

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение  
высшего образования  
«Кубанский государственный медицинский университет»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

---

Ковалевская Ольга Ивановна

КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ОСТРОЙ  
ЦИТОМЕГАЛОВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ У ВЗРОСЛЫХ  
НЕИММУНОКОМПРОМЕТИРОВАННЫХ ПАЦИЕНТОВ

14.01.09 – инфекционные болезни

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

д.м.н. профессор Жукова Л.И.

Краснодар 2016

## СОДЕРЖАНИЕ

СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМЫХ СОКРАЩЕНИЙ.....	3
ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1 Цитомегаловирусная инфекция. Современное состояние проблемы .....	9
1.1. Определение и эпидемиологические аспекты цитомегаловирусной инфекции.....	9
1.2. Этиопатогенез цитомегаловирусной инфекции .....	15
1.3. Клиническая симптоматика и диагностика цитомегаловирусной инфекции.....	25
1.4. Лечение и профилактика цитомегаловирусной инфекции .....	41
СОБСТВЕННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	47
ГЛАВА 2 Пациенты и методы исследования.....	47
ГЛАВА 3 Клинико-лабораторная характеристика цитомегаловирусной инфекцией у взрослых неиммунокомпromетированных больных .....	53
3.1 Клинико-лабораторные признаки первичной острой цитомегаловирусной инфекции у обследованных пациентов. ....	53
3.2 Клинико-лабораторные различия первичной и реактивированной форм цитомегаловирусной инфекции у взрослых неиммунокомпromетированных больных.....	77
ГЛАВА 4 Лечение больных с первичной и реактивированной формами цитомегаловирусной инфекции у взрослых неиммунокомпromетированных больных .....	97
Заключение .....	102
ВЫВОДЫ.....	115
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	116
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	118

## СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМЫХ СОКРАЩЕНИЙ

CMV	Цитомегаловирус
HAART	Антиретровирусная терапия
IFN	Интерферон
IgG	Иммуноглобулины класса G
IgM	Иммуноглобулины класса M
NK клетки	Нулевые клетки, естественные киллеры
TORCH	Внутриутробные инфекции
АлАТ	Аланинаминотрансфераза
АсАТ	Аспартатаминотрансфераза
ВААРТ	Антиретровирусная терапия
ВИЧ	Вирус иммунодефицита человека
ВЭБ	Вирус Эпштейна-Барра
ГБУЗ СКИБ	Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Специализированная клиническая инфекционная больница
ГГТП	Гаммаглутаминтранспептидаза
ДНК	Дезоксирибонуклеиновая кислота
ИЛ	Интерлейкин
ИФА	Иммуноферментный анализ
КФК	Креатинфосфокиназа
ЛДГ	Лактатдегидрогеназа
НСV	Вирус гепатита С
ПЦР	Полимеразная цепная реакция
РДС	Респираторный дистресс синдром
РНК	Рибонуклеиновая кислота
CD4+	Т-хелперы
CD8+	Т-супрессоры
СМЖ	Спинномозговая жидкость
СПИД	Синдром приобретенного иммунодефицита
СРБ	С-реактивный белок
УЗИ	Ультразвуковое исследование
ФНО $\alpha$	Фактор некроза опухоли $\alpha$
ЦМВ	Цитомегаловирус
ЦМВИ	Цитомегаловирусная инфекция
ЩФ	Щелочная фосфатаза
ЭКГ	Электрокардиограмма

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность исследования

Цитомегаловирусная инфекция (ЦМВ-инфекция) в клинической медицине приобретает все большую актуальность, обусловленную, прежде всего, ее повсеместным распространением. Так, например, частота выявления антител IgG к цитомегаловирусу в сыворотках крови женщин репродуктивного возраста составляет 91,2–100,0% [54]. К пятидесятилетнему возрасту почти все взрослые инфицированы ЦМВ, а во многих регионах мира и России отмечается ежегодный прирост ЦМВ-серопозитивного населения [20].

Как известно, у 80 – 90% иммуносохранных людей заражение ЦМВ приводит к пожизненному латентному течению инфекционного процесса. Однако, наибольшее клиническое значение имеет манифестная ЦМВ-инфекция, развивающаяся, как правило, при различных иммунодефицитных состояниях: ВИЧ-инфекции, трансплантации органов, при беременности и внутриутробном инфицировании [3,9,32,91,188,341,444]. Появились публикации о возможной роли ЦМВ в этиологии либо патогенезе язвенного колита, атеросклероза, пролонгированной нейтропении и др. [8,76,78,231,369]. В связи с улучшением лабораторной диагностической базы все чаще диагностируют клинически выраженную ЦМВ-инфекцию у иммунокомпетентных больных, протекающую с синдромами гепатита, увеита, лимфаденопатии [24,64,78,90,123,385,408]. В то же время в литературе редко встречается и ограничено единичными наблюдениями описание клинических проявлений острой манифестной формы приобретенной ЦМВ-инфекции у не иммунокомпрометированных больных, отсутствуют клинические и диагностические различия первичной ЦМВ-инфекции и ее реактивации, нет дифференцированных подходов к этиотропной терапии.

Цель исследования  
установить клинико-лабораторные критерии острой цитомегаловирусной инфекции и результативность терапии у взрослых неиммунокомпromетированных больных Краснодарского края.

Задачи исследования:

1. Охарактеризовать клинические и лабораторные признаки острой цитомегаловирусной инфекции у неиммунокомпromетированных пациентов, госпитализированных в ГБУЗ «Специализированная клиническая инфекционная больница» г. Краснодара в 2004 – 2015 гг.
2. Установить дифференциально-диагностические критерии острой первичной и реактивированной форм цитомегаловирусной инфекции у взрослых неиммунокомпromетированных больных, госпитализированных в ГБУЗ «Специализированная клиническая инфекционная больница» г. Краснодара в 2004 – 2015 гг.
3. Охарактеризовать иммунные нарушения при острой цитомегаловирусной инфекции у взрослых неиммунокомпromетированных больных.
4. Оценить эффективность этиотропной терапии у взрослых неиммунокомпromетированных больных с острой цитомегаловирусной инфекцией, госпитализированных в ГБУЗ «Специализированная клиническая инфекционная больница» г. Краснодара.

Научная новизна исследования

Установлено, что среди госпитализированных больных Краснодарского края с острой цитомегаловирусной инфекцией преобладают мужчины молодого возраста с первичной формой заболевания среднетяжелого течения.

Показано, что наиболее типичными проявлениями первичной острой формы ЦМВ-инфекции являются лихорадка, гепатоспленомегалия, повышение активности ферментов (АЛТ, АСТ, ЛДГ, ГГТП), относительный лимфоцитоз.

Выявлено, что первичная форма ЦМВ-инфекции отличается от реактивации большей остротой и выраженностью течения инфекционного процесса, что проявляется достоверно более частым фебрилитетом и полиорганностью поражения.

Продемонстрировано, что иммунные нарушения при первичной ЦМВ-инфекции носят характер преходящего вторичного иммунодефицита на фоне самоограничивающейся вирусной инфекции.

Этиотропная терапия ганцикловиром приводит к достоверно более ранней элиминации цитомегаловируса из крови, по сравнению с комбинацией ганцикловира и индуктора интерферона.

#### Практическая значимость исследования

Отсутствие патогномичных симптомов манифестной ЦМВ-инфекции у неиммунокомпromетированных больных, а также частота встречаемости клинических признаков заболевания определяют необходимость обследования на ЦМВ-инфекцию больных с лихорадкой неясной этиологии, увеличением печени и селезенки, относительным лимфоцитозом, повышенными показателями аминотрансфераз.

Выявление в сыворотке крови больных антител к цитомегаловирусу CMV-IgM и CMV-IgG с определением авидности, а также определение ДНК вируса в крови и моче является высокоинформативным критерием верификации диагноза острой ЦМВ-инфекции.

Установлены предпочтительность этиотропной терапии ганцикловиром по сравнению с комбинацией ганцикловира и циклоферона, обосновываемая более ранним выведением ДНК цитомегаловируса из крови, а также необходимость реабилитационных мероприятий при сохраняющихся признаках иммуносупрессии в иммунограммах.

## Основные положения диссертации, выносимые на защиту

Первичная острая и реактивированная формы ЦМВ-инфекции у неиммунокомпromетированных пациентов не имеют патогномичных симптомов, что определяет частоту ошибочных предварительных диагнозов и целесообразность иммуноферментного анализа и полимеразной цепной реакции для пациентов с диагностически неясной лихорадкой, длительным субфебрилитетом, гепатоспленомегалией, лимфоцитозом, повышенной активностью аминотрансфераз.

Первичная форма острой ЦМВ-инфекции достоверно отличается от реактивации частотой и выраженностью клинических симптомов, воспроизводящих остроту инфекционного процесса.

Монотерапия ганцикловиром является наиболее эффективным и экономически обоснованным средством этиотропного лечения больных острой цитомегаловирусной инфекцией, поскольку приводит к более быстрой элиминации ДНК возбудителя из крови, по сравнению с комбинацией ганцикловира с индуктором интерферона, не отличаясь при этом продолжительностью лихорадки и длительностью стационарного лечения. Выраженный иммунодефицит, сохраняющийся у трети больных острой цитомегаловирусной инфекцией в реконвалесцентный период, обосновывает необходимость динамического наблюдения за иммунным статусом пациентов.

## Апробация работы и реализация результатов исследования

Основные положения диссертационной работы доложены на VII научно-практической конференции с международным участием «Актуальные вопросы инфекционной патологии Юга России» (Краснодар, 17-18 мая, 2012 г.), опубликованы в материалах научно-практической конференции с международным участием «Актуальные вопросы инфекционной патологии Юга России» (Краснодар, 2013, 2014, 2015, 2016 г.г.), опубликованы в

материалах IV, V, VI, VII Ежегодного Всероссийского Конгресса по инфекционным болезням (Москва, 2012, 2013, 2014, 2015 г.г.).

#### Публикации

По материалам диссертации опубликовано 12 научных работ, в том числе 3 статьи в журналах, рекомендованных ВАК, и учебное пособие.

#### Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 156 страницах и состоит из введения, 4 глав, заключения, выводов, библиографического указателя. Диссертация иллюстрирована 20 таблицами, 2 рисунками. Библиографический указатель включает 452 источника, в том числе 76 отечественных и 376 иностранных.



# ГЛАВА 1 Цитомегаловирусная инфекция. Современное состояние проблемы

## (Обзор литературы)

### 1.1. Определение и эпидемиологические аспекты цитомегаловирусной инфекции

Цитомегаловирусная инфекция (ЦМВИ) – заболевание, протекающее в острой, латентной и хронической формах, характеризующееся разнообразными клиническими проявлениями с преимущественным поражением гематопозитической системы [38].

Сегодня ЦМВИ представляет собой серьезную проблему для здравоохранения, что связано с убиквитарностью данной инфекции, высокой пораженностью населения, возможностью тяжелых внутриутробных поражений плода, частой патологией органа зрения вплоть до развития слепоты, относительно частыми рецидивами заболевания, а также тяжелым течением и сомнительным прогнозом у больных с ВИЧ-инфекцией [43].

ЦМВИ встречается у людей, живущих на всех континентах, чаще вызывая заболевания у экономически и социально незащищенной части населения, реже – у лиц среднего класса и богатых.

Уровень пораженности населения этой инфекцией в большинстве стран мира колеблется от 50 до 90% [265]. Более высокая пораженность населения наблюдается в развивающихся странах Азии и Африки, меньшая – в странах Европы и Америки [345,346,347]. Уровень пораженности ЦМВИ варьирует в различных популяциях в зависимости от возраста, этнических и социально-экономических факторов [73,82,268]. Так, например, в Великобритании около 40% женщин европейской расы в возрасте 20-24 лет серопозитивны по ЦМВИ, а к 45-летнему возрасту этот показатель превышает 50% [203]. Среди беременных в третьем триместре женщин юга Турции анти-ЦМВ IgG-антитела выявлены у 94,9%, а анти-ЦМВ IgM-антитела – у 0,4% [308]. В то же время у женщин азиатского происхождения антитела к ЦМВИ

обнаруживают в 90% случаев уже в молодом возрасте [222]. Среди женщин афроамериканского происхождения в молодом возрасте уровень серопозитивности ниже, чем у женщин азиатского происхождения, но выше, чем у женщин европейской расы. В странах со средним и низким социально-экономическим статусом антитела к ЦМВ выявляются у 95,7% обследованных беременных женщин [414].

Доля серопозитивных лиц среди взрослого населения Российской Федерации составляет 73–98%. Показатель заболеваемости ЦМВИ по стране в 2003 году составил 0,79 на 100000 населения, причём у детей в возрасте до 1 года – 11,58; 1–2 лет – 1,01; 3–6 лет – 0,44 на 100 000 [28]. В Москве в 2006 году показатель заболеваемости ЦМВИ был равен 0,59 на 100000 населения, у детей в возрасте до 14 лет – 3,24; а среди взрослого населения – 0,24 на 100000 человек. Так, например, частота выявления ДНК вируса цитомегалии у женщин г. Хабаровска и сельских районов Хабаровского края в генитальных мазках варьировала от 0 до 8,6%, а частота определения анти-CMV IgG в сыворотках крови женщин репродуктивного возраста г. Хабаровска составляла 91,2–100,0% [54].

Эпидемиологические исследования распространенности цитомегаловирусной инфекции в Омской области за 15 лет показали рост серопозитивности населения к ЦМВ в 1,6 раза с темпом прироста +2,94. В последние годы ЦМВ-антитела выявляются в 90,3–94,8% случаев [20].

Цитомегаловирусная инфекция имеет самый высокий удельный вес среди врожденных инфекций с вариабельностью в разных странах от 0,3% до 3,0% от числа живорожденных, и из них до 10% погибают в течение года. При этом в отличие от других TORCH-инфекций тяжелые поражения плода при ЦМВИ могут развиваться в любом триместре беременности. Удельный вес цитомегаловирусных хориоретинитов столь же высок, как токсоплазмозных. В Португалии показатель распространенности синдрома врожденной ЦМВ-инфекции является самым высоким в Европе и составляет 1,05%. Примерно 1103 новорожденных ежегодно рождаются с врожденной

ЦМВ, в 11% случаев наблюдается симптоматическая инфекция, в 13,5% – бессимптомная инфекция, опасная поздними осложнениями, особенно поражением слуха и когнитивной функции [120, 311].

Цитомегаловирусная инфекция развивается, как правило, в условиях первичного или вторичного иммунодефицита, поэтому является индикатором иммунологической недостаточности [23]. Так, в странах с высокой пораженностью населения цитомегаловирусом рецидивы обусловленного им заболевания с тяжелым течением возникают не менее чем у 15-25% больных с прогрессирующей ВИЧ-инфекцией [266]. ЦМВИ с поражением ЦНС у лиц в возрасте старше 1 года является СПИД-индикаторным заболеванием, занимая второе – четвертое место по частоте причин летальных исходов у больных ВИЧ-инфекцией. Манифестная ЦМВИ занимает одно из первых мест в структуре оппортунистических заболеваний у ВИЧ-инфицированных пациентов и наблюдается у 20–40% больных СПИДом, не получающих ВААРТ, и у 3–7% больных ВИЧ-инфекцией при ее назначении.

Развитие тяжелой ЦМВИ описано у онкогематологических больных, пациентов, страдавших пневмоцистной пневмонией, туберкулезом, лучевой болезнью, ожоговой травмой, у лиц, находящихся на длительной кортикостероидной терапии, перенесших различные стрессовые ситуации. Цитомегаловирусная инфекция является существенной проблемой для трансплантологии органов в связи с высокой инфицированностью доноров и реципиентов [23,49,216], а также утяжелением течения послеоперационного периода на фоне применения иммунодепрессантов (цитостатическая и глюкокортикостероидная терапия) [86].

Источником цитомегаловирусов является только человек, больной клинически манифестной или латентной формой инфекции. Вирус выделяется от источника со слюной, мочой, фекалиями, спермой, слезным секретом, выделениями из половых путей, кровью и грудным молоком, содержится в амниотической и спинномозговой жидкостях, дыхательных секретах, в тканях и органах, используемых для трансплантации [152]. Это

определяет пути передачи возбудителя инфекции, которые предполагают, в первую очередь, тесный контакт между сексуальными партнерами, беременной (родильницей) и плодом (новорожденным), между детьми в закрытых детских коллективах [263]. Контактно-бытовой путь передачи вируса играет существенную роль у детей младшего возраста. Так, инфицированность ЦМВ детей, посещающих детские дошкольные учреждения, достоверно выше (80% случаев), чем «домашних» воспитанников того же возраста (20%).

Сравнительное изучение последовательностей ДНК UL146, UL144 и части гена UL55 у источников инфекции позволило установить, что инфицирование беременных женщин чаще происходит контактным путем от детей, а не от супруга [341].

