впервые предположить возможность трансплацентарной передачи вируса Зика [30, 38]. В России вспышка Зика-вирусной инфекции была зафиксирована в феврале 2016 г. и имела завозной характер. С 2017 года по настоящий момент новых случаев Зика-вирусной инфекции в России зарегистрировано не было.

В феврале 2016 года Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) объявила Зика-вирусную инфекцию чрезвычайной ситуацией в области общественного здравоохранения, имеющей международное значение. Это решение было обусловлено установлением прямой причинно-следственной связи между Зика-вирусной инфекцией и формированием врожденных пороков развития [35, 39, 40]. Пик заболеваемости Зика-вирусной инфекцией на момент заявления ВОЗ пришелся на Тихоокеанский регион, Американские континенты и территории побережья Западной Африки: по оценкам, около 1,62 миллиона человек были инфицированы в более чем 70 странах мира [35].

Эпидемиология. Основной путь передачи — трансмиссивный. Передача вируса осуществляется с укусом комаров-переносчиков (*Aedes aegypti*, реже — *Aedes albopictus*, *Aedes polynesiensis*, *Aedes africanus* и, предположительно, другими видами комаров рода *Aedes*) [29, 37]. Род *Aedes* распространен в тропических районах Азии,

Африки, Америки. В настоящее время отмечается рост распространенности комаров рода *Aedes* в Северной Америке, Европе, Китае и других регионах [4]. Остро стоит вопрос разработки эффективных инструментов для контроля распространения комаров-переносчиков [41].

Как зарубежные (Mrzljak A., Novak R., Pandak N.), так и отечественные (Доброхотова Ю.Э., Боровкова Е.И.) авторы в своих трудах упоминают случаи передачи Зика-вирусной инфекции трансплацентарным и трансфузионным путем. Возможна передача при половых контактах [42, 43]. Высокому риску инфицирования подвержены медицинские работники лабораторных и биомедицинских служб, занимающихся диагностикой Зика-вирусной инфекции [36, 44]. Заражению половым путем в большей степени подвержены женщины [31].

Основной резервуар Зика-вирусной инфекции — человек и приматы, при этом человек также выступает в качестве основного хозяина [29]. У инфицированных лиц вирус Зика был выделен из крови и семенной жидкости, в меньшем количестве вирусные частицы были обнаружены в слюне, вагинальном секрете и грудном молоке [10].

Процент серопозитивного населения в эндемичных регионах относительно высок и составляет от 10% в Юго-Восточной Азии до 13% в Западной Африке [10].

Патофизиология. Вирус Зика обладает тропизмом к тканям нервной системы, зрительного аппарата и мочеполовой системы, включая репродуктивные органы [45]. Возможна длительная (до нескольких месяцев) персистенция вируса в структурах глаза и семенниках [36].

Механизм Зика-вирусного поражения мужских половых органов сложен и обусловлен поражением клеток Лейдига, Сертоли, сперматозоидов и их предшественников. Заражение клеток Лейдига приводит к активации тканевых макрофагов, высвобождению медиаторов воспаления, разрушению плотных контактов и нарушению целостности гемато-тестикулярного барьера [30]. Инфицирование и репликация вируса Зика в сперматозоидах обуславливает возможность передачи половым путем [30, 46].

Исследования Komarasamy T. et al. продемонстрировали, что вирус Зика обладает высокой степенью тропизма к плацентарным трофобластам и может приводить к развитию хронического плацентита [47]. Инфицирование тканей плаценты вирусом Зика приводит к разрушению децидуальной оболочки и ворсинок хориона. В процесс вовлекаются также эндотелиальные клетки, клетки Хофбауэра и цитотрофобласты. Вирус Зика способен преодолевать гематоплацентарный барьер, что обуславливает возможность его вертикальной передачи [30, 47]. Вирус Зика также способен проникать через гематоэнцефалический барьер. У плода вирус Зика эффективно инфицирует нервные стволовые клетки в течение первого триместра беременности. Поражение нервной системы обусловлено высвобождением провоспалительных цитокинов с последующим повреждением тканей нервной системы, апоптозом клеток и снижением нейрогенеза [30, 34]. Казачинская Е.И. и соавторы описывают случаи развития внутриутробной инфекции только у одного из плодов при многоплодной беременности, что позволяет предполо-

жить наличие генетического фактора в восприимчивости к инфицированию вирусом Зика [31]. Все описанные на данный момент в научной медицинской литературе случаи врожденной Зика-вирусной инфекции обусловлены азиатской линией вируса [10, 29]. Предположительно, антенатальное инфицирование вирусами Зика африканского происхождения приводит к формированию тяжелых пороков развития, несовместимых с жизнью, и прерыванию беременности [10].

Гликопротеин Е вируса Зика имеет домен, схожий по структуре с доменом компонента системы комплемента C1q. Формирование у инфицированных людей аутоантител к C1q может приводить к развитию СГБ [31].

Способность вируса Зика к инфицированию и репликации в остеокластах человека может приводить к уменьшению остеокластогенеза и резорбции кости [48].

Недавние исследования указывают на потенциальную роль некоторых перинатальных вирусных инфекций в разрушении субклеточных транскриптов у хозяина. В частности, в современной неонатологии и медицине были опубликованы статьи Volpe J. et al и Leon K. et al демонстрирующие механизм экспрессии гена, ответственного за белок Frem2, при участии РНК-связывающего белка UPR1 вируса Зика [49, 50].