Помимо основного контактного пути передачи возможны воздушно-капельный, фекально-оральный, половой и парентеральный. Так, заражение взрослого человека ЦМВ наиболее вероятно половым путем, также при гемотрансфузиях и парентеральных манипуляциях. В последнее время существенное внимание уделяется инфицированию серонегативных реципиентов при трансфузии препаратов крови и трансплантации органов от серопозитивных доноров [178,192]. Переливание цельной крови и ее компонентов, содержащих лейкоциты, ведет к передаче вируса с частотой 0,14–10 на 100000 человек. Около 75% реципиентов органов имеют лабораторные признаки активной ЦМВИ в первые 3 месяца после трансплантации [200]. У 5–25% больных, перенесших пересадку почек или печени, 20–50% больных после аллогенной трансплантации костного мозга, 55–75% реципиентов легких и/или сердца развивается заболевание ЦМВ-этиологии [27,441]. При гематогенном проникновении вируса инфекция чаще протекает остро с распространением процесса, при передаче другими путями – преимущественно латентно или субклинически.

Взрослые после заражения выделяют вирус со слюной до четырех недель, с мочой – до двух лет. У новорожденных детей выделение вируса со

слюной может продолжаться несколько месяцев, а с мочой – до нескольких лет. У 20–30% здоровых беременных женщин ЦМВ присутствует в слюне, у 3–10% – в моче, у 5–20% – в цервикальном канале или вагинальном секрете. Вирус обнаруживают в грудном молоке у 20–60% серопозитивных матерей [230]. Около 30% мужчин-гомосексуалистов и 15% мужчин, вступающих в брак, имеют вирус в сперме. Кровь около 1% доноров содержит ЦМВ.

В настоящее время установлено, что интранатальная или ранняя постнатальная передача ЦМВ происходит в 10 раз чаще, чем трансплацентарная. При этом риск внутриутробной передачи ЦМВ плоду у женщин до 20-летнего возраста почти в 3 раза выше, чем у женщин более старшего возраста.

Новорожденные инфицируются перинатально в результате аспирации или постнатально через материнское молоко. По данным разных авторов, антиген ЦМВ в грудном молоке обнаруживают у 8,5% – 20% родильниц. Наибольший уровень инфицированности отмечается у детей первых пяти лет жизни, причем этот уровень выше у организованных детей. На аутопсии частота ЦМВ-инфекции колеблется от 2,2% у детей, умерших в возрасте от 7 до 30 суток, до 63,4% - у умерших во втором полугодии.

Несмотря на то, что большинство женщин репродуктивного возраста инфицированы ЦМВ, инфекция у них, как правило, носит латентный характер. Однако различные неблагоприятные факторы (переохлаждение, переутомление, гиповитаминоз, стресс, интоксикация, сопутствующие заболевания, в том числе инфекционные, и др.), снижающие специфическую и неспецифическую резистентность организма, а также сама беременность могут нарушать равновесие между вирусом и защитным иммунным механизмом и провоцировать активизацию инфекции с тяжелыми последствиями для матери и плода. Таким образом, у беременных на фоне физиологической иммуносупрессии, особенно в совокупности с другими факторами, возможна реактивация латентной инфекции, наблюдающаяся у 3 – 28%, которая в 0,15 – 0,36% случаев сопровождается передачей

возбудителя плоду. При острой ЦМВ-инфекции передача возбудителя от матери плоду происходит в 25 – 75% случаев.

При трансплацентарном заражении вирус может инфицировать плод, проникнув в околоплодные воды при нарушении барьерной функции околоплодных оболочек.

У многих женщин, заболевших ЦМВИ до наступления беременности, вирус начинает выделяться из шейки матки в последнем триместре беременности. Во время родов ребенок заражается при прохождении через инфицированный родовой канал, несмотря на наличие приобретенных трансплацентарно высоких титров материнских антител. Ряд авторов отмечают, что внутриутробная и интранатальная инфекция у детей может возникать независимо от наличия и уровня специфических антител у матери. То есть, у одной женщины возможно неоднократное рождение инфицированных ЦМВ детей.

Внутриутробная ЦМВИ часто сочетается с другими ВУИ герпесвирусной, хламидийной, микоплазменной этиологии.

Подытожив, можно констатировать, что 3% новорожденных заражаются ЦМВ в период внутриутробного развития, 4–5% – интранатально, а к первому году жизни количество инфицированных детей составляет уже 10–60%. Количество серопозитивных лиц увеличивается с возрастом. Около 40–80% подростков и 60–100% взрослого населения имеют антитела IgG к ЦМВ.

На клиническую значимость ЦМВИ у людей с сохранной иммунной системой стали обращать внимание относительно недавно. Выяснилось, что ЦМВ может быть причиной манифестных форм посттрансфузионных и хронических гепатитов, разнообразной гинекологической патологии. Предполагается роль ЦМВ как одного из ко-факторов в развитии системных васкулитов, атеросклероза, хронических диссеминированных заболеваний легких, криоглобулинемии, опухолевых процессов, детского церебрального

паралича, эпилепсии, синдрома Гийена–Барре, синдрома хронической усталости.

## 1.2. Этиопатогенез цитомегаловирусной инфекции

Впервые цитомегаловирус был выделен и описан в 1956 году М. Smith. В классификации вирусов ЦМВИ имеет видовое название *Cytomegalovirus hominis*, относится к семейству *Herpesviridae*, подсемейству *Betaherpesviridae*, роду *Cytomegalovirus*. Зарегистрировано 3 штамма вируса: AD 169, Davis и Kerr.

Особенностями ЦМВ являются крупный ДНК-геном, невысокая цитопатогенность в культуре клеток, медленная репликация, низкая вирулентность, резкое угнетение иммунитета со снижением Т4/Т8-лимфоцитов, активация В-клеток, онкогенный потенциал. Развитие цитопатогенного эффекта в инфицированной цитомегаловирусом культуре клеток ассоциируется с высоким уровнем нагрузки вирусной ДНК и активной транскрипцией м-РНК главного капсидного белка [125,402]. Расшифрованы генетические механизмы транскрипции вируса [198,199,420]. Считается, что генотипически вирус не разнообразен [374]. Наиболее часто встречающимися генотипами ЦМВ являются gB1 и gH1, они же чаще ассоциируются с манифестным течением болезни, с лихорадкой и лейкопенией [269].

Вирус тропен к паренхиматозным органам эпителиального генеза, легким и печени, а также к ганглионарным клеткам головного мозга. Особенно высокой чувствительностью к ЦМВ обладают клетки эпителия мелких протоков слюнных желез. Кроме того, возможно инфицирование костного мозга, лимфоузлов, ЖКТ, гениталий, клеток крови (лимфоцитов и моноцитов). По данным ВОЗ (1972), цитомегаловирус отнесен к группе бесспорных вирусных тератогенов [359,393].

Известно, что цитомегаловирус затрудняет повреждение зараженных клеток естественными киллерами, поскольку усиливает синтез суррогатов

молекул МНС класса I и избирательно предохраняет экспрессию некоторых молекул МНС класса I в зараженных клетках [95]. Более того, ЦМВ конкурирует с экспрессией лигандов для ЕК G2D [95].

Цитомегаловирус состоит из капсида, вирусной матрицы и вирусной оболочки. Вирусы видоспецифичны, вызывают заболевание только у человека.

Цитомегаловирус длительно сохраняется при комнатной температуре, однако инактивируется при температуре выше 56<sup>0</sup>С и быстро теряет вирулентность при замораживании. ЦМВ слабо чувствителен к действию интерферона, не восприимчив к антибиотикам. Устойчивость вируса к ганцикловиру, обнаруживаемая у 2,2% больных, обусловлена мутациями в генах UL97 или UL54 [298].

Полиморфизм генов цитомегаловируса обуславливает разнообразие клинических форм заболевания. Так, например, установлено, что мутации гена US28 у младенцев с подозреваемой врожденной ЦМВИ располагается в конечном термине С белка, тогда как у пациентов со СПИДом – в конечном термине N [198,199]. Ген UL145 ЦМВ в клинических штаммах высоко консервативен и, возможно, играет важную роль во внутриутробной ЦМВ-инфекции, но при этом полиморфизм данного гена с клиническими симптомами внутриутробной инфекции не связан [390].

В состав цитомегаловируса входит сверххранний белок IE-1 pp72, который синтезируется клеткой в большом количестве и принимает участие в процессах, происходящих в ядре на ранних стадиях инфекции [50]. Обнаружение нового сайта локализации IE-1 pp72 открывает перспективы выяснения роли данного белка на поздних стадиях морфогенеза вируса и определения его функционального значения в патогенезе цитомегаловирусной инфекции. Раскрыта роль SUMOs-белков (Smallubiquitin-likemodifiers) цитомегаловируса в транскрипции и в регуляции связи белка оболочки pp71 с Дахх [211]. Доказано, что киназа белка pUL97 цитомегаловируса представляет собой многофункциональный



регулирующий фермент, который проявляет регулирующее действие на ранние и поздние шаги противовирусного ответа, вносит вклад в ЦМВ-индуцированную перестройку тонкой ядерной пластинки [138,274,339].

Установлено, что в покоящихся фибробластах человека цитомегаловирус может регулировать митохондриальный апоптоз на уровне транскрипции гена *bcl-2* двунаправленно, оказывая как антиапоптотическое, так и проапоптотическое действие [357]. Выявлена прямая корреляция динамики накопления цитохрома *C* и каспазы 3 (маркеров митохондриального апоптоза) и продукции белков ЦМВ – IE72, pp65 и gB. Повышение транскрипции гена и накопления белка *Bcl-2* усиливало жизнеспособность клеток и обеспечивало синтез вирусных белков. Нарушение структуры актиновых микрофиламентов - мишени действия каспазы 3, совпадало с угнетением транскрипции гена гамма-актина в S-фазных ФЧ-110044 [65]. Раскрыта роль гена *hcmv-mir-UL148D14* miRNAs цитомегаловируса в инициации антиапоптотических эффектов [422].

Решающим условием для развития антенатальной ЦМВИ выступает вирусемия у матери. Наличие вируса в крови ведет к инфицированию плаценты, ее поражению и заражению плода с возможными последствиями в виде пороков и задержки внутриутробного развития, патологического процесса с поражением внутренних органов, в первую очередь ЦНС. При наличии вируса в канале шейки матки беременной женщины возможен восходящий (трансцервикальный) путь заражения плода без выхода возбудителя в кровь [348]. Реактивация ЦМВ в эндометрии — один из факторов ранних аборт. Интранатальное заражение вирусом происходит при прохождении плода через инфицированные родовые пути за счет аспирации содержащих ЦМВ околоплодных вод и/или секретов родовых путей, или через поврежденные кожные покровы, что может приводить к развитию клинически выраженного заболевания.

Установлено, что у серопозитивных на ЦМВ беременных женщин количество наивных CD8<sup>+</sup> T-cells (CCR7<sup>+</sup>CD45RA<sup>+</sup>) снижено на 50%,

накапливаются высоко дифференцированные ЦМВ-специфические Т-клетки. В этом отношении беременность представляет собой иммунологический вызов для иммунокомпетентных женщин, с одной стороны, приспособляющихся к аллогенному зародышу, с другой, продолжающих сражаться с потенциальной инфекционной болезнью [116,259,360].

При постнатальной ЦМВИ входными воротами для возбудителя служат слизистые оболочки ротоглотки, дыхательной системы, пищеварительного и генитального трактов.

Существенную роль в иммунопатобиологии цитомегаловирусной инфекции играет эпидермальный фактор роста (EGFR), который опосредует проникновение вируса в моноциты и стимулирует их aberrantную биологическую активность, способствующую гематогенной диссеминации вируса [303].

После преодоления вирусом входных ворот и его локального размножения наступает кратковременная виремия - моноциты и лимфоциты переносят вирус к различным органам.

Установлено, что после инфицирования цитомегаловирусом НК-клетки, несущие специфичный для вируса Ly49H рецептор, подвергаются 100-кратной пролиферации в селезенке и 1000-кратной в печени. После стадии снижения активности инфекции Ly49H<sup>+</sup> НК-клетки в течение нескольких месяцев локализуются в лимфоидных и нелимфоидных органах [167]. В ответ на реактивацию такие НК-клетки со свойствами, подобными клеткам памяти, быстро дегранулируют и вырабатывают цитокины [392]. В раннем противовирусном ответе важную роль имеют интерфероны альфа, бета и гамма [235]. Адаптивный перенос таких клеток неинфицированным реципиентам в ответ на поражение вирусом приводит к развитию вторичного ответа и протективного иммунитета. Считают, что главную роль в адаптивном противовирусном иммунном ответе играют НК [94,104,109,278,288,297,442]. Децидуальные НК, которые являются главным образом цитокинами и хемокинами, способны ограничивать

внутриматочную ЦМВ-инфекцию при беременности [373]. При этом главным объектом ЦМВ, против которого в материнском организме вырабатываются антитела, является пентамерный комплекс вируса [253,449].

В клетках, пораженных цитомегаловирусом, происходят глубокие метаболические изменения – обмены углеводов, жирных кислот и др. [412]. ЦМВ блокирует IFN- $\gamma$ -индуцированную деятельность фермента индоламино-2,3-диоксигеназы (indoleamine-2,3-dioxygenase), что существенно снижает антимикробную функцию фибробластов [202].

Несмотря на клеточный и гуморальный ответ, ЦМВ индуцирует хроническую латентную инфекцию [30,321]. Не исключается, что хронизации ЦМВИ способствует предварительное инфицирование другими лимфотропными вирусами – вирусом Эпштейна-Барра, вирусом герпеса человека 6 и 7 типов [441]. Резервуаром вирусных частиц служат моноциты, лимфоциты, эндотелиальные и эпителиальные клетки [118,401]. В дальнейшем при незначительной иммуносупрессии возможна «местная» активизация ЦМВ с выделением вируса из носоглотки или урогенитального тракта [236]. В случае глубоких иммунологических нарушений при наследственной предрасположенности к данной патологии происходят возобновление активной репликации вируса, виремия, диссеминация возбудителя, развитие клинически выраженного заболевания [169,218].

Активность вирусной репликации, риск манифестации ЦМВИ, тяжесть ее течения во многом определяются глубиной иммуносупрессии, прежде всего уровнем снижения количества CD4-лимфоцитов в крови [17,166,248,262]. Не менее важное значение в неприкосновенности клеток при инфицировании ЦМВ играет одновременная стимуляция CD27-CD70 [425]. Вирус цитомегалии способен индуцировать угнетение иммунологических функций в результате снижения функциональной активности цитотоксических Т-эффекторов, естественных киллеров, макрофагов, продукции антител, интерлейкинов, интерферонов [7,264]. В исследовании J. Scherrenburg [358] показано, что при ВИЧ-инфекции

биология цитомегаловируса меняется, затрагивая pp65 и IE1-опосредованные ответы Т-клеток, которые не восстанавливаются при лечении долгосрочной ВААРТ. Известно также, что реактивация цитомегаловирусной инфекции на фоне сниженной иммуносупрессии сопровождается активацией трансплантационного иммунитета и усиливает реакцию отторжения трансплантата [18]. У пожилых людей уровень антител к ЦМВ, как правило, выше, чем у молодых. В то же время степень дифференцировки CD4 клеток активности рецептора ячейки Т (ТREC) значительно ниже [87].

Заслуживают внимания исследования о зависимости развития цитомегаловирусной инфекции от уровня транскрипции мРНК fas (CD95) в покоящихся (G0) и пролиферирующих (S-фаза) фибробластах легкого эмбриона человека (линия ФЛЭЧ-110044). Было установлено, что при накоплении цитомегаловируса гибель клеток, находящихся в состоянии покоя, происходит быстрее, а экспрессия fas-гена была ингибирована в ранние сроки инфекции. В зараженных пролиферирующих клетках синтез ЦМВ был ниже, и гибель всех клеток определялась только после 5 дней, а активность fas-гена, сохраняясь на высоких уровнях, возрастала в течение 6–48 часов. Гибель ЦМВ-инфицированных фибробластов происходила путем апоптоза с цитопатическим эффектом и с клеточным откреплением на ранней стадии без изменения проницаемости клеточной мембраны и межнуклеосомной фрагментации ДНК на поздних этапах [65].

В эксперименте установлена важная роль в регуляции иммунного ответа при ЦМВ-инфекции противовоспалительного цитокина интерлейкина-10 (ИЛ-10). Клиническая манифестация более выражена при дефиците ИЛ-10, несмотря на снижение репродукции вируса [31,307]. Доказано, что тяжелые формы ЦМВИ у новорожденных развиваются при снижении уровня интерлейкинов ИЛ-2 и ИЛ-4 в пуповинной крови этих детей [35,36]. У всех пациентов с манифестной ЦМВИ достоверно повышены значения ФНО $\alpha$  и растворимого Fas-рецептора в сыворотке крови. При этом степень

повышения ФНО $\alpha$  коррелирует с активностью вирусного процесса и является показателем интенсивности воспаления [26].