Клиническая картина. В большинстве случаев (до 80%) заболевание протекает бессимптомно [29, 37, 40]. Инкубационный период составляет от 3 до 14 дней, в среднем — 6 дней. Клинические симптомы неспецифичны и сохраняются до 7 дней [10, 29, 33]. Наиболее частыми проявлениями Зика-вирусной инфекции у взрослых являются лихорадка, головная боль, артралгия, миалгия, конъюнктивит, боли в поясничной области и пятнисто-папулезная экзантема, сопровождающаяся зудом [10, 29, 33, 42]. Согласно данным Доброхотовой Ю.Э. и соавторов, иммунитет после перенесенной Зика-вирусной инфекции стойкий, пожизненный [42]. Среди осложнений после перенесенного заболевания нередко встречается СГБ, которому характерно множественное поражение периферических нервов, клиническая картина при этом варьирует от прогрессирующей слабости до паралича. В процесс вовлекаются преимущественно нижние конечности. По данным Казачинской Е.И. и соавторов, до 10% случаев СГБ после перенесенной Зика-вирусной инфекции являются инвалидизирующими [31].

При антенатальном инфицировании врожденные аномалии развития формируются в 6—17% случаев, в 14% случаев заболевание приводит к внутриутробной гибели плода и прерыванию беременности. Ранняя неонатальная смертность среди детей с врожденной Зика-вирусной инфекцией достигает 4—7% [10]. Клинические результаты работы Ades A. et al демонстрируют наиболее неблагоприятный прогноз при инфицировании плода на ранних сроках гестации [51]. Классический врожденный синдром Зика включает в себя аномалии развития головного мозга и глаз, сопровождается формированием врожденных контрактур (косоплапости, артрогриппоза) и приводит к развитию стойких неврологических осложнений в постнатальном периоде [29, 39, 52]. Среди пороков развития ЦНС у детей с перинатальной Зика-вирусной инфекцией

наиболее часто регистрируются субкортикальные кальцификаты, вентрикуломегалия, аномалии развития извилин, агенезия мозолистого тела и гипоплазия мозжечка [10, 29, 39]. Со стороны органов зрения отмечаются микрофтальмия, катаракта, хориоретинальная атрофия, внутриглазные кальцификаты, гипоплазия зрительного нерва. В исходе врожденного синдрома Зика у детей могут наблюдаться нарушения зрения и слуха. В последующем возможны нарушения глотания, тремор, раздражительность, гипер- или гипотония. [29, 39]. Микроцефалия в исходе врожденного синдрома Зика может как прогрессировать, так и самопроизвольно разрешаться без последствий для развития нервной системы [29].

Клинический случай перинатальной Зика-вирусной инфекции в своей работе приводят Cachay R. et al. В ходе эпидемии вируса Зика в Перу в 2019 г. описан клинический случай заболевания 27-летней беременной женщины. Первые симптомы, возникшие на 10-й неделе беременности, включали зудящую генерализованную сыпь, недомогание и лихорадку. Диагноз Зика-вирусной инфекции был подтвержден методом ПЦР. На 36-й неделе гестации родился мальчик с выраженной микроцефалией, ретрогнатией, вальгусной девиацией нижних конечностей и косоплапостью слева. На компьютерной томографии головы выявлялись признаки дисгенезии мозолистого тела, лиссэнцефалии, расширения затылочных рогов боковых желудочков и кальцификаты белого вещества лобного отдела головного мозга и базальных ганглиев. На магнитно-резонансной томографии признаки дисмиелинизации и генерализованной пахигиирии. Электроэнцефалограмма демонстрировала асимметричную низкочастотную активность, преимущественно в левом полушарии без пароксизмов. По результатам эхокардиографии выявлена легкая гипертрофическая кардиомиопатия с диастолической дисфункцией и косвенными признаками легочной гипертензии. По данным рентгенографии нижних конечностей обнаружено отклонение продольной оси и двусторонняя внутренняя ротация, а ультразвуковое исследование тазобедренных суставов показало начальные признаки дисплазии II типа по Графу [52]. Данный клинический случай подчеркивает серьезные последствия заражения Зика-вирусной инфекцией на ранних сроках гестации. Клинические проявления со стороны центральной нервной системы схожи с врожденной цитомегаловирусной инфекцией, а изменения со стороны опорно-двигательного аппарата свойственны также врожденной краснухе, что подчеркивает важность проведения дифференциальной диагностики данных инфекций с врожденным синдромом Зика [10, 29].

Диагностика. Согласно рекомендациям зарубежных специалистов из эндемичных для данного заболевания стран, Зика-вирусную инфекцию следует подозревать при наличии характерных клинических (острое начало лихорадки, экзантема, артралгия и/или конъюнктивит) и анамнестических (пребывание в эндемическом районе в течение 14 дней до дебюта заболевания) данных [29]. Основным методом диагностики — обнаружение РНК вируса Зика в сыворотке крови и моче методом ПЦР. Образцы для ис-

Таблица 1. Дифференциальная диагностика врожденных вирусных инфекций [10, 29]
Table 1. Differential diagnosis of congenital viral infections [10, 29]

Клинический симптом	ЦМВ	ВПГ	Вирус Зика	ЛХМВ
Микроцефалия	+	+	+	+
Вентрикуломегалия	+	+	+	+
Внутричерепные кальцификаты	Перивентрикулярно	Перивентрикулярно	Субкортикально	Перивентрикулярно
Хориоретинит	+	+	+	+
Нейросенсорная тугоухость	+	+	+	+
Гепатоспленомегалия	+	+	—	+
Неиммунная водянка	+	+	+	+
ЗВУР	+	+	+	—
Контрактуры	—	—	+	—
Гематологические нарушения	Анемия, тромбоцитопения, лейкопения	Тромбоцитопения	—	—
Поражение почек	+	+	—	—
Поражения кожи	Сыпь по типу «черничного кекса»	Везикулы	—	—
Желтуха	+	+	—	+
Судороги	+	+	+	—