В исследовании Р.Р. Климовой и соавт. [228] обнаружено значительное повышение концентрации ИЛ-6 и ИЛ-8 у преждевременно родившихся детей с признаками внутриутробной инфекции по сравнению с недоношенными детьми без симптомов внутриутробной инфекции и новорожденными в срок.

В сыворотке крови анти-CMV IgM-положительных лиц по сравнению с анти-CMV IgM-отрицательными ВИЧ-инфицированными установлено повышение содержания растворимого Fas-протеина sCD95 антигена [74].

С ЦМВИ связан широкий спектр органных поражений: легких, пищеварительного тракта, надпочечников, почек, головного и спинного мозга, сетчатки глаза [132,359]. Известно, что к продуктивной ЦМВ-инфекции чувствительны хондроциты человека. При ЦМВ-поражении хондроцитов наблюдается цитопатический эффект, включающий изменение формы хондроцитов, их агрегацию, лизис и слияние [163,319].

В инфицированных ЦМВ клетках видоизменяется уровень экспрессии G- и F-актина, отмечается разрушение и беспорядочное расположение микрофиламентов [254].

У иммуносупрессивных больных ЦМВИ посмертно выявляют фиброателектаз легких, иногда с кистами и инкапсулированными абсцессами; эрозивно-язвенное поражение пищевода с выраженным фиброзом подслизистого слоя, толстой кишки, реже желудка и тонкой кишки; массивный, часто двусторонний некроз надпочечников; энцефаловентрикулит, некротическое поражение спинного мозга, сетчатки глаза с развитием некротического ретинита [164]. Специфичность морфологической картины при ЦМВИ определяют крупные цитомегалоклетки, лимфогистиоцитарные инфильтраты, а также продуктивно-инфильтративные панваскулиты с цитомегалическим превращением клеток всех стенок мелких артерий и вен с исходом в склерозирование. Поражение сосудов служит основой для

тромбообразования, приводит к хронической ишемии, на фоне которой развиваются деструктивные изменения, сегментарные некрозы и язвы, выраженный фиброз. Особенно часто цитомегаловирус является этиологическим фактором васкулитов у ВИЧ-инфицированных больных [315], анемии у иммунокомпетентных лиц [51,293]. Распространенный фиброз — характерная особенность ЦМВ-поражения органа. У большинства больных патологический процесс, связанный с ЦМВ, носит генерализованный характер.

Патологические изменения в печени у экспериментальных животных с реактивацией латентной ЦМВИ представлены увеличением объема цитоплазмы, разрушением ядер гепатоцитов, отдельными внутриядерными включениями в гепатоцитах и доминирующей инфильтрацией фагоцитирующих клеток [209]. Цитомегаловирусы способны заражать гепатоциты, вызывая увеличение триглицеридов сыворотки крови и уровня холестерина из-за продукции провоспалительных цитокинов [286].

В пробах плаценты от женщин с цитомегаловирусной инфекцией и с законченной беременностью выявлена картина продуктивного воспаления в ее материнском и фетальном компонентах. ЦМВ экспрессировался в синтициальных трофобластах, амниоцитах и сосудистом эндотелии. Процесс характеризовался наличием в базальной мембране огромного количества мононуклеарных клеток с гиперхромными ядрами, окруженными светлым пространством и присутствием в цитоплазме базофильных включений [47,406,423]. ЦМВ, модулируя цитокины, способен инициировать плацентарные и эмбриональные повреждения [190].

В последние годы обсуждается гипотеза об участии цитомегаловируса в возникновении и быстрой прогрессии атеросклероза, особенно вследствие синергичного с *Chlamydia pneumoniae* патогенного действия инфекций в атерогенезе [76,226,331,343,372,395,404]. Обнаружены корреляции между инфицированностью ЦМВ и частотой артериальной гипертензии [247], неустойчивой стенокардии, острого коронарного синдрома и инфаркта

миокарда [142,296,378]. В то же время Nyberg Anders [306] в своих исследованиях доказывает отсутствие связи между цитомегаловирусной инфекцией и разрывом аневризмы аорты.

В эксперименте на мышах продемонстрировано, что ЦМВ вызывает IFN- $\gamma$ -медиаторное накопление микроглии во внешних слоях сетчатки глаза, изменяет микросреду глаза и способствует макулярной дистрофии, диабетической ретинопатии и аутоиммунному увеиту [452].

Цитомегаловирус является фактором риска для заражения онкогенными типами папилломавируса, который не только активирует последние, но и самостоятельно может провоцировать злокачественную трансформацию патологически измененного эпителия шейки матки с развитием рака [40,48,273]. На модели клеток нейробластомы человека показана связь персистенции цитомегаловируса человека с повышением злокачественности, устойчивости к лекарствам и способности к опухолевой инвазивности [205]. Доказано, что цитомегаловирус у мышей вносит свой вклад в развитие плеоморфизма мутаций гена Trp53, способствующий развитию рабдомиосаркомы [329].

В эксперименте на мышах доказано прогрессирующее с возрастом влияние даже латентной ЦМВ-инфекции на поражение различных сосудов [179].

В большом когортном исследовании установлено достоверно большая частота обнаружения ДНК ЦМВ в гепатоцитах у больных с первичной гепатокарциномой и мукоэпидермальной карциномой [242,284]. Доказано, что белок US28 цитомегаловируса вызывает прогрессирующее инвазивное течение глиобластомы, что можно использовать в терапевтических подходах данного онкологического заболевания [379]. Продолжительность жизни пациентов с мультиформной глиобластомой при низком уровне инфицирования цитомегаловирусом достоверно больше, чем с высокой степенью инфицированности [334]. С цитомегаловирусной инфекцией ткани простаты может быть связана более низкая степень дифференцировки рака

предстательной железы [2]. Изучение экспрессии гена цитомегаловируса человека pp65 в лейкоцитах периферической крови пациентов с сахарным диабетом выявило связь между сахарным диабетом и цитомегаловирусной инфекцией [157,255].

С помощью иммуногистохимического метода на поверхности эндотелиальных клеток почек доказано участие цитомегаловируса в механизмах отторжения печеночных и почечных трансплантатов [208,434]. Другие авторы считают, что ЦМВ представляет опасность после трансплантации только у 4,0% реципиентов органов, а основную опасность таят в себе бактериальные осложнения, нередко на фоне бесконтрольного «профилактического» лечения антибиотиками [83].

Исследования фенотипа иммунного риска, т. е. риска наступления смерти у людей старше 85-ти лет в ограниченный период времени, установили значимость инфицированности цитомегаловирусом и инверсного соотношения  $CD4^+/CD8^+$ . Изучалась также численность клонов  $CD8^+$  Т-лимфоцитов, которая оказалась сниженной у лиц, инфицированных ЦМВ и инверсным соотношением субпопуляций Т-клеток. Этот признак также был сопряжен со скорым наступлением смерти. По данным взаимодействия с тетрамерами, содержащими пептид ЦМВ, частота клонов, специфичных для ЦМВ, у 90-летних выше, чем у индивидов среднего возраста, но число функционально активных клонов снижена, особенно при инверсном соотношении субпопуляций Т-клеток [137,187]. Результаты экспериментальных исследований об участии ЦМВ в патогенезе старения организма противоречивы [103,136,283].

В научной литературе приводятся сведения о возможности цитомегаловирусов в случае внутриутробного инфицирования инициировать шизофрению [294]. Но если даже врожденная ЦМВ-инфекция протекает в латентной форме, то в будущем у них наблюдается снижение слуха, речевой функции и интеллекта [445]. Достоверно чаще обнаруживают ДНК цитомегаловируса и высокие титры противцитомегаловирусных антител у



больных с рассеянным склерозом [352], вульгарным пемфигусом [309], аутоиммунной тромбоцитопенией [430].

У иммуносохранных пациентов цитомегаловирус способен инициировать хронические воспалительные заболевания кишечника, системные поражения в виде склеродермии [275,314].

Генные разновидности цитомегаловируса сопряжены с некоторыми заболеваниями, и наоборот, генотип человека обуславливает подверженность инфицированию цитомегаловирусом [346]. Например, установлено, что хронический периодонтит зачастую обусловлен цитомегаловирусом с генотипом gBII [128]. У младенцев с врожденной ЦМВИ самым распространенным генотипом является gBI, особенно в случаях с повреждением печени, реже встречаются генотипы gB3, gB2, и gB4 [443]. При трубной беременности цитомегаловирусная инфекция чаще обусловлена генотипами гликопротеина gB1-gB3. При этом генотипы gBcIv и gBn не строго совместимы друг с другом, а внутригенетическая вариабельность внутри гена gB, обусловленная гомологичной рекомбинацией, встречается достаточно часто [117].

### 1.3. Клиническая симптоматика и диагностика цитомегаловирусной инфекции

Клиническая картина приобретенной ЦМВИ у взрослых зависит от формы инфекции (первичное заражение, реинфекция, реактивация латентного вируса), путей заражения, наличия и степени выраженности иммуносупрессии [110].

Наиболее изучена и многосимптомна клиника ЦМВИ у лиц с различного происхождения иммунодефицитами, особенно у больных ВИЧ-инфекцией, внутриутробно зараженных детей, у лиц после трансплантации органов [9,257,277]. Так, цитомегаловирусная инфекция является показанием для госпитализации больных на ранних стадиях ВИЧ-инфекции в 10,1% случаев [71]. ЦМВ-инфекция является существенной проблемой для

больных с пересаженными органами, увеличивая заболеваемость и смертность [176].

Для ЦМВИ у иммуносупрессивных лиц характерно постепенное, в течение нескольких недель развитие заболевания, появление симптомов-предвестников в виде быстрой утомляемости, общей слабости, потери аппетита, значительного снижения веса, длительной волнообразной лихорадки неправильного типа с подъемами температуры тела выше 38,5 °С, реже – потливости по ночам, артралгии и миалгии, полилимфаденита [96,114,304]. Данный комплекс симптомов носит название «ЦМВ-ассоциированный синдром» [161].

У детей младшего возраста начало заболевания может протекать без выраженного начального токсикоза при нормальной или субфебрильной температуре [6].

С ЦМВИ связан широкий спектр органных поражений и заболеваний. Одними из первых страдают легкие [332]. Появляются постепенно усиливающийся сухой или малопродуктивный кашель, умеренная одышка, нарастают симптомы интоксикации [433]. Рентгенологические признаки легочной патологии могут отсутствовать, но в период разгара болезни часто на фоне деформированного усиленного легочного рисунка определяют двусторонние мелкоочаговые и инфильтративные тени, расположенные преимущественно в средних и нижних отделах легких [353]. При несвоевременной постановке диагноза возможны развитие дыхательной недостаточности и респираторного дистресс синдрома (РДС), летальный исход [72,210]. Степень поражения легких у больных ЦМВИ варьирует от минимально выраженной интерстициальной пневмонии до распространенного фиброзирующего бронхоолита и альвеолита с формированием двустороннего полисегментарного фиброза легких [34,181,326]. Частота выделения ЦМВ из бронхоальвеолярного дерева при лаваже в структуре возбудителей оппортунистических бронхолегочных инфекций составляет 38,1% [127]. ЦМВИ-инфекция вызывает тяжелое

поражение легких с дыхательной недостаточностью у больных с пересаженным легким [344]. Типичным проявлением поражения легких у иммуноскомпрометированных больных является диффузные альвеолярные кровоизлияния, характеризующиеся гемофтизисом, разбросанными легочными инфильтратами, анемией и гипоксемией [416].

Нередко вирус поражает пищеварительный тракт. ЦМВ – основной этиологический фактор язвенных дефектов пищеварительного тракта у больных ВИЧ-инфекцией [68,165]. Зачастую поражение пищеварительного тракта развивается у пациентов с аллотрансплантацией [99,411]. Типичными признаками ЦМВ-эзофагита выступают: лихорадка, загрудинная боль при прохождении пищевого комка, отсутствие эффекта противогрибковой терапии, наличие неглубоких округлых язв или эрозий в дистальном отделе пищевода [338]. Поражение желудка характеризуется наличием острых или подострых язв, злокачественными новообразованиями [149,180,215]. Клиническая картина ЦМВ-колита или энтероколита включает диарею, стойкие абдоминальные боли, болезненность толстой кишки при пальпации, значительное снижение массы тела, выраженную общую слабость, повышение температуры тела [156,291,302]. Колоноскопия выявляет эрозии и изъязвления слизистой оболочки кишки, которые могут привести к перфорации [80,285,391].

Гепатит – одна из основных клинических форм ЦМВИ при трансплацентарном заражении ребенка, у реципиентов после пересадки печени, больных, инфицированных вирусом во время гемотрансфузий [189]. Цитомегаловирус обладает гепатотропным действием, что подтверждается выявлением позднего антигена (CMV-LA) иммуногистохимическим методом с использованием моноклональных антител (клон QB1/06) и ДНК CMV в гепатоцитах [64]. Присутствие ЦМВ в пересаженной печени способствует развитию бактериальных посттрансплантационных осложнений [287,376]. Особенность поражения печени при ЦМВИ – частое вовлечение в патологический процесс желчных путей, развитие папиллита, атрезии

желчевыводящих путей [292,342,398,407]. ЦМВ-гепатит характеризуется мягким клиническим течением, но при развитии склерозирующего холангита возникают боли в верхней части живота, тошнота, диарея, болезненность печени, повышение активности ЩФ и ГГТТ, возможен холестаза. Поражение печени носит характер гранулематозного гепатита, в редких случаях наблюдают выраженный фиброз и даже цирроз печени [140].

Патология поджелудочной железы у больных ЦМВИ обычно протекает бессимптомно или со стертой клинической картиной при повышении концентрации амилазы в крови [260]. Высокой чувствительностью к ЦМВ обладают клетки эпителия мелких протоков слюнных желез, преимущественно околоушных. Специфические изменения в слюнных железах при ЦМВИ у детей встречаются в подавляющем большинстве случаев. Для взрослых больных ЦМВИ сиалоаденит не характерен.

ЦМВ – одна из причин патологии надпочечников (часто у больных ВИЧ-инфекцией) и развития вторичной надпочечниковой недостаточности, проявляющейся стойкой гипотонией, общей слабостью, похуданием, анорексией, нарушением работы кишечника, рядом психических отклонений, реже – гиперпигментацией кожи и слизистых. Наличие у больного ДНК ЦМВ в крови, а также стойкой гипотонии, астении, анорексии требует определения уровня калия, натрия и хлоридов в крови, проведения гормональных исследований для анализа функциональной активности надпочечников. ЦМВ-адrenalит характеризуется первоначальным поражением мозгового слоя с переходом процесса на глубокие, а в дальнейшем – и на все слои коры.

В иммуносупрессивном организме ЦМВ нередко является этиологическим фактором инфекций мочевыводящих путей [233].

Манифестная ЦМВИ нередко протекает с поражением нервной системы в виде энцефаловентрикулита, миелита, полирадикулопатии, полинейропатии нижних конечностей [91,365]. Для ЦМВ-энцефалита у больных ВИЧ-инфекцией характерны скудная неврологическая симпто-

матика (непостоянные головные боли, головокружение, горизонтальный нистагм, парез глазодвигательного нерва, невропатия лицевого нерва) и выраженные изменения в психическом статусе (личностные изменения, грубые нарушения памяти, снижение способности к интеллектуальной деятельности, резкое ослабление психической и двигательной активности, нарушение ориентировки в месте и времени, анозогнозия, снижение контроля за функцией тазовых органов) [19,258]. Мнестико-интеллектуальные изменения нередко достигают степени деменции.

У детей, перенесших ЦМВ-энцефалит, также выявляют замедление психического и умственного развития [289,440]. Исследования СМЖ показывают повышенное количество белка, отсутствие воспалительной реакции или мононуклеарный плеоцитоз, нормальное содержание глюкозы и хлоридов. Клиническая картина полинейропатии и полирадикулопатии характеризуется болевым синдромом в дистальных отделах нижних конечностей, реже в поясничной области в сочетании с чувством онемения, парестезией, гиперестезией, каузалгией, гиперпатией [185]. При полирадикулопатии возможен вялый парез нижних конечностей, сопровождающийся снижением болевой и тактильной чувствительности в дистальных отделах ног.

В СМЖ больных полирадикулопатией выявляют повышение содержания белка, лимфоцитарный плеоцитоз. ЦМВ принадлежит ведущая роль в развитии миелита у ВИЧ-инфицированных пациентов [232]. Поражение спинного мозга носит диффузный характер и выступает поздним проявлением ЦМВИ [153]. В дебюте заболевание имеет клиническую картину полинейропатии или полирадикулопатии, в дальнейшем, в соответствии с преимущественным уровнем поражения спинного мозга, развиваются спастическая тетраплегия или спастический парез нижних конечностей, появляются пирамидные знаки, значительное снижение всех видов чувствительности, в первую очередь в дистальных отделах ног, трофические нарушения [113]. Все больные страдают грубыми

расстройствами функции тазовых органов, в основном, по центральному типу. В СМЖ определяют умеренное повышение содержания белка, лимфоцитарный плеоцитоз.