следования должны быть собраны не позднее 14 суток после появления первых симптомов. Обнаружение вируса Зика в моче возможно в течение более длительного периода — до 7 суток после его исчезновения из сыворотки [37]. Серологическая диагностика основана на определении специфических антител класса IgM и целесообразна в случае получения отрицательного результата ПЦР или по прошествии более чем 14 суток, с момента начала заболевания [29]. Интерпретация серологических тестов в диагностике Зика-вирусной инфекции затруднительна ввиду возможной перекрестной реакции антител с другими генетически родственными вирусами из семейства *Flaviviridae* (вирусы желтой лихорадки, лихорадки Денге, лихорадки Западного Нила) [37]. Лабораторные отклонения при острой инфекции часто неспецифичны и могут включать лейкопению, тромбоцитопению и повышение активности печеночных трансаминаз [10, 29].

Рекомендовано внедрение многократной ПЦР-диагностики в программу скрининга для всех беременных женщин в группе риска по инфицированию вирусом Зика — предлагается проведение исследования всем женщинам с длительным вероятным контактом с источником инфекции при первичном обращении в женскую консультацию, и дважды в течение беременности. Серологические методы диагностики не рекомендованы для проведения скрининга среди беременных женщин ввиду возможной персистенции IgM до нескольких месяцев [29].

Лабораторное определение Зика-вирусной инфекции применяется в эндемичных регионах и проводится в кратчайшие сроки всем новорожденным с клиническими проявлениями, соответствующими врожденному синдрому Зика, а также новорожденным от матерей с подтвержден-

ной или вероятной Зика-вирусной инфекцией. Дети от матерей с возможным контактом с вирусом Зика должны быть обследованы на предмет Зика-вирусной инфекции вне зависимости от результатов лабораторной диагностики матери. Для диагностики Зика-вирусной инфекции у новорожденных применяют как молекулярно-генетические, так и серологические методы (ИФА). Исследование ликвора методами ПЦР и ИФА целесообразно при наличии симптоматики со стороны ЦНС, либо при возникновении необходимости в заборе цереброспинальной жидкости по другим причинам. Исследование ликвора на предмет Зика-вирусной инфекции проводится вне зависимости от результатов ПЦР сыворотки и мочи [29].

За детьми, перенесшими врожденную Зика-вирусную инфекцию, устанавливается длительное диспансерное наблюдение с регулярной оценкой показателей физического и нервно-психического развития, оценкой зрения и слуха [29].

Лечение. Этиотропная терапия на настоящий момент не разработана [10, 29, 30]. Лечение пациентов с Зика-вирусной инфекцией основано на поддерживающей и симптоматической терапии. Все инфицированные дети нуждаются в физическом покое и адекватном питьевом режиме. Для купирования лихорадки предпочтительно использование жаропонижающих препаратов, а при выраженном зуде рекомендуется применение антигистаминных препаратов [29, 53]. Дети с врожденным синдромом Зика требуют мультидисциплинарного подхода и длительного наблюдения медицинскими специалистами из-за высокого риска задержек развития в раннем возрасте и формирования осложнений заболевания [53].

Основой терапии Зика-ассоциированного СГБ является применение терапевтического плазмафереза и внутривенного человеческого иммуноглобулина [53].

Профилактика. Специфическая профилактика Зика-вирусной инфекции находится на стадии активной разработки. Более 10 вакцин перешли ко II фазе клинических испытаний [10, 30, 31, 41]. Тем не менее, существующая общемировая тенденция к снижению заболеваемости Зика-вирусной инфекцией затрудняет проведение клинических испытаний на II и III фазах, что замедляет процесс разработки эффективной и безопасной вакцины [53].

Наиболее эффективный метод неспецифической профилактики на данный момент — избегание посещения эндемичных районов, распространенность Зика-вирусной инфекции в мире значительно снизилась в период пандемии COVID-19. Применение же репеллентов и москитных сеток способствует снижению риска инфицирования в регионах с высокой распространенностью вируса Зика [10, 29]. Для предотвращения передачи вируса половым путем рекомендовано применение барьерных методов контрацепции, а в случае подтвержденного инфицирования — полное воздержание от половых контактов в течение 2 месяцев для женщин и 3 месяцев для мужчин [10, 29, 53].

Дифференциальная диагностика редких перинатальных инфекций. Дифференциальная диагностика перинатальных инфекций, обусловленных ЛХМВ и вирусом Зика, представляет собой сложный процесс, требующий учета клинических и лабораторных данных, а также обстоятельств возникновения заболевания. Клинические проявления перинатальных вирусных инфекций варьируемы и малоспецифичны. Симптомы могут включать в себя лихорадку, головную боль, общее недомогание, миалгии, артралгии, возможна неврологическая симптоматика. В связи с малоспецифичностью клинических проявлений у матери и схожестью симптомов у новорожденных, необходимо проведение дифференциальной диагностики с перинатальными инфекциями, вызванными герпесвирусами — цитомегаловирусом (ЦМВ), вирусами простого герпеса (ВПГ), и другими вирусными агентами [10]. В таблице 1 представлены дифференциально-диагностические особенности врожденных вирусных инфекций. Таблица создана на основании существующих современных источников [10, 29].

При проведении клинической диагностики необходимо обратить внимание на наличие и расположение внутричерепных кальцификатов: так, для Зика-вирусной инфекции, в отличие от других перинатальных вирусных инфекций, характерна их субкортикальная локализация. Наличие врожденных контрактур также свидетельствует о вероятной Зика-вирусной инфекции [29, 39].

Рождение ребенка с массой тела, превышающей срок гестации, и неспецифическими клиническими проявлениями позволяет заподозрить ЛХМВ-инфекцию — для других внутриутробных вирусных инфекций, напротив, характерно наличие ЗВУР [10].

Изменения со стороны опорно-двигательного аппарата у новорожденных с Зика-вирусной инфекцией и врожденной краснухой схожи, что требует проведения дифференциальной диагностики [10, 29, 52].

Применение специфических методов лабораторной диагностики позволяет достоверно установить этиологический агент заболевания и облегчает проведение дифференциальной диагностики [5, 10, 18, 29, 37].

Заключение

Несмотря на небольшую частоту ЛХМВ и вируса Зика в структуре перинатальных вирусных инфекций в России, их своевременная диагностика играет ключевую роль в определении прогноза для новорожденных. С ростом туризма и расширением ареалов распространения векторов передачи этих инфекций, возрастает риск их возникновения в регионах с низкой распространенностью. Учитывая слабую специфичность клинических проявлений данных инфекций, их включение в дифференциально-диагностический ряд при ведении новорожденных с признаками перинатальной вирусной инфекции представляется оправданным и важным шагом для сохранения здоровья детей и матерей. Обследование новорожденных с патологией ЦНС, зрительного и слухового аппаратов должно учитывать широкий дифференциально-диагностический спектр, включающий в себя вирус Зика и ЛХМВ. Настоящий обзор подчеркивает необходимость дальнейших исследований и разработки новых методов диагностики и лечения перинатальных инфекций, вызванных ЛХМВ и вирусом Зика. Продолжающийся рост числа случаев этих инфекций в различных регионах мира указывает на актуальность проблемы и требует срочных мер по улучшению профилактики, диагностики и лечения.

Список литературы:

1. Caly L, Porter AF, Chua J, Collet JP, Drudoice JD, Catton MG et al. Lymphocytic Choriomeningitis Virus Infection, Australia. *Emerg Infect Dis.* 2022 Aug; 28(8):1713–1715. DOI: 10.3201/eid2808.220119
2. Mehl C, Wylezich C, Geiger C, Schauerte N, Mätz-Rensing K, Nessler A et al. Reemergence of Lymphocytic Choriomeningitis Mammarenavirus, Germany. *Emerg Infect Dis.* 2023 Mar; 29(3):631–634. DOI: 10.3201/eid2903.221822
3. Fornůsková A, Hladlovská Z, Macholán M, Piálek J, de Bellocq JG. New Perspective on the Geographic Distribution and Evolution of Lymphocytic Choriomeningitis Virus, Central Europe. *Emerg Infect Dis.* 2021 Oct; 27(10):2638–2647. DOI: 10.3201/eid2710.210224
4. Castellar A, Guevara M, Rodas JD, Londoño AF, Arroyave E, Díaz FJ et al. First evidence of lymphocytic choriomeningitis virus (Arenavirus) infection in

References:

1. Caly L, Porter AF, Chua J, Collet JP, Drudoice JD, Catton MG et al. Lymphocytic Choriomeningitis Virus Infection, Australia. *Emerg Infect Dis.* 2022 Aug; 28(8):1713–1715. DOI: 10.3201/eid2808.220119
2. Mehl C, Wylezich C, Geiger C, Schauerte N, Mätz-Rensing K, Nessler A et al. Reemergence of Lymphocytic Choriomeningitis Mammarenavirus, Germany. *Emerg Infect Dis.* 2023 Mar; 29(3):631–634. DOI: 10.3201/eid2903.221822
3. Fornůsková A, Hladlovská Z, Macholán M, Piálek J, de Bellocq JG. New Perspective on the Geographic Distribution and Evolution of Lymphocytic Choriomeningitis Virus, Central Europe. *Emerg Infect Dis.* 2021 Oct; 27(10):2638–2647. DOI: 10.3201/eid2710.210224
4. Castellar A, Guevara M, Rodas JD, Londoño AF, Arroyave E, Díaz FJ et al. First evidence of lymphocytic choriomeningitis virus (Arenavirus) infection in