ЦМВ-ретинит – самая частая причина потери зрения у больных ВИЧ-инфекцией [124,243]. Считается, что ретинит развивается в среднем через 2,4 года после постановки диагноза ВИЧ-инфекции [386]. Данная патология описана также у реципиентов органов, детей с врожденной ЦМВИ, в единичных случаях – у беременных [396,417]. У больных ВИЧ-инфекцией, имеющих в анамнезе ЦМВ-ретинит, на фоне ВААРТ возможно развитие увеита как проявления синдрома восстановления иммунной системы [382,405].

Ряд работ демонстрируют роль ЦМВ как этиологического фактора патологии сердца (миокардит, дилатационная кардиопатия), селезенки, лимфатических узлов, почек, костного мозга с развитием панцитопении [39]. Так, Nastouli Eleni [300] описывает два клинических случая развития пролиферативных гистиоцитарных нарушений, приведших к фатальному исходу у ВИЧ-инфицированных детей с цитомегаловирусной инфекцией. В первом случае развился гистиоцитоз с массивной лимфаденопатией (болезнь Розе Дорфман), во втором – гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз [130].

Интерстициальный нефрит, обусловленный ЦМВИ, как правило, протекает без клинических проявлений. Возможны микропротеинурия, микрогематурия, лейкоцитурия, редко вторичный нефротический синдром и почечная недостаточность.

У больных ЦМВИ часто регистрируют тромбоцитопению, реже умеренную анемию, лейкопению, лимфопению и моноцитоз [369].

Врожденная ЦМВ-инфекция встречается у 1% новорожденных [5,399]. В структуре мертворожденных детей, погибших от вирусных инфекций, 33% занимает цитомегаловирус [427]. От 5% до 15% инфицированных внутриутробно детей имеют клинические проявления ЦМВ поражений [175]. Проявления заболевания характеризуется различными аномалиями развития,

такими как атрезия пищевода и желчных путей, врожденный вывих бедра, катаракта, тетрада Фалло, церебральные аномалии [89,101,186,323,370,375]. В то же время Pisone O. [322] считает, что риск развития таких пороков грозит ребенку в случае инфицирования беременной только до 14-недельного гестационного срока. Анализируя пороки развития при цитомегаловирусной инфекции, С.М. Безроднова [10] выделяет пороки развития желудочно-кишечного тракта (21,3%), в преобладающем большинстве случаев пилоростеноз, атрезию пищевода, желчевыводящих путей и двенадцатиперстной кишки; малые и сочетанные пороки сердца (8,5%), пороки развития почек (24,1%), реже –костно-мышечной системы (паховая, диафрагмальная, пупочная грыжи и др.). До 15% случаев врожденной ЦМВ-инфекции, протекающих бессимптомно, могут вызывать угрожающие последствия в неонатальном периоде, которые впоследствии способны привести к летальному исходу [222,281]. Поражение миокарда, наблюдающееся при внутриутробном инфицировании ЦМВ, в дальнейшем трансформируется в хронические формы кардиальной патологии [11]. Есть сообщения о тяжелых пневмонитах при врожденной ЦМВ-инфекции [381].

Описан случай тяжелой печеночной недостаточности у ребенка в возрасте 1-го месяца на фоне врожденной цитомегаловирусной инфекции, проявившейся аномальной экспансией про-В гематоцитов (в аспиратах костного мозга был обнаружен избыток неклональных клеток Slg-CD10-CD19<sup>+</sup> и частично CD20<sup>+</sup>CD34<sup>+</sup>TdT<sup>+</sup>) [214]. В то же время описаны врожденные ЦМВ-ретиниты и гепатиты с благоприятными исходами при своевременной диагностике и лечении ганцикловиром [194,324].

Так, клинико-лабораторное обследование 147 новорожденных и детей первых месяцев жизни с цитомегаловирусной инфекцией продемонстрировало типичную тяжелую генерализованную форму у 67 детей и типичную среднетяжелую генерализованную форму у 80 детей [36].

Сенсорноневрольная глухота имеет место у 60% детей с клинически выраженной врожденной ЦМВИ [92,271,448]. Снижение слуха возможно и у

взрослых ВИЧ-инфицированных лиц с манифестной ЦМВИ. В основе связанных с ЦМВ дефектов слуха лежит воспалительное и ишемическое повреждение улитки и слухового нерва [119,148,419]. Описаны случаи врожденной цитомегаловирусной инфекции с последствиями нейрокриптопатии, симптомами аутизма, с проявлениями точечной хондродисплазии, доминантного сцепления с X-хромосомой (CDPX2) [282,318,409].

ЦМВ-инфекция утяжеляет клинические проявления других врожденных инфекций, например, токсоплазмоза. Так, частота клинически манифестных форм врожденного и приобретенного токсоплазмоза значительно выше при микст-инфекции с ЦМВ, чем при монотоксоплазменной инфекции [21]. Цитомегаловирусная инфекция имеет существенное значение при коклюше у детей раннего возраста, так как оказывает влияние на клинические проявления коклюша и на его исходы [56]. В литературе представлен случай тяжелого нокардиозного сепсиса на фоне реактивации ЦМВ-инфекции у больной 73 лет после пересадки почки [299].

У ВИЧ-инфицированных беременных с ЦМВИ и ВИЧ-отрицательным ребенком вертикальная трансмиссия ЦМВ имеет место в 19,6% случаев. При этом материнскими факторами риска являются возраст старше 30 лет, наркомания, хроническая гинекологическая патология, поздние стадии ВИЧ-инфекции, высокая вирусная нагрузка ВИЧ, иммуносупрессии 2-3-й степени, патология периода беременности и родов. Внутриутробная ЦМВИ характеризуется формированием тяжелой полиорганной патологии, глубокими нарушениями иммунного статуса, высокой летальностью [60,105].

Нередко цитомегаловирусная инфекция является маркером выраженности иммуносупрессии и тяжести течения соматических заболеваний [8]. Примечательны случаи язвенного колита в сочетании с цитомегаловирусной инфекцией, что приводит к тяжелому течению болезни, токсическому мегаколону, абсцессам печени и устойчивости пациентов к



лечению стероидами [102,213,270]. Примерно у четверти больных с неспецифическим язвенным колитом обнаруживают ЦМВ при иммуногистохимическом анализе биоптатов пораженной слизистой оболочки толстого кишечника [131,212,231,363].

Установлены клинические особенности течения бронхиальной астмы у больных с ЦМВ-инфекцией [62].

Менее изучена клиническая симптоматика цитомегаловирусной инфекции у иммунокомпетентных лиц, поскольку считается, что первичное инфицирование ЦМВИ в большинстве случаев протекает бессимптомно. Лишь у 5% инфицированных цитомегаловирусом развивается манифестная форма в виде мононуклеозоподобного синдрома, отличительными признаками которого выступают высокая лихорадка, выраженный и длительный астенический синдром, в крови – относительный лимфоцитоз, атипичные лимфоциты [22,234]. Ангина и увеличение лимфатических узлов не характерны [53]. Э.Ф.Зайкова [24], наоборот, считает цитомегаловирус этиологическим фактором инфекционных лимфаденопатий в 15,9% случаях. Иногда первичная ЦМВ-инфекция даже у иммунокомпетентных лиц протекает тяжело, с поражением центральной нервной системы (энцефалитом), лихорадкой, гепатомегалией [432], миелитом [225], миокардитом [410].

Особенно противоречивы сведения литературы, касающиеся участия цитомегаловируса в этиологии заболеваний, ранее относящихся к соматическим. Предполагается участие ЦМВ в происхождении синдрома Рея [333] и рассеянного склероза [151]. Э.А. Федотов [66] на основании обследования 101 пациента с острым Q-инфарктом миокарда установил, что повышение уровня фибриногена и показатели активной цитомегаловирусной инфекции являются независимыми факторами риска увеличения неоднородности реполяризации миокарда желудочков. Обнаружены изменения концентрации холестерина и отношения эфиров холестерина к

свободному холестерину у лиц с высокой концентрацией антител класса IgG<sup>+</sup> к цитомегаловирусу и у больных с ОРЗ на пике заболевания [55,237].

Исследованиями Е.В. Розановой [58] доказана связь между высоким уровнем антител к ЦМВ в слезной жидкости и активной глазной инфекцией в виде ретинита. В частности, антитела к ЦМВ были обнаружены у 80% у детей с врожденными хориоретинитами, у 35% взрослых с клиническими признаками вирусных ретинитов и у 5% здоровых лиц в контроле. При этом высокие уровни антител выявлялись у 35% детей, 10,6% взрослых и ни одного в контроле. Повторный цитомегаловирусный эндотелиит роговицы описан после операции кератопластики [421], установки имплантов [267,272,313]. Возможность цитомегаловирусного происхождения увеитов, по мнению офтальмологов, не только определяет целесообразность обследованию на герпес-вирусы, но и заставляет настороженно относиться к раннему назначению в комплексе терапии глюкокортикостероидов [124,219,220,317]. Особенности ЦМВ-поражения глаз у иммуносохранных пациентов является разнообразие проявлений, в отличие от преимущественно диагностируемого ретинита у больных ВИЧ-инфекцией [316,436].

Инфицированность ЦМВ, даже в случаях латентной инфекции, увеличивает частоту акушерских осложнений [355], а у мужчин – частоту мужского бесплодия [170].

В наблюдениях С.Б. Чуелова и соавт. [70] показано, что циррозы печени инфекционной природы у детей составляют 40% всех циррозов печени, а цирроз печени цитомегаловирусной этиологии занимает в структуре инфекционных циррозов 70%. Поражение печени ЦМВ-этиологии может протекать в форме острого цитомегаловирусного гепатита и закончиться выздоровлением с полным восстановлением функционального состояния печени, а также в форме первично-хронического приобретенного цитомегаловирусного гепатита умеренной степени активности и врожденного цитомегаловирусного гепатита с формированием порока

развития (атрезии) желчевыводящих путей, билиарного цирроза печени [61,160,368]. Сочетанная ЦМВ и HCV-инфекции являются риском тяжелого прогрессирующего заболевания печени [394].

Tzavella Konstantina [408] приводит описание тяжелой острой ЦМВ-инфекции у молодого иммунополноценного мужчины с вовлечением легких и печени, и развитием портальной гипертензии.

Ряд авторов обращают внимание на возможность при острой ЦМВ-инфекции у иммуносохранных пациентов тяжелого поражения сосудов в виде тромбозов мозговых синусов, легочной эмболии, кожного некротического васкулита, гипертонической болезни, а также тромбоцитопенической пурпуры [97,245,371,387,437].

У иммунокомпетентных детей описаны ассоциированные с цитомегаловирусной инфекцией эозинофильные гастроэнтериты [400]. При этом серологическим тестированием идентифицированы IgG и IgM, а эндоскопией обнаружены множественные эрозии в стенке желудка. Lin Yi-Hsuan [256] сообщает о случае цитомегаловирусного колита у 70-летнего мужчины, у которого в анамнезе не было воспалительных заболеваний кишечника или нарушений иммунного статуса. Диагноз был поставлен после проведения гистохимического исследования биоптатов слизистой кишки на присутствие ЦМВ-инфекции. Seo T.H. [364] выявил, что общим начальным симптомом цитомегаловирусного колита у 12 иммуносохранных пациентов было кишечное кровотечение. Несмотря на тяжелое течение заболевания прогноз последнего при своевременном лечении был хорошим. Mun J.I. [295] информирует о случае цитомегаловирусной этиологии гемофагоцитарного синдрома (Hemophagocytic syndrome), протекающего с лихорадкой, спленомегалией и желтухой у иммуносохранной 52-летней женщины. Успех этиотропного лечения ганцикловиром подтверждает участие ЦМВ в происхождении данного заболевания. Cho B.S. [133] сообщает о 26 иммунокомпетентных пациентах с цитомегаловирусными гастроэнтеритами, подтвержденными обнаружением вируса в биоптатах кишки.

Исследования этиологии MAS (синдром активации макрофага), клиническими проявлениями которого являются лихорадка, гепатоспленомегалия, цитопения, повышение уровня циркулирующего ферритина и CD25, продемонстрировали высокую частоту присутствия у больных цитомегаловируса и вируса Эпштейна-Барра и более редко – определенные генетические мутации [168].

К. Alranta et al. [88] приводят данные об обнаружении ДНК ЦМВ и ВПГ в межпозвоночных дисках у больных при дегенеративных заболеваниях. ЦМВ и ВЭБ в большом количестве обнаружены у больных с агрессивным периодонтитом [201,377]. В литературе опубликован случай у ранее здоровой женщины с венозной тромбоэмболией при острой инфекции CMV и с присутствием IgM антител к кардиолипину [305].

Уникальные данные получены E. Waubant et al. [424], которые в ретроспективных клинических исследованиях показали меньшую частоту заболеваемости рассеянным склерозом людей, инфицированных цитомегаловирусами. Chandra P. [122] обнаружил связь между вирусными инфекциями, в частности, цитомегаловирусом и гломерулопатией.

Наличие ЦМВ-инфекции может утяжелять течение заболеваний, например, бактериальной пневмонии, и увеличивает частоту летальных исходов (55 % против 20 % в группе контроля,  $P < 0.01$ ) [139].

При отсутствии выраженных иммунологических нарушений острая ЦМВИ переходит в латентную с пожизненным присутствием вируса в организме человека.

Развитие иммуносупрессии ведет к возобновлению репликации ЦМВ, появлению вируса в крови и возможной манифестации заболевания. Так, например, применение кортикостероидов по поводу бронхиальной астмы вызвало у 12-летнего ребенка реактивацию эндогенной латентной ЦМВ-инфекции с развитием билатеральной эпиретинальной мембраны [141].

Клинический диагноз ЦМВ-заболевания требует обязательного лабораторного подтверждения.

Наиболее часто в клинической практике используют определение антител к ЦМВ методом иммуноферментного анализа [44].

Исследование крови пациента на наличие специфических антител класса IgM и/или антител класса IgG недостаточно ни для установления факта активной репликации ЦМВ, ни для подтверждения манифестной формы заболевания. Наличие анти-ЦМВ IgG в крови означает лишь факт встречи с вирусом. Антитела IgG новорожденный получает от матери, и они не служат доказательством заражения ЦМВ [4]. Количественное содержание IgG антител в крови не коррелирует ни с наличием заболевания, ни с активной бессимптомной формой инфекции, ни с риском внутриутробного заражения ребенка [57]. Лишь увеличение в 4 и более раз количества анти-ЦМВ IgG в «парных сыворотках» при обследовании с интервалом в 14–21 суток имеет определенное диагностическое значение.

Отсутствие анти-ЦМВ IgG в сочетании с наличием специфических IgM антител свидетельствует об острой ЦМВИ. Выявление анти-ЦМВ IgM у детей первых недель жизни – важный критерий внутриутробного заражения вирусом, однако серьезным недостатком определения IgM антител служит их частое отсутствие при наличии активного инфекционного процесса и нередкие ложноположительные результаты. О наличии острой ЦМВИ свидетельствуют нейтрализующие IgM антитела, присутствующие в крови не более 60 суток от момента заражения вирусом [239]. Определение индекса avidности анти-ЦМВ IgG, характеризующего скорость и прочность связывания антигена с антителом, имеет определенную диагностическую и прогностическую ценность [261]. Выявление низкого индекса avidности антител (менее 0,2 или менее 30%) подтверждает недавнее (в течение 3 мес.) первичное заражение вирусом [75,385]. Наличие низкоавидных антител у беременной служит маркером высокого риска транспланцитарной передачи возбудителя плоду. В то же время отсутствие низкоавидных антител не исключает полностью недавнюю инфекцию [155,184,413].

Rajasekariah H. [335] продемонстрировал высокую чувствительность и специфичность (100%) обнаружения CMV IgG методом иммуноблота. Обнаружение IgM в той же методике представило чувствительность 75,0%, специфичность 62,5%, положительную прогнозирующую ценность (PPV) – 81,8% и отрицательную прогнозирующую ценность – 52,6%. Исследование avidности IgG в иммуноблоте выявило чувствительность, равную 94,1%, и PPV –100% для образцов с низким содержанием антител, и чувствительность 100% с PPV 97,1% для образцов с высоким содержанием антител.

Вирусологический метод, основанный на выделении ЦМВ из биологических жидкостей на культуре клеток, является специфическим, но трудоемким, длительным, дорогим и малочувствительным методом диагностики ЦМВИ [173,193].

В практическом здравоохранении используют быстрый культуральный метод обнаружения вирусного антигена в биологических материалах путем анализа инфицированных клеток культуры.

Выявление ранних и сверхранних антигенов ЦМВ показывает наличие у больного активного вируса. Например, мониторинг цитомегаловирусной инфекции у реципиентов костного мозга и печени возможен с помощью определения антигена pp65 в крови, анализа предраннего антигена в крови (IE анализ) и анализа на IgM антитела к ЦМВ-инфекции методом энзимсвязанной иммуносорбции [106,444].