- Mus musculus rodents captured in the urban area of the municipality of Sincelejo, Sucre, Colombia. *Biomedica*. 2017 Apr 1; 37(0):75–85. Spanish. DOI: 10.7705/biomedica.v37i2.3226
5. Vilbic-Cavlek T, Savic V, Ferenc T, Mrzljak A, Barbic L, Bogdanic M et al. Lymphocytic Choriomeningitis-Emerging Trends of a Neglected Virus: A Narrative Review. *Trop Med Infect Dis*. 2021 May 25; 6(2):88. DOI: 10.3390/tropicalmed6020088
 6. Armstrong C, Lillie RD. Experimental lymphocytic choriomeningitis of monkeys and mice produced by a virus encountered in studies of the 1933 St. Louis encephalitis epidemic. *Public Health Rep*. 1934; 49:1019–1027 DOI: 10.2307/4581290
 7. Komrower GM, Williams BL, Stones PB. Lymphocytic choriomeningitis in the newborn; probable transplacental infection. *Lancet*. 1955. DOI: 10.1016/s0140-6736(55)91066-7
 8. Wilson MR, Peters CJ. Diseases of the central nervous system caused by lymphocytic choriomeningitis virus and other arenaviruses. *Handb Clin Neurol*. 2014; 123:671–81. DOI: 10.1016/B978-0-444-53488-0.00033-X
 9. Schmidt S, Bonilla WV, Reiter A, Stemeseder F, Kleissner T, Oeler D et al. Live-attenuated lymphocytic choriomeningitis virus-based vaccines for active immunotherapy of HPV16-positive cancer. *Oncoimmunology*. 2020 Sep 15; 9(1):1809960. DOI: 10.1080/2162402X.2020.1809960
 10. Taylor Sawyer, Christine A. Gleason Avery's Diseases of the Newborn. 11th Edition — March 20, 2023.
 11. Tevaearai F, Moser L, Pomar L Prenatal Diagnosis of Congenital Lymphocytic Choriomeningitis Virus Infection: A Case Report. *Viruses*. 2022; 14:2586. DOI: 10.3390/v14112586
 12. Liu Z, Li L, Wang D, Zhang L, Liang X, Wang Z et al. Molecular detection and phylogenetic analysis of lymphocytic choriomeningitis virus in ticks in Jilin Province, northeastern China. *J Vet Med Sci*. 2023 Mar 28; 85(3):393–398. DOI: 10.1292/jvms.22-0441
 13. Lavergne A, de Thoisy B, Tirera S, Donato D, Bouchier C, Catzeflis F et al. Identification of lymphocytic choriomeningitis mammarenavirus in house mouse (*Mus musculus*, Rodentia) in French Guiana. *Infect Genet Evol*. 2016 Jan; 37:225–30. DOI: 10.1016/j.meegid.2015.11.023
 14. N'Dilimabaka N., Berthet N, Rougeron V, Mangombi JB, Durand P, Maganga GD et al. Evidence of lymphocytic choriomeningitis virus (LCMV) in Domestic mice in Gabon: risk of emergence of LCMV encephalitis in Central Africa. *J Virol*. 2015 Jan 15; 89(2):1456–60. DOI: 10.1128/JVI.01009-14
 15. Vilbic-Cavlek T, Oreski T, Korva M, Kolaric B, Stevanovic V, Zidovec-Lepej S et al. Prevalence and Risk Factors for Lymphocytic Choriomeningitis Virus Infection in Continental Croatian Regions. *Trop. Med. Infect. Dis*. 2021; 6:67. DOI: 10.3390/tropicalmed6020067
 16. Alburkat H, Jääskeläinen AJ, Barakat AM, Hasony HJ, Sironen T, Al-Hello H et al. Lymphocytic Choriomeningitis Virus Infections and Seroprevalence, Southern Iraq. *Emerg Infect Dis*. 2020 Dec; 26(12):3002–3006. DOI: 10.3201/eid2612.201792
 17. Ushijima Y, Abe H, Ozeki T, Ondo GN, Mbadanga MJVM, Bikangui R et al. Identification of potential novel hosts and the risk of infection with lymphocytic choriomeningitis virus in humans in Gabon, Central Africa. *Int J Infect Dis*. 2021 Apr; 105:452–459. DOI: 10.1016/j.ijid.2021.02.105
 18. Ferenc T, Vujica M, Mrzljak A, Vilbic-Cavlek T. Lymphocytic choriomeningitis virus: An under-recognized congenital teratogen. *World J Clin Cases*. 2022 Sep 6; 10(25):8922–8931. DOI: 10.12998/wjcc.v10.i25.8922
 19. Pankovics P, Nagy A, Nyul Z, Juhász A, Takáts K, Boros Á et al. Human cases of lymphocytic choriomeningitis virus (LCMV) infections in Hungary. *Arch Virol*. 2023 Oct 19; 168(11):275. DOI: 10.1007/s00705-023-05905-4
 20. Knust B, Ströher U, Edison L, Albariño CG, Lovejoy J, Armeanu E et al. Lymphocytic choriomeningitis virus in employees and mice at multipremises feeder-rodent operation, United States, 2012. *Emerg Infect Dis*. 2014 Feb; 20(2):240–7. DOI: 10.3201/eid2002.130860
 21. Bakkers MJG, Moon-Walker A, Herlo R, Brusuc V, Stubbs SH, Hastie KM et al. CD164 is a host factor for lymphocytic choriomeningitis virus entry. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2022 Mar 8; 119(10):e2119676119. DOI: 10.1073/pnas.2119676119
 22. Liu J, Knopp KA, Rackaityte E, Wang CY, Laurie MT, Sunshine S et al. Genome-Wide Knockout Screen Identifies Human Sialomucin CD164 as an Essential Entry Factor for Lymphocytic Choriomeningitis Virus. *mBio*. 2022 Jun 28; 13(3):e0020522. DOI: 10.1128/mbio.00205-22
 23. Anderson JL, Levy PT, Leonard KB, Smyser CD, Tychsen L, Cole FS. Congenital lymphocytic choriomeningitis virus: when to consider the diagnosis. *J Child Neurol*. 2014 Jun; 29(6):837–42. DOI: 10.1177/0883073813486295
 24. Plume JM, Todd D, Bonthuis DJ. Viral Strain Determines Disease Symptoms, Pathology, and Immune Response in Neonatal Rats with Lymphocytic Cho-