Методы выявления антигенов уступают по чувствительности молекулярным методам, основанным на ПЦР, дающим возможность прямого качественного и количественного обнаружения ДНК ЦМВ в биологических жидкостях и тканях в кратчайшие сроки [1,217]. Клиническое значение определения ДНК или антигена ЦМВ в различных биологических жидкостях не одинаково [312,450,451]. Присутствие возбудителя в слюне выступает лишь маркером инфицированности и не свидетельствует о существенной вирусной активности. В то же время S.B. Vorpana et al. [112] предлагают скрининг ДНК слюны новорожденных для ранней диагностики проблем со

слухом. Наличие ДНК или антигена ЦМВ в моче доказывает факт заражения и определенную вирусную активность, что имеет значение, в частности, при обследовании ребенка в первые недели его жизни [249,340]. Наиболее важное диагностическое значение имеет обнаружение ДНК или антигена вируса в цельной крови, свидетельствующее о высокоактивной репликации вируса и его этиологической роли в имеющейся органной патологии [111,196]. Выявление ДНК ЦМВ в крови беременной женщины — основной маркер высокого риска заражения плода и развития врожденной ЦМВИ [79,183].

Факт заражения плода доказывают наличием ДНК ЦМВ в амниотической жидкости или пуповинной крови, а после рождения ребенка подтверждают обнаружением ДНК вируса в любой биологической жидкости в первые 2 недели жизни. Описан метод выявления цитомегаловирусной инфекции путем определения присутствия анти-hsp70 антител в фетальном образце, а также метод определения цитомегаловируса в образцах пуповинной крови в неонатальный период. Метод основан на данных о том, что иммуноглобулины класса М против hsp70 продуцируются в ответ на врожденную цитомегаловирусную инфекцию [429].

Следует отметить, что единого мнения по поводу прерывания беременности при обнаружении асимптоматической инфекции ЦМВ у плода не существует [108].

Манифестную ЦМВИ у детей первых месяцев жизни обосновывают наличием ДНК ЦМВ в крови. У иммуносупрессивных лиц (реципиентов органов, больных ВИЧ-инфекцией) необходимо устанавливать количество ДНК вируса в крови [158]. Достоверно указывает на цитомегаловирусную природу заболевания содержание ДНК ЦМВ в цельной крови, равное 3,0 и более  $\log_{10}$  в  $10^5$  лейкоцитах [115]. Количественное определение ДНК ЦМВ в крови имеет прогностическое значение, позволяет оценивать эффективность терапии [246,280]. Появление и постепенное повышение содержания ДНК ЦМВ в цельной крови существенно опережает развитие

клинической симптоматики. Обнаружение цитомегалоклеток при гистологическом исследовании биопсийных и аутопсийных материалов подтверждает цитомегаловирусную природу органной патологии [177,244].

Важным является определение цитомегаловирусного антигена в лейкоцитах периферической крови реципиентов и доноров в предоперационном периоде трансплантации почек и после операции пересадки, поскольку количество антиген-позитивных клеток у реципиентов после операции может отражать характер цитомегаловирусной инфекции [276,439,450,451].

ПЦР для обнаружения ДНК ЦМВ является незаменимым методом диагностики специфических увеитов, чувствительность которого составляет 91,3%, специфичность – 98,8%, положительная прогностическая ценность – 98,6% и отрицательная прогностическая ценность – 92,4% [388].

По мнению Alves Bonon Sandra Helena et al. [90], серологический метод, особенно в случае затруднений с ПЦР-диагностикой, обладает наибольшей информативностью для мониторинга активной ЦМВ-инфекции у пациентов с трансплантацией гематопозитических стволовых клеток. Т.И. Долгих и соавт. [20,21] отмечают большое диагностическое и прогностическое значение выявления специфических IgA и низкоавидных IgG, а при поражении мозга – исследование ликвора на наличие интратеккальных антител и антигенов или ДНК токсоплазм.

При патоморфологических исследованиях обнаружение антигена ЦМВ проводят иммуногистохимическим и иммуноцитологическим методами с использованием анти-ЦМВ pp65 антител [121,154]. Сывороточные протеиновые биомаркеры у детей с гепатитным синдромом, явившимся следствием конгенитальной инфекции человеческим ЦМВ, идентифицируют с помощью масс-спектрометра SELDI-TOF-MS [446].

Для идентификации выраженности и характера органных поражений при ЦМВ-инфекции применяют многие инструментальные и аппаратные методы, среди которых компьютерная томография, магнитно-резонансная



томография при необходимости исключения аномалий нейрональной миграции, слабовыраженных дефектов формирования извилин и борозд, отдельных случаев нарушений миелинизации [14]. Диагностике цитомегаловирусных ретинитов помогает специальное телеэкранирование сетчатки, обладающее 85% чувствительностью [98].

#### 1.4. Лечение и профилактика цитомегаловирусной инфекции

Для лечения и профилактики ЦМВ-инфекции в контролируемых исследованиях доказана эффективность ганцикловира, валганцикловира, фоскарнет натрия, цидофовира [42,81,93,336,337]. Препараты интерферонового ряда и иммунокорректоры при ЦМВИ практически не эффективны [12].

При активной ЦМВИ, подтверждаемой наличием ДНК ЦМВ в крови, препаратом выбора у беременных является иммуноглобулин человека антицитомегаловирусный (неоцитотект) [207]. Препарат назначают для профилактики вертикального заражения плода, с целью предупреждения манифестации заболевания у новорожденных с активной ЦМВИ или при манифестной форме заболевания с незначительными клиническими проявлениями [16,301]. Сообщается о положительном результате применения при ЦМВ-инфекции гипериммунного иммуноглобулина [290]. После первого курса лечения трансформация активных форм инфекции в латентную происходит у 64,3% пациенток [69]. Дополнительная терапия цитомегаловирусным иммуноглобулином может с успехом использоваться у реципиентов гемопоэтических стволовых клеток [85]. Результаты проведенных исследований О. Корчинской [33] свидетельствуют о высокой эффективности назначения цимевена, лайферона, виферона, аскорбиновой кислоты и витаминов В<sub>1</sub>, В<sub>6</sub> в качестве предгравидарной подготовки, позволяющим существенно снизить частоту акушерских и перинатальных осложнений у пациенток этой группы. Об эффективности интерферонов в лечении внутриутробной цитомегаловирусной инфекции сообщают Е.Г.

Гетия и соавт. [16], проводившие сравнительный анализ клинических проявлений и исходов заболевания при базовом стандартном лечении и при терапии с включением виферона.

Ганцикловир и валганцикловир — препараты выбора для лечения, вторичной профилактики и предупреждения манифестной ЦМВИ [63]. Лечение манифестной ЦМВИ ганцикловиром проводят по схеме: 5 мг/кг внутривенно 2 раза в сутки с интервалом 12 ч на протяжении 14–21 суток у больных ретинитом; 3–4 недели — при поражении легких или пищеварительного тракта; 6 недель и более — при патологии ЦНС. При лечении переднего увеита используются системное и топическое введение ганцикловира, а также интравитральные инъекции и интравитральная имплантация [197]. Валганцикловир применяют внутрь в терапевтической дозе 900 мг 2 раза в сутки для лечения ретинита, пневмонии, эзофагита, энтероколита ЦМВ-этиологии. Длительность приема и эффективность валганцикловира идентичны парентеральной терапии ганцикловиром. Клинические наблюдения демонстрируют большую эффективность, меньшую летальность и побочные явления фоскарнета по сравнению с ганцикловиром при лечении ЦМВ-ретинита у пациентов со СПИДом [197,320]. Критериями эффективности терапии служат нормализация состояния пациента, положительная динамика по результатам инструментальных исследований, исчезновение ДНК ЦМВ из крови.

В процессе лечения инфекции ЦМВ у больных СПИДом необходимо отслеживать появление мутаций резистентности к противовирусным препаратам для своевременной их замены [126,144,227]. Так, например, мутации в UL97 или UL54 ЦМВ могут быть клинически связаны резистентностью к противовирусным препаратам [145]. Генетический ответ на противовирусную терапию зависит от изменений в генах ДНК-полимеразы и протеинкиназы ЦМВ человека [356,389]. От эффективности лечения оппортунистических инфекций во многом зависит течение ВИЧ-инфекции [362]. После лечения манифестной ЦМВИ ВИЧ-инфицированным больным

назначают для профилактики рецидива заболевания поддерживающую терапию, длительность которой должна быть не менее одного месяца. При рецидиве заболевания назначают повторный терапевтический курс.

В настоящее время больным с активной ЦМВИ рекомендуют стратегию «упреждающей» этиотропной терапии для предотвращения манифестации заболевания [162,349]. Критериями для назначения превентивной терапии служат наличие у больных глубокой иммуносупрессии (при ВИЧ-инфекции — количество CD4-лимфоцитов в крови менее 50 клеток в 1 мкл) и определение ДНК ЦМВ в цельной крови в концентрации более  $2,0 \lg_{10}$  ген/мл, или выявление ДНК ЦМВ в плазме. У больных ВИЧ-инфекцией снижению осложнений ЦМВ-инфекции почти в 10 раз и значительному удлинению сроков выживаемости способствует высокоактивная антиретровирусная терапия [351].

Препарат выбора для профилактики манифестной ЦМВИ — валганцикловир, применяемый в дозе 900 мг/сутки [418].

Ганцикловир применяют для лечения новорожденных [206]. В литературе приводятся положительные результаты лечения внутривенным введением, либо пероральным валганцикловиром, либо их комбинацией у новорожденных с первичными цитомегаловирусными энтероколитами [215]. Хороший эффект получен от шестинедельного курса ганцикловира/валганцикловира у ребенка с врожденной ЦМВ-инфекцией, венрикуломегалией и потерей слуха. Лечение проводилось до исчезновения ДНК вируса в крови и в течение последующего года наблюдения неврологическое и моторное развитие данного ребенка не отличалось от здоровых сверстников [195].

У реципиентов органов превентивную терапию проводят в течение нескольких месяцев после трансплантации [204,251,298,336,337,350,383,447]. Пероральное применение ганцикловира на протяжении 90 дней после трансплантации существенно снижает риск развития реактивации ЦМВ-инфекции [77,147,310,403,415,439]. Пролонгированная химиопрофилактика необходима для предотвращения развития цитомегаловирусной болезни и

улучшения выживания аллотрансплантата в группе риска афроамериканцев по пересадке почки [431]. Czer L.S. [146] и Subramanian A.K. [384] полагают, что более эффективным режимом профилактики первичной ЦМВ-инфекции и реактивации ЦМВ-инфекции у реципиентов сердца является комбинация одной дозы противоцитомегаловирусного иммуноглобулина, внутривенного ганцикловира на протяжении 4 недель в сочетании 11-ти месячного курса перорального приема ацикловира [221]. Противоцитомегаловирусный иммуноглобулин незаменим в ранних сроках беременности при диагностировании первичной инфекции [325,435]. Высокая доза ганцикловира/валганцикловира может быть выбором для превентивной терапии после трансплантации у пациентов с желудочно-кишечными расстройствами, по сравнению с фоскарнетом при нетяжелом течении заболевания [238]. Малая токсичность такого режима не ограничивает его использование [182,438]. Отсрочка в начале превентивной терапии может приводить к неудовлетворительным результатам терапии [84,223,361]. В исследовании Vasigaluro A. [100] показана эффективность фоскарнета у той одной трети нуждающихся в этиотропной терапии ЦМВ-инфекции пациентов, у которых имеется устойчивость к ганцикловиру или манифестация побочных эффектов препарата.

Результаты исследования Halfon Philippe et al. [188] показали, что уровень ДНК-емии в  $2,24 \log_{10}$  (174 копий/мл) в день является оптимальной пороговой величиной для разделения пациентов на тех, кому необходимо проводить превентивную терапию, и на тех, кто может без нее обойтись (чувствительность 93%, специфичность – 43%) [229,354]. Применение ганцикловира, назначение дозированной иммуносупрессивной терапии и других средств помогает справиться с тяжелой цитомегаловирусной пневмонией, осложнившей трансплантацию почки [129,143,241,397]. В качестве контроля эффективности проведенной превентивной терапии предлагается исследование ДНК ЦМВ в CD4 + и CD8 + лимфоцитах крови или ткани, а не ДНК крови [174].

Существенное значение имеют препараты патогенетической и симптоматической терапии цитомегаловирусной инфекции. В частности, Abukawa Daiki [78] сообщает о полном выздоровлении иммунокомпетентного трехлетнего мальчика с цитомегаловирусным эозинофильным гастроэнтеритом после трансфузии альбумина, применения фамотидина, оксатомида и кромоглициевой кислоты без проведения специфического противовирусного лечения.

В литературе приводится случай лечения цитомегаловирусного энцефалита моноклональными антителами (rituximab) [240].

Проходит третью фазу испытаний препарат «марибавир», который в отличие от ганцикловира, напрямую ингибирует UL97 киназу, и эффективен в отношении устойчивых к ганцикловиру цитомегаловирусов [327,428]. Доказана в 10 раз превосходящая, по сравнению с ганцикловиrom, противовирусная активность Cyclopropavir (CPV) – аналога guanosine-нуклеозида [172,330].

Получены данные об ингибирующем влиянии на цитомегаловирусную протеинкиназу препарата Jinye Baidu (JB) [426], аналога нуклеозидов – acridone [366]. В эксперименте обосновывается целесообразность иммуномодуляторов, повышающих противовирусный иммунитет [224]. Доказана эффективность иммуномодуляторов фоспренила, гамавита, allitridin [29,250]. Описаны положительные результаты лечения урогенитальных проявлений ЦМВ-инфекции с помощью традиционной китайской медицины [67]. В литературе приводятся данные о достоверном снижении титров специфических противцитомегаловирусных иммуноглобулинов, сохранявшемся через 1 и 3 месяца после окончания лечения панавиром [46].

В эксперименте получены интересные данные о противовирусном действии на ЦМВ противомаларийного препарата артесуната [46].

Важное значение имеют вопросы специфической профилактики ЦМВ-инфекции [431]. Разработка вакцин против цитомегаловирусной инфекции

началась в середине 1970-ых годов с ослабленной живой вирусной вакцины Towne, которая, к сожалению, не обеспечивала должную защиту [107].

Ведутся разработки вакцины на основе альфавирусов. Она представляет собой популяцию вирусоподобных частиц из репликоновых РНК альфавируса, где РНК одного репликона содержит нуклеиновую кислоту, кодирующую белки pp65 и IE1 ЦМВ или их иммуногенные фрагменты, а РНК другого – нуклеиновую кислоту, кодирующую ЦМВ белок gV или его иммуногенный фрагмент. При этом каждая из этих РНК находится в отдельной репликоновой частице альфавируса [135].

Разрабатываются также пептидные и липопептидные вакцины с адьювантами и без таковых [150]. Неплохие результаты получены при клинических испытаниях вакцины на основе гликопротеина В с адьювантом MF59 [171]. В перспективе противцитомегаловирусных вакцин – создание вакцины на основе ДНК, репликоновых и химерных живых вирусов [107]. В частности, replicons-вакцина включает гликопротеин В и Т-клеточный фосфопротеин pp65; ДНК-вакцина – новый адьювант гликопротеина В и pp65. Однако оптимальная композиция для вакцины против цитомегаловирусной инфекции пока не найдена и испытания продолжаются [107,159]. Таким образом, для вакцин против ЦМВ-инфекции в настоящее время апробируются четыре кандидата - gV субъединица с адьювантом MF59, ДНК-вакцина, содержащая gV и pp65, alphavirus replicon-частицы (VRPs), содержащие gV и белок фузии pp65-IE1, и pp65-пептид-вакцина [252]. При этом наилучшим эффектом, выражающимся в стимуляции противцитомегаловирусного клеточного и гуморального иммунитета, обладала вакцина VRP, содержащая gV и pp65-IE1.

## СОБСТВЕННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

### ГЛАВА 2 Пациенты и методы исследования

В течение 2004 – 2015 гг. на базе ГБУЗ «СКИБ» (Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Специализированная клиническая инфекционная больница») г. Краснодара проведены комплексные исследования 127 больных с манифестными формами цитомегаловирусной инфекции.

Отбор пациентов осуществляли по случайному признаку, в основном, по мере поступления на стационарное лечение, учитывая критерии включения, невключения, исключения.

В частности, критерием включения являлся подтвержденный серологическими методами диагноз манифестной формы цитомегаловирусной инфекции.

К критерию невключения были отнесены больные с первичной формой или реактивацией клинически сходных инфекционных заболеваний – других герпесвирусных инфекций, токсоплазмоза, хламидиоза. Следует отметить, что серологические маркеры вируса Эпштейна-Барра (ВЭБ-инфекции) IgG NA были обнаружены у 97,6% обследованных на данные инфекции лиц, IgG к вирусу простого герпеса I-II типов (ВПГ-инфекции) – у 76,9%, противотоксоплазменные IgG – у 41,4%, IgG к *Chlamidia psittaci* – у 10,5% и IgG к *Chlamidia trachomatis* – у 25,0%, IgG к *Chlamidia pneumonia* – ни у одного из обследованных. В то же время отсутствие IgM и высокая авидность выявленных IgG позволяла исключить острое течение (первичное инфицирование, реактивацию) перечисленных инфекций.