24. Plume JM, Todd D, Bonthius DJ. Viral Strain Determines Disease Symptoms, Pathology, and Immune Response in Neonatal Rats with Lymphocytic Choriomeningitis Virus Infection. *Viruses*. 2019 Jun 14; 11(6):552. DOI: 10.3390/v11060552
25. Dyal J, Gandhi S, Cossaboom CM, Leach A, Patel K, Golden M et al. Lymphocytic Choriomeningitis Virus in Person Living with HIV, Connecticut, USA, 2021. *Emerg Infect Dis*. 2023 Sep; 29(9):1886–1889. DOI: 10.3201/eid2909.230087
26. Enninga EAL, Theiler RN. Lymphocytic Choriomeningitis Virus Infection Demonstrates Higher Replicative Capacity and Decreased Antiviral Response in the First-Trimester Placenta. *J Immunol Res*. 2019; DOI: 10.1155/2019/7375217
27. Delaine M, Weingertner AS, Nougairede A, Lepiller Q, Fafi-Kremer S, Favre R et al. Microcephaly Caused by Lymphocytic Choriomeningitis Virus. *Emerg Infect Dis*. 2017 Sep; 23(9):1548–1550. DOI: 10.3201/eid2309.170775
28. Ansari N, Demmler-Harrison G, Coats DK, Paysse EA. Severe congenital chorioretinitis caused by congenital lymphocytic choriomeningitis virus infection. *Am J Ophthalmol Case Rep*. 2021 Apr 17; 22:101094. DOI: 10.1016/j.ajoc.2021.101094
29. Kimberlin DW, Barnett ED, Lynfield R, Sawyer MH. American Academy of Pediatrics. [summaries of infectious diseases] Red Book: 2021 Report of the Committee on Infectious Diseases. Itasca, IL: American Academy of Pediatrics: 2021:854–861.
30. Giraldo MI, Gonzalez-Orozco M, Rajsbaum R. Pathogenesis of Zika Virus Infection. *Annu Rev Pathol*. 2023 Jan 24; 18:181–203. DOI: 10.1146/annurev-pathmechdis-031521-034739
31. Казачинская Е.И., Волкова Н.В., Иванова А.В. Стратегии исследования патогенности вируса Зика. Проблемы особо опасных инфекций. 2018; 4:6–14. DOI: 10.21055/0370-1069-2018-4-6-14
32. Dick GW, Kitchen SF, Haddow AJ. Zika virus. I. Isolations and serological specificity. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 1952. DOI: 10.1016/0035-9203(52)90042-4
33. Bhardwaj U, Pandey N, Rastogi M, Singh SK. Gist of Zika Virus pathogenesis. *Virology*. 2021 Aug; 560:86-95. DOI: 10.1016/j.virol.2021.04.008
34. Li K, Ji Q, Jiang S, Zhang N. Advancement in the Development of Therapeutics Against Zika Virus Infection. *Front Cell Infect Microbiol*. 2022 Jul 8; 12:946957. DOI: 10.3389/fcimb.2022.946957
35. Pielnaa P, Al-Saadawe M, Saro A, Dama MF, Zhou M, Huang Y et al. Zika virus-spread, epidemiology, genome, transmission cycle, clinical manifestation, associated challenges, vaccine and antiviral drug development. *Virology*. 2020 Apr; 543:34–42. DOI: 10.1016/j.virol.2020.01.015
36. Mwaliko C, Nyaruaba R, Zhao L, Atoni E, Karungu S, Mwaui M et al. Zika virus pathogenesis and current therapeutic advances. *Pathog Glob Health*. 2021 Feb; 115(1):21–39. DOI: 10.1080/20477724.2020.1845005
37. Valentine G, Marquez L, Pammi M. Zika Virus-Associated Microcephaly and Eye Lesions in the Newborn. *J Pediatric Infect Dis Soc*. 2016 Sep; 5(3):323–8. DOI: 10.1093/jpids/piw037
38. Christian KM, Song H, Ming GL. Pathophysiology and Mechanisms of Zika Virus Infection in the Nervous System. *Annu Rev Neurosci*. 2019 Jul 8; 42:249–269. DOI: 10.1146/annurev-neuro-080317-062231
39. Crisanto-López IE, Jesús PL, López-Quecho J, Flores-Alonso JC. Congenital Zika syndrome. *Bol Med Hosp Infant Mex*. 2023; 80(1):3–14. English. DOI: 10.24875/BMHIM.22000110
40. Sriburin P, Sittikul P, Kosoltanapiwat N, Sirinam S, Arunsodsai W, Sirivichayakul C et al. Incidence of Zika Virus Infection from a Dengue Epidemiological Study of Children in Ratchaburi Province, Thailand. *Viruses*. 2021 Sep 10; 13(9):1802. DOI: 10.3390/v13091802
41. Ferraris P, Yssel H, Missé D. Zika virus infection: an update. *Microbes Infect*. 2019 Oct-Nov; 21(8–9):353–360. DOI: 10.1016/j.micinf.2019.04.005
42. Доброхотова Ю.Э., Боровкова Е.И. Вирус Зика: новый фактор внутриутробного инфицирования плода. *Consilium Medicum*. 2017; 19(6): 57–61. DOI: 10.26442/2075-1753_19.6.57-61
43. Mrzljak A, Novak R, Pandak N, Tabain I, Franusic L, Barbic L et al. Emerging and neglected zoonoses in transplant population. *World J Transplant*. 2020; 10: 47–63 DOI: 10.5500/wjt.v10.i3.47
44. Hills SL, Morrison A, Stuck S, Sandhu K, Mason KL, Stanek D et al. Case Series of Laboratory-Associated Zika Virus Disease, United States, 2016–2019. *Emerg Infect Dis*. 2021 May; 27(5):1296–1300. DOI: 10.3201/eid2705.203602
45. Zhao Z, Li Q, Ashraf U, Yang M, Zhu W, Gu J et al. Zika virus causes placental pyroptosis and associated adverse fetal outcomes by activating GSDME. *Elife*. 2022 Aug 16; 11:e73792. DOI: 10.7554/elife.73792
46. Pletnev AG, Maximova OA, Liu G, Kenney H, Nagata BM, Zagorodnyaya T et al. Epididymal epithelium propels early sexual transmission of Zika virus