Критерием исключения были больные с фоновыми иммунодефицитными заболеваниями и состояниями (ВИЧ-инфекцией, онкологическими заболеваниями, после трансплантации органов, получавшие иммунодепрессанты), а также беременные женщины.

Среди пациентов преобладали мужчины – 88 человек (69,3%). Женщин было 39 человек (30,7%). Средний возраст больных составил  $29,9 \pm 0,8$  лет (женщин –  $30,5 \pm 1,6$  лет, мужчин –  $29,6 \pm 0,9$  лет).

Большинство пациентов были жителями г. Краснодара – 86 (67,7%), остальные проживали в городах и станицах Краснодарского края.

По профессиональной принадлежности больные распределялись следующим образом: служащие – 90 человек (70,9%), рабочие – 11 (8,7%), студенты – 3 (2,4%), неработающие – 22 (17,3%), пенсионеры – 1 (0,8%).

Основная масса больных перенесла среднетяжелую форму цитомегаловирусной инфекции – 124 человека (97,6%), как среди первичноинфицированных вирусом цитомегалии – 101 человек (98,1%), так и среди реактивированной формы инфекции – 23 (95,8%) (Таблица 2.1).

Таблица 2.1

Распределение больных приобретенной острой первичной и реактивированной цитомегаловирусной инфекцией по степени тяжести болезни

Степень тяжести		Тяжелая		Среднетяжелая		Легкая	
		Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Первичная или реактивированная ЦМВ-инфекция	Всего						
	Первичная (n=103)	103	1 0,97	101	98,1	1	0,97
	Реактивированная (n=24)	24	1 4,2	23	95,8	0	0
	Всего (n=127)	127	2 1,6	124	97,6	1	0,8

Диагноз цитомегаловирусной инфекции верифицировали методом иммуноферментного анализа (ИФА), используя сертифицированные наборы реагентов ЗАО «ВЕКТОР-БЕСТ»: ВектоЦМВ-IgM, ВектоЦМВ-IgG, ВектоЦМВ-IgG-авидность, определяя антитела – CMV-IgM, CMV-IgG и



авидность CMV-IgG. Исследования проводились в микробиологической лаборатории ГБУЗ «СКИБ».

В соответствии с прилагаемым к наборам ИФА инструкциям по интерпретации полученных результатов у 103 человек была диагностирована первичная цитомегаловирусная инфекция, клиничко-лабораторные данные при которой сравнивали с 24 больными с реактивацией ЦМВ-инфекции. Первичную форму выставляли на основании выявления CMV-IgM при отрицательных CMV-IgG у 14 пациентов, и на основании выявления CMV-IgM и CMV-IgG с авидностью менее 50% – у 89 больных. Реактивацию цитомегаловирусной инфекции диагностировали у 24 пациентов, основываясь на обнаружении CMV-IgG с авидностью 50% и более при низких показателях CMV-IgM.

Помимо вышеперечисленных методов диагностики, у пациентов с помощью полимеразной цепной реакции с гибридизационно-флуоресцентной детекцией «АмплиСенс®CMV-FL» исследовали кровь для обнаружения ДНК ЦМВ, реже – мочу и слюну (Табл. 2.2). Большинству пациентов с первичной и реактивированной формами ЦМВ-инфекции определяли антитела к предраннему белку цитомегаловируса CMV-IEA-IgM и CMV-IEA-IgG с помощью ИФА и набора реагентов ЗАО «ВЕКТОР-БЕСТ» ВектоЦМВ-IEA-антитела (Табл.2.2). Исследования проводились в микробиологической лаборатории ГБУЗ «СКИБ».

Как следует из таблицы 2.2, частота обнаружения CMV-IEA-IgM составляла в среднем 20,7%, а CMV-IEA-IgG – 9,9%. ДНК цитомегаловируса наиболее часто определялась в крови (66,4%) и слюне (69,9%) больных, реже – в моче (41,2%).

Помимо лабораторных исследований для верификации диагноза, всем пациентам проводили общий анализ периферической крови и мочи, биохимический анализ крови по общепринятым унифицированным методикам [41].

Таблица 2.2

Маркеры цитомегаловирусной инфекции и частота их регистрации у обследованных пациентов приобретенной манифестной цитомегаловирусной инфекцией

	Число обследованных больных из данной группы /число больных с положительными CMV-IEA-IgM/ % больных с положительными CMV-IEA-IgM	Число обследованных больных из данной группы /число больных с положительными CMV-IEA-IgG/ % больных с положительными CMV-IEA-IgG	Число обследованных больных из данной группы /число больных с положительными ДНК ЦМВ крови/ % больных с положительной ДНК ЦМВ крови	Число обследованных больных из данной группы /число больных с положительными ДНК ЦМВ мочи/ % больных с положительной ДНК ЦМВ мочи	Число обследованных больных из данной группы /число больных с положительными ДНК ЦМВ слюны/ % больных с положительной ДНК ЦМВ слюны
Первичная инфекция n=103	89/19 (21,3)	88/9 (10,2)	98/73 (74,5)	41/16 (39,0)	20/14 (70,0)
Реактивация n=24	22/4 (18,2)	23/2 (8,7)	21/6 (28,6)	10/5 (50,0)	3/2 (70,0)
Всего	111/23 (20,7)	111/11(9,9)	119/79 (66,4)	51/21 (41,2)	23/16 (69,9)

Биохимические исследования у больных осуществляли на анализаторах. В частности, на биохимическом анализаторе «Cormey Iivia» (Италия) кинетическим методом в сыворотке крови определяли концентрацию глюкозы, мочевины, креатинина, а у части больных – билирубин и аминотрансферазы (АлАТ и АсАТ) [41]. Исследования проводились в клинической лаборатории ГБУЗ «СКИБ» г. Краснодара.

#### Исследование иммунного статуса

Состояние клеточного звена иммунной системы оценивали на основании результатов определения в крови относительного и абсолютного содержания лимфоцитов и их популяций в иммунофлюоресцентном тесте «Статус» с помощью сертифицированного набора моноклональных и поликлональных антител (ООО «Сорбент», г. Подольск Московской области) [41]. Гуморальное звено иммунитета оценивали по содержанию в крови основных классов иммуноглобулинов (G, M, A) по методу G. Manchini (1965) [41]. Циркулирующие иммунные комплексы выявляли в сыворотке крови методом иммунопреципитации в ПЭГ согласно рекомендациям Ю.А. Гриневича [41]. Оценку фагоцитоза проводили по методу Б.В. Пинегина, А.А. Ярилина [41], основанному на определении поглотительной активности фагоцитов периферической крови. Функциональную активность нейтрофилов оценивали в НСТ-тесте согласно методическим рекомендациям Л.В. Ковальчук и А.Н. Чередыева. Учитывали спонтанный и стимулированный фагоцитоз с последующим расчетом коэффициента стимуляции [41].

Все клинические и лабораторные показатели регистрировали в созданной электронной базе данных, которые обрабатывали методами вариационной статистики с оценкой достоверности различий сравниваемых показателей при помощи критерия Стьюдента [25].

При наличии альтернативной вариации измерение связи между двумя признаками вычисляли с помощью коэффициента ассоциации Q,

устанавливающего наличие взаимосвязи двух признаков при  $Q$  от 0,5 до 1,0 или от  $-0,5$  до  $-1,0$  [25].

Статистическую обработку материала проводили на компьютере IBM PC AT по стандартной методике с использованием программы Microsoft Excel [25].

Из инструментальных методов исследования использовали ультразвуковое сканирование печени и почек, рентгенографию органов грудной клетки.

## ГЛАВА 3 Клинико-лабораторная характеристика цитомегаловирусной инфекцией у взрослых неиммунокомпromетированных больных

### 3.1 Клинико-лабораторные признаки первичной острой цитомегаловирусной инфекции у обследованных пациентов.

Выполняя одну из поставленных задач исследования, мы проанализировали клиническую картину заболевания у 103 больных с верифицированной первичной острой формой цитомегаловирусной инфекции.

Больные госпитализировались в стационар на 3 – 94 день болезни (в среднем на  $16,8 \pm 1,3$  день), средний койко-день составил  $15,9 \pm 0,6$  дня.

Врачи амбулаторно-поликлинического звена выставили диагноз цитомегаловирусной инфекции на догоспитальном этапе только 20 (19,4%) госпитализированным больным. Наиболее часто в направительном диагнозе указывали лихорадку неясного генеза – 42 (40,8%), острую респираторную инфекцию – 14 (13,6%) и инфекционный мононуклеоз – 9 (8,7%), реже пневмонию – 9 (8,7%), острый вирусный гепатит – 2 (1,9%), а также корь, краснуху, бактериальную кишечную инфекцию, менингит, энцефалит, острый бронхит, острый лимфаденит, сепсис и тонзиллит – по 1 (0,97%).

Большинство госпитализированных больных (74 – 71,8%) имели сопутствующие заболевания: патологию пищеварительной системы – 35 (34,0%), мочевыделительной системы – 7 (6,8%), ЛОР-органов и дыхательных путей – 21 (20,4%), нервной системы – 8 (7,8%), эндокринной системы – 7 (6,8%), опорно-двигательной системы – 6 (9,6%); кожные и венерические болезни – 9 (8,7%), болезни сердца и сосудов – 5 (5,8%), гинекологические заболевания – 8 (7,8%), прочие – 18 (17,5%).

Наиболее часто первичная цитомегаловирусная инфекция начиналась остро с повышения температуры в первый день заболевания до фебрильных значений – 72 (69,9%). Затем у 53 (56,3%) больных температура снижалась и сохранялась на субфебрильных показателях. У 25 (24,3%) пациентов

субфебрилитет наблюдали на протяжении всей болезни, а в 5 (4,9%) случаях заболевание начиналось с субфебрилитета, после которого температура повышалась до фебрильных показателей. Только у одного (1,0%) госпитализированного больного цитомегаловирусная инфекция протекала на фоне нормальной температуры тела. Продолжительность фебрильной лихорадки составляла в среднем  $15,3 \pm 0,8$  дней, субфебрилитета –  $13,0 \pm 1,2$  дней, общая продолжительной температурной реакции –  $22,9 \pm 0,9$  дней.

Большинство больных отмечали общую слабость – 101 (98,1%), несколько реже головную боль – 36 (35,0%), ломоту в теле – 32 (31,1%), озноб – 25 (24,3%), потливость – 26 (25,2%), снижение аппетита – 13 (12,6%), мышечные и суставные боли – 10 (9,7%), головокружение – 5 (4,9%), сухость во рту – 3 (2,9%) и нарушение сна – 2 (1,9%).

Лимфатические узлы пальпировались у 27 (26,2%) пациентов, наиболее часто в области шеи – 25 (24,3%), реже – подмышечные – 4 (3,9%) и паховые – 3 (2,9%). В 6 (5,8%) случаях отмечалась полилимфаденопатия. По консистенции лимфатические узлы были мягко-эластичными, как правило, безболезненны, не спаяны с окружающими тканями, а их размеры не превышали 1,0 см.

Появление сыпи на фоне повышения температуры отмечали у 11 (10,7%) больных, при этом в 3 (2,9%) случаях сыпь была пятнисто-папулезной, а в остальных мелкоточечной, мелкопятнистой, петехиальной. Сыпь сохранялась 2 – 6 дней и исчезала бесследно.

Признаки поражения пищеварительной системы выявляли у 87 (84,5%) пациентов. Больные предъявляли жалобы на тошноту – 9 (8,7%), жидкий стул – 6 (5,8%), дискомфорт и боли в животе различной локализации – по 7 (6,8%), боли и тяжесть в правом подреберье – 5 (4,9%), в отдельных случаях рвоту – 3 (2,9%). При физикальном обследовании гепатомегалию обнаруживали в 81 (78,6%) случае, спленомегалию – в 56 (54,4%).

Признаки поражения дыхательных путей наблюдали у 63 (61,2%) больных. Отмечались проявления синдрома назофарингита в виде гиперемии

и зернистости слизистой ротоглотки (у 39 – 37,9% пациентов), першения и болей в горле (у 21 – 20,4%), насморка (у 10 – 9,7%), синдрома тонзиллита (у 6 – 5,8%); синдрома трахеобронхита в виде сухого кашля (у 29 – 28,2%) и кашля с отделением мокроты (у 10 – 9,7%), а при аускультации отмечалось ослабленное дыхание (у 14 – 13,6%), жесткое дыхание (у 12 – 11,7%), сухие хрипы (у 4 – 3,9%). По совокупности клинических признаков и результатов рентгенографического исследования у 10 (9,7%) пациентов диагностировали острую очаговую пневмонию.

Крайне редко у обследованных нами пациентов встречались клинические признаки других органических поражений: приглушенность тонов сердца – 3 (2,9%), учащенное мочеиспускание – 2 (1,9%), менингеальные знаки (в СМЖ отклонения не выявлены, менингизм) – 1(1,0%), венозное полнокровие сетчатки – 1(1,0%), желтушность склер – 1(1,0%).

В общем анализе крови в первую декаду заболевания наблюдали умеренный палочкоядерный сдвиг, относительный лимфоцитоз и моноцитоз, появление плазматических и мононуклеароподобных клеток (Табл.3.1.1). В частности, мононуклеароподобные клетки были обнаружены у 36 (35,0%) пациентов. Максимальные показатели лимфоцитоза регистрировали во второй и третьей декаде заболевания ( $p \leq 0,05$  по сравнению с первой декадой), но даже и в более поздние сроки болезни лимфоцитоз сохранялся. Мононуклеары и плазматические клетки присутствовали в крови больных первичной ЦМВ-инфекцией в первые сорок дней заболевания, позднее они определялись в небольшом количестве только у 10,5% обследованных (Табл.3.1.1). В третью и четвертую декаду заболевания отмечалась тенденция к повышению скорости оседания эритроцитов до умеренных значений (Табл.3.1.1).

Таблица 3.1.1

Показатели общего анализа крови у больных первичной цитомегаловирусной инфекцией в динамике заболевания

Дни болезни n–число исследований	1 – 10 день болезни n=41	11 – 20 день болезни n=93	21 – 30 день болезни n=68	31 – 40 день болезни n=36	41 и более день болезни n=19
Показатель крови M±m					
Гемоглобин г/л	138,8±2,4	136,0±1,5	133,9±2,5	136,4±2,4	139,8±2,7
Эритроциты x 10 <sup>12</sup> /л	4,7±0,1	4,7±0,1	5,2±0,6	5,8±1,2	4,7±0,1
Лейкоциты x 10 <sup>9</sup> /л	7,4±0,3	9,5±0,4*	7,9±0,3	6,7±0,3	7,5±0,5
Палочкоядерные %	7,4±1,0	5,0±0,5*	4,1±0,7*	3,6±0,5	4,6±0,9*
Сегментоядерные %	39,4±1,9	33,5±1,4*	35,0±1,5	38,7±2,4	41,4±1,7
Лимфоциты %	42,7±1,8	49,0±1,2*	50,0±1,7*	46,5±2,1	46,7±2,0
Моноциты %	7,9±0,6	7,0±0,4	6,5±0,4	6,6±0,6	5,7±0,7*
Базофилы %	1,3±0,3	1,2±0,1	1,1±0,1	1,0±0,0	1,0±0,0
Эозинофилы %	2,8±0,4	2,4±0,2	3,3±0,3	3,9±0,5	2,6±0,4
Мононуклеароподобные клетки %	7,9±1,6	12,2±2,0	9,8±3,4	10,0±1,7	4,0±0,0*
Тромбоциты x 10 <sup>9</sup> /л	162,2±12,0	191,7±19,2	279,7±22,8*	243,3±7,2	–
СОЭ мм/час	16,0±1,9	18,7±1,5	22,4±2,7	22,4±2,7	15,5±2,7

\*– достоверность различия ( $p \leq 0,05$ ) показателя с аналогичным показателем первой декады;



Ультразвуковое исследование (УЗИ) брюшной полости было проведено 90 (87,4%) пациентам. По результатам УЗИ отсутствие каких-либо признаков патологии было установлено только у 3 (3,3%) пациентов. Спленомегалия была выявлена в 75 (83,3%) случаях, гепатомегалия – в 69 (76,7%). Признаки диффузных изменений в печени были обнаружены у 32 (35,6%) больных, диффузных изменений в поджелудочной железе – у 33 (36,7%); жирового гепатоза – у 19 (21,1%), холецистита – у 4 (4,4%), дискинезии желчевыводящих путей – у 4 (4,4%).