- riomeningitis Virus Infection. *Viruses*. 2019 Jun 14; 11(6):552. DOI: 10.3390/v11060552
25. Dyal J, Gandhi S, Cossaboom CM, Leach A, Patel K, Golden M et al. Lymphocytic Choriomeningitis Virus in Person Living with HIV, Connecticut, USA, 2021. *Emerg Infect Dis*. 2023 Sep; 29(9):1886–1889. DOI: 10.3201/eid2909.230087
26. Enninga EAL, Theiler RN. Lymphocytic Choriomeningitis Virus Infection Demonstrates Higher Replicative Capacity and Decreased Antiviral Response in the First-Trimester Placenta. *J Immunol Res*. 2019; DOI: 10.1155/2019/7375217
27. Delaine M, Weingertner AS, Nougairede A, Lepiller Q, Fafi-Kremer S, Favre R et al. Microcephaly Caused by Lymphocytic Choriomeningitis Virus. *Emerg Infect Dis*. 2017 Sep; 23(9):1548–1550. DOI: 10.3201/eid2309.170775
28. Ansari N, Demmler-Harrison G, Coats DK, Paysse EA. Severe congenital chorioretinitis caused by congenital lymphocytic choriomeningitis virus infection. *Am J Ophthalmol Case Rep*. 2021 Apr 17; 22:101094. DOI: 10.1016/j.ajoc.2021.101094
29. Kimberlin DW, Barnett ED, Lynfield R, Sawyer MH. American Academy of Pediatrics. [summaries of infectious diseases] Red Book: 2021 Report of the Committee on Infectious Diseases. Itasca, IL: American Academy of Pediatrics: 2021:854–861.
30. Giraldo MI, Gonzalez-Orozco M, Rajsbaum R. Pathogenesis of Zika Virus Infection. *Annu Rev Pathol*. 2023 Jan 24; 18:181–203. DOI: 10.1146/annurev-pathmechdis-031521-034739
31. Kazachinskaya E.I., Volkova N.V., Ivanova A.V. Strategies for Investigation of Zika Virus Pathogenicity. *Problems of Particularly Dangerous Infections*. 2018; 4:6–14. DOI: 10.21055/0370-1069-2018-4-6-14 (In Russ.)
32. Dick GW, Kitchen SF, Haddow AJ. Zika virus. I. Isolations and serological specificity. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 1952. DOI: 10.1016/0035-9203(52)90042-4
33. Bhardwaj U, Pandey N, Rastogi M, Singh SK. Gist of Zika Virus pathogenesis. *Virology*. 2021 Aug; 560:86-95. DOI: 10.1016/j.virol.2021.04.008
34. Li K, Ji Q, Jiang S, Zhang N. Advancement in the Development of Therapeutics Against Zika Virus Infection. *Front Cell Infect Microbiol*. 2022 Jul 8; 12:946957. DOI: 10.3389/fcimb.2022.946957
35. Pielnaa P, Al-Saadawe M, Saro A, Dama MF, Zhou M, Huang Y et al. Zika virus-spread, epidemiology, genome, transmission cycle, clinical manifestation, associated challenges, vaccine and antiviral drug development. *Virology*. 2020 Apr; 543:34–42. DOI: 10.1016/j.virol.2020.01.015
36. Mwaliko C, Nyaruaba R, Zhao L, Atoni E, Karungu S, Mwaui M et al. Zika virus pathogenesis and current therapeutic advances. *Pathog Glob Health*. 2021 Feb; 115(1):21–39. DOI: 10.1080/20477724.2020.1845005
37. Valentine G, Marquez L, Pammi M. Zika Virus-Associated Microcephaly and Eye Lesions in the Newborn. *J Pediatric Infect Dis Soc*. 2016 Sep; 5(3):323–8. DOI: 10.1093/jpids/piw037
38. Christian KM, Song H, Ming GL. Pathophysiology and Mechanisms of Zika Virus Infection in the Nervous System. *Annu Rev Neurosci*. 2019 Jul 8; 42:249–269. DOI: 10.1146/annurev-neuro-080317-062231
39. Crisanto-López IE, Jesús PL, López-Quecho J, Flores-Alonso JC. Congenital Zika syndrome. *Bol Med Hosp Infant Mex*. 2023; 80(1):3–14. English. DOI: 10.24875/BMHIM.22000110
40. Sriburin P, Sittikul P, Kosoltanapiwat N, Sirinam S, Arunsodsai W, Sirivichayakul C et al. Incidence of Zika Virus Infection from a Dengue Epidemiological Study of Children in Ratchaburi Province, Thailand. *Viruses*. 2021 Sep 10; 13(9):1802. DOI: 10.3390/v13091802
41. Ferraris P, Yssel H, Missé D. Zika virus infection: an update. *Microbes Infect*. 2019 Oct-Nov; 21(8–9):353–360. DOI: 10.1016/j.micinf.2019.04.005
42. Dobrokhotova Yu.E., Borovkova E.I. Zika virus: a new factor of intrauterine infection. *Consilium Medicum*. 2017; 19(6):57–61. DOI: 10.26442/2075-1753_19.6.57-61 (In Russ.)
43. Mrzljak A, Novak R, Pandak N, Tabain I, Franusic L, Barbic L et al. Emerging and neglected zoonoses in transplant population. *World J Transplant*. 2020; 10: 47–63 DOI: 10.5500/wjt.v10.i3.47
44. Hills SL, Morrison A, Stuck S, Sandhu K, Mason KL, Stanek D et al. Case Series of Laboratory-Associated Zika Virus Disease, United States, 2016–2019. *Emerg Infect Dis*. 2021 May; 27(5):1296–1300. DOI: 10.3201/eid2705.203602
45. Zhao Z, Li Q, Ashraf U, Yang M, Zhu W, Gu J et al. Zika virus causes placental pyroptosis and associated adverse fetal outcomes by activating GSDME. *Elife*. 2022 Aug 16; 11:e73792. DOI: 10.7554/elife.73792
46. Pletnev AG, Maximova OA, Liu G, Kenney H, Nagata BM, Zagorodnyaya T et al. Epididymal epithelium propels early sexual transmission of Zika virus

- in the absence of interferon signaling. *Nature Communications*. 2021. DOI:10.1038/s41467-021-22729-5
47. Komarasamy TV, Adnan NAA, James W, Balasubramaniam VRMT. Zika Virus Neuropathogenesis: The Different Brain Cells, Host Factors and Mechanisms Involved. *Front Immunol*. 2022 Mar 16; 13:773191. DOI: 10.3389/fimmu.2022.773191
 48. Mumtaz N, Koedam M, van Leeuwen JPTM, Koopmans MPG, van der Eerden BCJ, Rockx B. Zika virus infects human osteoclasts and blocks differentiation and bone resorption. *Emerg Microbes Infect*. 2022 Dec; 11(1):1621–1634. DOI: 10.1080/22221751.2022.2086069
 49. Volpe J.J., Inder T.E., Darras B.T., de Vries L.S., du Plessis A.J., Neil J.J. et al. (2018). Volpe's Neurology of the Newborn. *Elsevier*. DOI: 10.1016/C2010-0-68825-0
 50. Leon KE, Khalid MM, Flynn RA, Fontaine KA, Nguyen TT, Kumar GR et al. Nuclear accumulation of host transcripts during Zika Virus Infection. *PLoS Pathog*. 2023 Jan 5; 19(1):e1011070. DOI: 10.1371/journal.ppat.1011070
 51. Ades AE, Soriano-Arandes A, Alarcon A, Bonfante F, Thorne C, Peckham CS et al. Vertical transmission of Zika virus and its outcomes: a Bayesian synthesis of prospective studies. *Lancet Infect Dis*. 2021 Apr; 21(4):537–545. DOI: 10.1016/S1473-3099(20)30432-1
 52. Cachay R, Schwalb A, Watanabe T, Guzman D, Jaenisch T, Guillén-Pinto D et al. Case Report: Multiorgan Involvement with Congenital Zika Syndrome. *Am J Trop Med Hyg*. 2020 Oct; 103(4):1656–1659. DOI: 10.4269/ajtmh.20-0421
 53. Старцева Т.В., Каншина Н.Н., Третьякова М.В., Бицадзе В.О., Хизроева Д.Х., Радецкая Л.С. et al. Беременность и вирус Зика. *Акушерство, Гинекология и Репродукция*. 2020; 14(2):229–238. DOI: 10.17749/2313-7347.116
 47. Komarasamy TV, Adnan NAA, James W, Balasubramaniam VRMT. Zika Virus Neuropathogenesis: The Different Brain Cells, Host Factors and Mechanisms Involved. *Front Immunol*. 2022 Mar 16; 13:773191. DOI: 10.3389/fimmu.2022.773191
 48. Mumtaz N, Koedam M, van Leeuwen JPTM, Koopmans MPG, van der Eerden BCJ, Rockx B. Zika virus infects human osteoclasts and blocks differentiation and bone resorption. *Emerg Microbes Infect*. 2022 Dec; 11(1):1621–1634. DOI: 10.1080/22221751.2022.2086069
 49. Volpe J.J., Inder T.E., Darras B.T., de Vries L.S., du Plessis A.J., Neil J.J. et al. (2018). Volpe's Neurology of the Newborn. *Elsevier*. DOI: 10.1016/C2010-0-68825-0
 50. Leon KE, Khalid MM, Flynn RA, Fontaine KA, Nguyen TT, Kumar GR et al. Nuclear accumulation of host transcripts during Zika Virus Infection. *PLoS Pathog*. 2023 Jan 5; 19(1):e1011070. DOI: 10.1371/journal.ppat.1011070
 51. Ades AE, Soriano-Arandes A, Alarcon A, Bonfante F, Thorne C, Peckham CS et al. Vertical transmission of Zika virus and its outcomes: a Bayesian synthesis of prospective studies. *Lancet Infect Dis*. 2021 Apr; 21(4):537–545. DOI: 10.1016/S1473-3099(20)30432-1
 52. Cachay R, Schwalb A, Watanabe T, Guzman D, Jaenisch T, Guillén-Pinto D et al. Case Report: Multiorgan Involvement with Congenital Zika Syndrome. *Am J Trop Med Hyg*. 2020 Oct; 103(4):1656–1659. DOI: 10.4269/ajtmh.20-0421
 53. Startseva T.V., Kanchina N.N., Tretyakova M.V., Bitsadze V.O., Khizroeva J.Kh., Radetskaya L.S. et al. Pregnancy and Zika virus. *Akusherstvo, Ginekologiya i Reproduktsiya=Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2020; 14(2):229–238. (In Russ.). DOI: 10.17749/2313-7347.116

Статья поступила 10.04.24

Конфликт интересов: Авторы подтвердили отсутствие конфликта интересов, финансовой поддержки, о которых необходимо сообщить.

Conflict of interest: The authors confirmed the absence conflicts of interest, financial support, which should be reported