Следует отметить, что у ряда пациентов с первичной ЦМВ-инфекцией были анамнестически установлены фоновые хронические заболевания желудочно-кишечного тракта: хронический панкреатит – у 8 (7,8%) больных, жировой гепатоз – у 8 (7,8%), хронический гастрит – у 7 (6,8%), язвенная болезнь – у 6 (5,8%), синдром избыточного бактериального роста в кишечнике – у 4 (3,9%), хронический гастродуоденит – у 4 (3,9%), хронический вирусный гепатит С – у 4 (3,9%), хронический вирусный гепатит В – у 2 (1,9%), кандидоз полости рта – у 2 (1,9%), желчекаменная болезнь, хронический вирусный гепатит G, гастро-эзофагально-рефлюксная болезнь и афтозный стоматит – по 1 (1,0%) больному.

Нарушения пигментного обмена в виде повышения уровня общего билирубина наблюдали максимально часто (у 36,4% обследованных больных) в первую декаду заболевания (Табл. 3.1.2). В последующие вторую, третью и четвертую декады болезни, как уровень, так и частота диагностированных случаев повышения общего билирубина достоверно снижались (Табл. 3.1.2). При этом средний уровень отклоненного от нормы показателя общего билирубина составляли  $26,6 \pm 1,4$  мкмоль/л.

Прямой билирубин в первые 10 дней болезни был повышен у 95,0% пациентов с первичной ЦМВ-инфекцией (Табл. 3.1.2). Средние показатели отклоненного от нормы повышенного прямого билирубина составляли  $6,7 \pm 0,3$  мкмоль/л. Во вторую, третью, четвертую и пятую декады болезни наблюдалось достоверное сокращение числа пациентов с повышенным

Таблица 3.1.2

Некоторые биохимические показатели крови у больных первичной ЦМВ-инфекцией в динамике заболевания

Дни болезни n-число исследований	1 – 10 день болезни n=37		11 – 20 день болезни n=75		21 – 30 день болезни n=63		31 – 40 день болезни n=38		41 и более день болезни n=22	
	M±m	%	M±m	%	M±m	%	M±m	%	M±m	%
Билирубин общий мкмоль/л	20,5±2,3	36,4	14,8±1,0*	10,2*	16,2±0,9	15,6*	15,6±1,3*	7,7*	20,3±2,9	20,0
Билирубин прямой мкмоль/л	7,5±0,9	95,0	5,7±0,5	80,9*	6,2±0,4	96,8	5,1±0,5*	85,7*	5,4±0,7*	70,0*
АЛТ Ед/л	121,0±13,8	81,1	154,8±17,7	83,8	147,9±15,8	95,2*	106,0±12,9	89,5	67,0±9,5*	68,2
АСТ Ед/л	83,4±7,2	86,5	106,5±15,4	77,3	96,3±10,7	81,0	60,6±5,6*	71,1	42,9±4,9*	54,5*
ЛДГ Ед/л	703,9±40,9	84,8	714,7±37,2	89,2	554,7±26,5*	67,3	445,3±19,9*	43,5*	417,9±79,4*	18,2*
ГГТП Ед/л	130,2±38,5	66,7	139,3±37,9	66,7	153,2±27,0	77,8	91,4±18,2	57,1	71,5±17,4	62,5
ЩФ Ед/л	161,7±79,0	66,7	140,3±14,7	53,8	137,0±14,3	60,0	110,3±17,1	28,6*	81,9±12,1	0*
Общий белок г/л	71,8±4,3	33,3	67,0±1,7	23,5	72,1±1,3	0*	75,0±3,5	0*	72,9±2,0	0*
Альбумин г/л	36,8±2,2	50,0	35,5±1,8	30,8	38,0±1,6	28,6	36,7±3,4	33,3	41,7±2,4	0*
Креатинкиназа Ед/л	268,3±76,3	36,7	116,2±17,7	8,5*	106,8±13,1*	8,7*	91,2±31,5*	11,1*	128,8±56,1	25,0*
Альфа-амилаза мочи Ед/л	368,0±76,6	44,4	348,0±51,7	24,0	318,7±57,2	30,0	188,3±4,4*	0*	–	–
Мочевина ммоль/л	3,8±0,2	0	4,7±0,3*	8,82*	4,2±0,4	0	3,8±0,7	0	4,9±0,4*	0
Креатинин мкмоль/л	82,5±4,2	0	96,3±11,4	11,4*	86,6±5,5	7,7*	83,8±7,2	0	95,7±7,9	22,2*
Глюкоза крови ммоль/л	5,7±0,2	54,6	5,9±0,2	51,4	5,8±0,3	52,9	6,2±1,4	66,7	5,7±0,2	60,0
СРБ мг/л	17,4±2,8	80,0	25,5±4,3	73,1	10,7±2,6	50,0*	18,3±8,5	57,1*	–	–

\*– достоверность различия ( $p \leq 0,05$ ,  $Q > 0,5$ ) показателя с аналогичным показателем первой декады;

% – процентотклоненных от нормы показателей

Таблица 3.1.3

Некоторые биохимические показатели крови у больных первичной ЦМВ-инфекцией с фоновыми заболеваниями печени и без таковых

Группы пациентов	У больных с фоновыми заболеваниями		У больных без фоновых заболеваний		p	Q
	n=32		n=203			
Показатели	M±m	%	M±m	%		
Билирубин общий мкмоль/л	17,2±1,4	20,0	16,6±0,8	14,2	>0,05	0,2
Билирубин прямой мкмоль/л	5,5±0,5	73,7	6,1±0,3	86,4	>0,05	0,4
АЛТ Ед/л	89,6±9,8	90,6	138,0±8,9	85,1	<0,05	0,3
АСТ Ед/л	63,6±5,7	84,4	90,4±6,9	74,4	<0,05	0,3
ЛДГ Ед/л	665,8±37,1	83,3	608,7±20,3	67,5	>0,05	0,4
ГГТП Ед/л	88,4±22,1	50,0	130,8±14,6	65,1	>0,05	0,3
ЩФ Ед/л	87,5±7,1	0	128,5±9,8	45,9	<0,05	1,0
Общий белок г/л	70,4±3,7	25,0	70,1±1,2	14,3	>0,05	0,3
Альбумин г/л	36,3±1,6	20,0	37,1±1,1	33,3	>0,05	0,3
Креатинкиназа Ед/л	113,9±25,0	12,5	159,6±26,0	17,5	>0,05	0,2
Альфа-амилаза мочи Ед/л	242,3±30,6	14,3	352,2±37,4	39,0	<0,05	0,6
Глюкоза крови ммоль/л	6,3±0,3	41,7	5,8±0,1	51,4	>0,05	0,2
СРБ мг/л	11,8±4,3	60,0	19,4±2,5	61,4	>0,05	0,03

p – достоверность различия (интеграл вероятности) абсолютных показателей;

Q – достоверность различия (коэффициент ассоциации) частоты показателей

% - процент отклоненных от нормы показателей

прямым билирубином, а также тенденция к снижению его среднего уровня (Табл. 3.1.2).

Следует отметить, что повышение общего (20,0% против 14,2%,  $Q=0,2$ ) и прямого (73,7% против 86,4%,  $Q=0,4$ ) билирубина одинаково часто встречалось у больных с фоновыми заболеваниями печени (хроническими вирусными гепатитами В, С, G, жировым гепатозом) и у пациентов без преморбидной патологии печени (Табл. 3.1.3). Не наблюдалось достоверных различий и в уровне общего билирубина ( $17,2\pm 1,4$  мкмоль/л против  $16,6\pm 0,8$  мкмоль/л,  $p>0,05$ ) и связанного билирубина ( $5,5\pm 0,5$  мкмоль/л против  $6,1\pm 0,3$  мкмоль/л,  $p>0,05$ ) у больных с сопутствующими хроническими заболеваниями печени и без таковых (Табл. 3.1.3).

Повышение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспартатаминотрансферазы (АСТ) отмечалось у большинства обследованных больных во все сроки болезни. Так, в первую декаду заболевания среднее повышение активности АЛТ составляло  $121,0\pm 13,8$  Ед/л ( $41,0\div 345,0$  Ед/л) в 81,1% результатах исследования, АСТ –  $83,4\pm 7,2$  Ед/л ( $42,0\div 162,0$  Ед/л) в 86,5% результатах исследования; во вторую декаду, соответственно,  $154,8\pm 17,7$  ( $46,0\div 765,0$  Ед/л) в 83,8% и  $106,5\pm 15,4$  Ед/л ( $44,0\div 982,0$  Ед/л) в 77,3%; в третью декаду –  $147,9\pm 15,8$  Ед/л ( $42,0\div 611,0$  Ед/л) в 95,2% и  $96,3\pm 10,7$  Ед/л ( $41,0\div 413,0$  Ед/л) в 81,0%; в четвертую декаду –  $106,0\pm 12,9$  Ед/л ( $49,0\div 415,0$  Ед/л) в 89,5% и  $60,6\pm 5,6$  Ед/л ( $41,0\div 170,0$  Ед/л) в 71,1%; в пятую декаду –  $67,0\pm 9,5$  Ед/л ( $45,0\div 415,0$  Ед/л) в 68,2% и  $42,9\pm 4,9$  Ед/л ( $42,0\div 107,0$  Ед/л) в 54,5% результатах исследования.

Следует отметить, что повышенные показатели АЛТ и АСТ с одинаковой частотой регистрировали у больных с фоновыми заболеваниями печени и без таковых ( $Q=0,3$  в обоих случаях). В то же время уровень активности АЛТ ( $89,6\pm 9,8$  Ед/л против  $138,0\pm 8,9$  Ед/л,  $p>0,05$ ) и АСТ ( $63,6\pm 5,7$  Ед/л против  $90,4\pm 6,9$  Ед/л,  $p>0,05$ ) у больных с фоновыми хроническими заболеваниями печени был достоверно ниже по сравнению с остальными пациентами (Табл.3.1.3).

Помимо аминотрансфераз у больных первичной ЦМВ-инфекцией с первой по третью декады регистрировали повышение активности лактатдегидрогеназы (Табл.3.1.2). Максимальные значения данного фермента у большинства числа больных (89,2%) отмечались во вторую декаду заболевания (714,7±37,2 Ед/л). С третьей декады болезни активность фермента начинала снижаться, и к четвертой – нормализовывалась (Табл.3.1.2). Показатели ЛДГ не различались у больных с фоновыми заболеваниями печени и без таковых (Табл.3.1.3).

Несколько реже, чем АЛТ, АСТ и ЛДГ, наблюдали увеличение показателей  $\gamma$ -глутаминтранспептидазы (ГГТП), щелочной фосфатазы (ЩФ) и креатинфосфокиназы (КФК) (Табл.3.1.3).

Так, повышение ГГТП регистрировали у 57,15 (77,8%) больных во все сроки заболевания с максимальными значениями показателя в первую – третью декады (Табл.3.1.2) вне зависимости от наличия фоновых заболеваний печени (Табл. 3.1.3).

Активность щелочной фосфатазы (ЩФ) была повышенной в первые три декады заболевания у 2/3 пациентов с полной нормализацией показателя у всех обследованных больных в пятой декаде болезни и более поздние сроки (Табл. 3.1.2). При этом у пациентов с преморбидной патологией печени, в отличие от остальных, повышения активности данного фермента не отмечалось (Табл.3.1.3).

Креатинфосфокиназа (КФК) повышалась у 36,7% больных до умеренных значений (268,3±76,3 Ед/л) преимущественно в первую декаду заболевания (Табл. 3.1.3). Затем показатель у большинства пациентов нормализовывался, оставаясь повышенным к периоду реконвалесценции у 25% обследованных.

Средние значения показателя белкового обмена – общего белка не имели отклонений от нормы во все сроки заболевания. Однако в первую декаду заболевания уровень общего белка был снижен у 33,3% обследованных, а во вторую – у 23,5% (Табл.3.1.2). В последующие сроки

болезни отклонений от нормы общего белка не регистрировали. Снижение альбумина наблюдали чаще, чем общего белка. Несмотря на относительно нормальные средние значения данного показателя, у 50% обследованных больных в первую декаду, у 30,8% – во вторую, у 28,6% – в третью и у 33,3% – в четвертую обнаруживали снижение уровня альбумина (Табл.3.1.2). При этом достоверных различий в величине и частоте регистрации отклоненных от нормы показателей альбумина у больных первичной ЦМВ-инфекцией с фоновыми заболеваниями печени и без таковых не наблюдали (Табл.3.1.3).

В 44,4% случаев у больных первичной острой ЦМВ-инфекцией в первую декаду заболевания отмечались биохимические признаки нарушения функции поджелудочной железы в виде повышения активности фермента альфа-амилазы мочи при его среднем показателе активности  $368,0 \pm 76,6$  Ед/л (Табл.3.1.2). В последующие сроки заболевания средний уровень активности фермента не отличался от нормы, а частота регистрируемых повышенных показателей снижалась (Табл.3.1.2). Примечательно, что у больных без фоновых заболеваний печени достоверно чаще наблюдали повышенную активность альфа-амилазы мочи с достоверно более высокими средними ее показателями (Табл.3.1.3).

Следует добавить, что помимо ускорения СОЭ, у части больных выявляли и другие показатели острой фазы воспаления. В частности, повышение значений С-реактивного белка обнаруживали у 80% обследованных в первую декаду первичной ЦМВ-инфекции, у 73,1% – во вторую, у 50,0% – в третью, у 57,1% – в четвертую декады. (Табл.3.1.2).

Электрокардиографию (ЭКГ) выполнили 99 (96,1%) пациентам. Изменения на электрокардиограммах были найдены у 71 (71,7%) из обследованных: умеренные диффузные изменения миокарда – в 67 (67,7%) случаях, различные нарушения проводимости и ритма – в 17 (17,2%), признаки гипоксии миокарда – в 6 (6,1%).

Таблица 3.1.4

## Показатели общего анализа мочи у больных первичной ЦМВ-инфекцией в динамике заболевания

Дни болезни n-число исследований	1 – 10 день болезни n=31		11 – 20 день болезни n=59		21 – 30 день болезни n=53		31 – 40 день болезни n=28		41 и более день болезни n=13	
	M±m	%	M±m	%	M±m	%	M±m	%	M±m	%
Удельный вес г/мл	1017,3±1,3	0	1018,9±0,5	0	1019,9±0,9	0	1017,6±1,3	0	1019,9±2,1	0
Белок г/л	0,14±0,05	35,5	0,13±0,03	25,4	0,04±0,01*	20,8	0,07±0,03	25,0	0,08±0,03	30,8
Лейкоциты (число в поле зрения)	4,0±0,05	19,4	4,4±0,6	14,9	5,3±0,8	17,0	10,3±6,0	17,9	15,1±10,6	15,4
Эритроциты (число в поле зрения)	2,6±0,4	38,7	9,5±5,2	11,9	2,6±0,3	32,1	3,0±0,4	35,7	2,8±0,8	38,5
Эпителий (число в поле зрения)	3,5±0,7	3,2	7,1±2,8	5,1	6,3±1,4	7,5	11,5±6,2	7,1	18,1±11,8	15,4*
Бактерии (число в поле зрения)	1,7±0,3	29,0	1,6±0,2	27,1	1,6±0,2	20,8	1,6±0,2	25,0	1,0±0,0*	30,8
Грибы (число в поле зрения)	1,5±1,5	6,5	–	0*	–	0*	–	0*	–	0*
Ацетон (число в поле зрения)	1,3±0,8	6,5	0,8±0,2	5,1	–	0*	–	0*	–	0*

\*– достоверность различия ( $p \leq 0,05$ ,  $Q > 0,5$ ) показателя с аналогичным показателем первой декады

% – процент отклоненных от нормы показателей

В то же время следует заметить, что у большинства больных при повторном исследовании существенной динамики ЭКГ в течение болезни не наблюдалось, что указывает в большей степени на фоновые изменения электрокардиограмм.

Сонография почек, проведенная 50 (48,5%) пациентам с первичной цитомегаловирусной инфекцией, обнаружила отклонения от нормы только у 6 (12,0%) больных. В большинстве случаев у обследованных наблюдались признаки фоновых хронических заболеваний – хронический пиелонефрит – 3 (6,0%), кистозные изменения – 2 (4,0%) и увеличение почки – 1 (2,0%).

В общем анализе мочи наиболее частыми отклонениями от нормы были эритроцитурия (34,2%), протеинурия (26,1%), бактериурия (25,5%) и лейкоцитурия (15,8%). Реже выявляли повышенное количество эпителия (6,5%), наличие ацетона (3,3%) и грибов (1,6%).

В динамике течения первичной острой ЦМВ-инфекции процент больных с лейкоцитурией, протеинурией, эритроцитурией и бактериурией практически не изменялся, с эпителиурией – нарастал, а с наличием грибов и ацетона в моче – сокращался по мере увеличения сроков наблюдения (Табл. 3.1.4).

При биохимическом исследовании повышения уровня мочевины не отмечалось (Табл.3.1.2). В 11,4% случаев во вторую декаду заболевания и в 7,7% – в третью декаду наблюдалось повышение уровня креатинина при нормальных его средних показателях во все периоды болезни.

При исследовании иммунного статуса у больных первичной ЦМВ-инфекцией выявлены разнообразные изменения в иммунограммах (Табл. 3.1.5). Наиболее часто встречались относительный лимфоцитоз, увеличение числа CD3+, CD8+лимфоцитов и уровня С-4 компонента комплемента, снижение числа CD19+, соотношения CD4+/CD8+, индекса переваривания фагоцитов. Почти у половины обследованных больных с первичной ЦМВ-инфекцией обнаруживали уменьшение CD4+ и содержание С-3 компонента



Таблица 3.1.5

## Показатели иммунного статуса у больных первичной ЦМВ-инфекцией

Показатель иммунограммы	min÷max n=19	M±m n=19	норма	% отклоненных от нормы показателей		
				всего	больше нормы	меньше нормы
Лейкоциты $\times 10^9/\text{л}$	4,2÷12,2	7,6±0,5	4,0-9,0	21,1	21,1	0
Лимфоциты (%)	12,0÷64,0	46,7±2,7	19,0-45,0	78,9	73,6	5,3
CD3+ (%)	38,0÷91,3	75,6±3,0	40,0-67,0	89,5	84,2	5,3
CD4+ (%)	15,2÷52,0	27,1±2,8	23,0-48,0	63,2	5,3	57,9
CD8+ (%)	12,7÷68,8	46,3±4,0	12,0-25,0	88,9	88,9	0
CD16+ (%)	2,1÷44	15,9±2,6	9,0-15,0	55,6	27,8	27,8
CD19+ (%)	1,1÷68,3	12,5±4,5	11,0-25,0	94,4	16,6	77,8
CD4+/CD8+	0,2÷1,5	0,7±0,1	1,0-2,4	63,2	0	63,2
IgA мг/дл	121,0÷379,0	186,0±22,4	70-400	10,5	0	63,2
IgM мг/дл	148,0÷3161,0	883,8±245,8	40-230	68,4	68,4	0
IgG мг/дл	928,0÷1718,0	1011,4±113,4	700-1600	10,5	5,25	5,25
Фагоцитарное число	2,3÷8,6	4,8±0,4	2,2-4,3	38,9	38,9	0
Фагоцитарный индекс %	1,0÷3,8	2,0±0,2	1,4-2,5	44,4	22,2	22,2
% фагоцитоза	30,0÷60,0	44,9±2,6	50,0-70,0	56,3	0	56,3
% переваривания	53,0÷92,1	73,7±2,5	60,0-86,0	22,2	5,6	16,6
Индекс переваривания %	0,7÷3,1	1,5±0,2	1,3-2,0	88,9	22,2	66,7
C-3 компонент комплемента мг/дл	71,0÷255,0	128,3±14,8	90-180	46,7	13,3	33,4
C-4 компонент комплемента мг/дл	33,0÷343,0	71,5±19,6	10-40	93,3	93,3	0

Таблица 3.1.6

## Показатели иммунного статуса у больных первичной ЦМВ-инфекцией в динамике болезни

Показатель иммунограммы	11-20 дни болезни n=9		21-30 дни болезни n=6		31 и более дни болезни n=4	
	M±m	% отклоненных от нормы показателей	M±m	% отклоненных от нормы показателей	M±m	% отклоненных от нормы показателей
Лейкоциты x10 <sup>9</sup> /л	7,7±0,9	22,2	8,2±0,8	33,3	6,7±0,7	0*
Лимфоциты (%)	44,8±4,9	66,7	47,3±3,6	83,3	50,0±5,3	75,0
CD3+ (%)	75,6±3,9	77,8	75,5±7,8	100,0*	75,9±3,5	100,0*
CD4+ (%)	23,6±3,8	66,7	28,7±5,1	50,0	32,8±7,2	75,0
CD8+ (%)	45,6±6,8	77,8	48,4±7,3	100,0*	45,2±6,1	100,0*
CD16+ (%)	15,6±3,6	55,6	17,1±5,6	50,0	14,7±5,5	66,7
CD19+ (%)	18,4±8,4	100,0	7,0±3,5	83,3*	6,1±1,8	100,0
CD4+/CD8+	0,7±0,1	66,7	0,7±0,2	83,3	0,8±0,2	50,0
IgA мг/дл	223,4±27,5	11,1	220,6±17,3	16,7	213,3±13,3	0*
IgM мг/дл	1050,1±385,3	77,8	978,8±420,3	83,3	1164,7±998,2	33,3*
IgG мг/дл	1087,0±42,7	11,1	1209,8±106,3	0*	1482,0±156,1*	0*
Фагоцитарное число	5,5±0,7	55,6	4,0±0,2	16,7*	4,0±1,1	33,3
Фагоцитарный индекс %	2,2±0,4	77,8	1,6±0,1	0*	2,3±0,7	33,3*
% фагоцитоза	42,7±4,2	100,0	41,5±3,2	83,3*	56,7±3,3	0*
% переваривания	78,2±2,9	11,1	65,8±3,1*	16,7	76,2±8,0	33,3*
Индекс переваривания %	1,6±0,3	88,9	1,1±0,1	100,0*	1,7±0,4	33,3*
С-3 компонент комплемента мг/дл	134,1±18,8	25,0	99,8±16,0	60,0*	176,0±79,0	0*
С-4 компонент комплемента мг/дл	89,4±36,4	100,0	53,0±6,1	80,0*	46,1±0,1	100

\*- достоверность различия показателя ( $p < 0,05$ ,  $Q \geq 0,5$ ) по сравнению с аналогичным показателем на 11-20 дни болезни

комплемента, снижение процента фагоцитоза при увеличении фагоцитарного числа (Табл.3.1.5).

Остальные показатели иммунограмм изменялись разнонаправленно. Так, например, CD16+лимфоциты у четверти обследованных повышались по сравнению с нормой, а у половины – снижались. Аналогичные изменения были типичны и для фагоцитарного индекса (Табл.3.1.5). Иммуноглобулины IgG, измененные только у 10,5% обследованных, в половине случаев повышались, в половине – снижались (Табл.3.1.5). В небольшом проценте иммунограмм выявляли лейкоцитоз, снижение процента переваривания фагоцитов и количества IgA.

При интерпретации иммунограмм у большинства пациентов отмечались признаки инфекционного синдрома вирусной этиологии (16 – 84,2%) с относительным лимфоцитозом (15 – 78,9%) и признаками истощения противовирусного звена иммунитета (14 – 73,7%). Типичными изменениями иммунограмм у больных ЦМВ-инфекцией также были активация естественных киллеров NK-клеток (9 – 45,0%), депрессия фагоцитоза (9 – 47,4%) и недостаточность гуморального звена иммунитета (8 – 42,1%). Реже встречались активация фагоцитоза (5 – 26,3%), признаки острого инфекционного синдрома с гиперпродукцией IgM (5 – 26,3%), недостаточность местного иммунитета кожи и слизистых оболочек (3 – 15,8%) и депрессия естественных киллеров NK-клеток (1 – 5,3%). Признаков длительного течения инфекционного синдрома с гиперактивацией IgG не отмечено ни у одного из обследованных.

Снижение CD4+, выявленное в 57,9% иммунограмм, свидетельствует о гипореактивном синдроме с нарушениями регуляторного звена иммунитета, что является патогномичным признаком вирусных оппортунистических инфекций (Табл.3.1.5). При этом Т-цитотоксические лимфоциты с фенотипом CD3+/CD8+ превышали норму практически у всех больных (89,5% и 88,9% соответственно), что отражает самоограничивающуюся острую инфекцию, сдерживание поликлональной активации В-лимфоцитарного звена и

отсутствие аутоиммунной перестройки (Табл.3.1.5). Изменения в популяции NK-лимфоцитов носили разнонаправленный характер (Табл.3.1.5). В-лимфоциты (CD19+ клетки) у 77,8% обследованных больных оказались ниже нормы, что подтверждает острый характер вирусной инфекции и может указывать, при наличии других признаков, на функциональную асплению (Табл.3.1.5). Глубина снижения соотношения CD3+/CD8+ в среднем до  $0,7 \pm 0,1$  характерна для выраженного повреждения противовирусного звена иммунитета. Суммарная оценка функции нейтрофильного звена у обследованных больных свидетельствует об угнетении его бактерицидной активности.

Изменения содержания IgA и IgG были незначимы. А вот частота повышения уровня IgM у 68,4% больных в разгар заболевания также является типичной для острой инфекции (Табл.3.1.5).

Проследив характер и частоту изменений показателей иммунограмм в динамике инфекционного процесса при первичной ЦМВ-инфекции (Табл. 3.1.6), нам удалось установить, что максимальное число отклонений в иммунном статусе наблюдалось у больных в первый месяц заболевания. В четвертую декаду заболевания большинство параметров иммунитета не отличались от нормальных. В то же время следует отметить, что полной нормализации у всех пациентов в эти сроки достигали количество лейкоцитов, иммуноглобулинов классов А и G, а также процент фагоцитоза (Табл. 3.1.6). Существенно снижались показатели IgM, фагоцитарного числа и фагоцитарного индекса.

Практически на том же уровне, что и в начале заболевания, сохранялся относительный лимфоцитоз, в структуре которого сохранялись повышенный процент CD3+ и CD8+ и сниженный – CD19+. Сниженный в разгар заболевания уровень С-3 компонента комплемента у большинства больных нормализовывался, а повышенный у всех пациентов уровень С-4 компонента комплемента в разгар заболевания оставался на превышающих норму значениях и к периоду реконвалесценции (Табл.3.1.6). Кроме того, к периоду

реконвалесценции отмечалось повышение иммунорегуляторного коэффициента CD4+/CD8+ (Табл.3.1.6).

Таким образом, наблюдающееся усугубление дефицита В-клеточного звена в динамике заболевания у обследованных пациентов является острой формой ЦМВ-инфекции. Иммунорегуляторный индекс (ИРИ), существенно сниженный в большинстве случаев в разгар заболевания и указывающий на выраженное повреждение противовирусного звена иммунитета, в динамике возрастал до  $0,8 \pm 0,2$  (Табл.3.1.6), что отличает первичную острую ЦМВ-инфекцию от прогрессирующих вирусных инфекций. Так, например, ИРИ  $\leq 0,5$  является патогномичным признаком ВИЧ-инфекции.

При оценке гуморального статуса в динамике заболевания отмечалось сокращение числа больных с имеющейся в разгар болезни гипериммуноглобулинемией М от 83,3% до 33,3%. Такая динамика иммуноглобулинов данного класса также присуща классической первичной острой инфекции.

В системе комплемента выявлена активация его С4-компонента у всех обследованных больных на 2-3 неделе заболевания (Табл.3.1.6). Поскольку данный гликопротеин поддерживает фагоцитоз и участвует в нейтрализации и элиминации вируса, то его повышение, как и Т-супрессоры, свидетельствует об самоограничивающейся инфекции, переходящей в латентную форму, а также о низкой вероятности хронизации инфекционного вирусного процесса.

Сохраняющееся в динамике заболевания у трети больных угнетение нейтрофильного звена иммунитета, наряду с усугубляющимся в динамике снижением В-лимфоцитов, снижением количества IgM без достоверного нарастания IgG, может указывать на опасность присоединения бактериальных инфекций в реконвалесцентном периоде ЦМВИ (Табл.3.1.6).

#### Клинический пример 1

Больная Т., 25 лет, госпитализирована в ГБУЗ «СКИБ» г. Краснодара 07.09.2010 г. на 7-й день болезни с диагнозом «инфекционный мононуклеоз».

При поступлении жаловалась на общую слабость, повышение температуры тела до 39°C, боли в области левой половины шеи, которые появились у больной 01.09.2010г. Принимала но-шпу, супрастин – без эффекта. 06.09.2010г. обратилась в участковую поликлинику, терапевт которой заподозрил инфекционный мононуклеоз и направил больную на госпитализацию в инфекционную больницу. В направлении участкового терапевта указаны результаты общего анализа крови от 06.09.2010 г.: L –  $6,2 \times 10^9$ /л, п – 4%, с – 31%, лимф. – 59%, м – 6%, атипичные мононуклеары – 20%, СОЭ – 14 мм/час; РМП с сифилитическим диагностикумом – отрицательна; общий анализ мочи без отклонений от нормы, рентгенография легких – без патологии.

Состояние при госпитализации среднетяжелое. Сознание ясное. Менингеальные знаки отрицательны. Кожные покровы обычного цвета, сыпи нет. Периферические лимфоузлы шейные и подчелюстные размерами до 0,5 – 0,7 см, безболезненны, подвижны. В легких везикулярное дыхание. ЧДД – 17 в минуту. Сердечные тоны ясные, ритм правильный, пульс 86 в минуту, АД 100/60 мм рт. ст. Ротоглотка умеренно гиперемирована, миндалины не увеличены. Язык обложен белым налетом. Живот безболезненный, печень выступает из-под ребра на 2 см, селезенка – на 0,5 см. Симптом поколачивания отрицателен. Мочеиспускание не затруднено, безболезненно.

Из эпиданамнеза установлено, что больная находится в отпуске по уходу за ребенком 1,5 лет, контакт с инфекционными больными в течение предшествующих заболеванию двух недель отрицает. Проживает в доме с централизованным водоснабжением.

Из результатов лабораторного и инструментального исследования: общий анализ крови (07.09.2010 г.): Эр. –  $4,3 \times 10^{12}$ /л, Тр. –  $112 \times 10^9$ /л, Л. –  $6,8 \times 10^9$ /л, п – 25%, с – 4%, лимф. – 58%, м – 12%, э – 1%, атипичные мононуклеары – 8%, СОЭ – 25 мм/час. Общий анализ мочи (07.09.2010): цвет желтый, прозрачность неполная, уд.вес – 1017, белок – 0,03 г/л, реакция – щелочная, эпителий – 4-6 в поле зрения, лейкоциты – 7-9-11 в поле зрения,

неизмененные эритроциты – 1-2-3 в поле зрения, слизь++. Копрограмма (07.09.2010 г.): стул оформленный, неперевариваемая клетчатка++, лейкоциты – ед., яйца глистов, простейшие отсутствуют. Биохимическое исследование крови (07.09.2010г.): билирубин общий – 22,2 мкмоль/л, билирубин прямой – 7,9 мкмоль/л, АЛТ – 36 Ед/л, АСТ – 46 Ед/л, глюкоза – 5,9 мм/л, альфа-амилаза – 8 Ед/л, креатинфосфокиназа – 28 Ед/л. При бактериологическом исследовании отделяемого из носоглотки (07.09.2010 г.) дифтерийная палочка не обнаружена, выделен гемолитический стрептококк. ИФА (07.09.2010г.) на антитела к ВИЧ – отрицательно; ВЭБ IgM VCA – не обнаружены, ВЭБ IgG EA – сомнительный, ВЭБ IgG NA – положительный (КП=24,464); IgM CMV – положительный (КП=8,342), IgG CMV – положительный (КП=4,068) с индексом авидности 20%, IgM IEA CMV – не обнаружены, IgG CMV IEA – не обнаружены. ПЦР крови (07.09.2010г.) – ДНК CMV, ДНК ВЭБ не обнаружены.

Принимая во внимание наличие лихорадки, лимфоцитоза, атипичных мононуклеаров, полилимфоаденопатии, гепатоспленомегалии, обнаруженных в сыворотке крови IgM и низкоавидных IgG, был выставлен диагноз «приобретенная острая цитомегаловирусная инфекция, генерализованная форма, среднетяжелое течение». Сопутствующий диагноз: приобретенная латентная ВЭБ-инфекция.

Проведено лечение: ганцикловир внутривенно по 600 мг в сутки в течение 6 дней, тилорон 0,125 г. в сутки по схеме (на курс 0,725 гр.) с 10.09.2010г. по 15.09.2010г., дезинтоксикация.

Фебрильная температура продолжалась у больной до 10.09.2010г. С 14.09.2010г. состояние стало удовлетворительным, прекратились слабость и боли в области шеи, выписана 15.09.2011г. с рекомендациями продолжить прием тилорона до курсовой дозы 2,5 гр., контролем общего анализа крови амбулаторно через 2 недели.

Данный клинический пример отражает классические признаки подтвержденной методом ИФА острой цитомегаловирусной инфекции в виде



лихорадки, полилимфоаденопатии, гепатоспленомегалии, наличия лимфоцитоза и атипичных мононуклеаров в крови на фоне латентной ВЭБ-инфекции.

#### Клинический пример 2

Больной Ш., 22 года, госпитализирован в ГБУЗ «СКИБ» г. Краснодара 20.04.2007г. на 11-й день болезни с диагнозом «лихорадка неясного происхождения».

При поступлении жаловался на общую слабость, повышение температуры тела до 38°C, которые появились у больного 10.04.2007г. Самостоятельно лечился цефазолином, без эффекта. 19.04.2007г. обратился в приемное отделение МУЗ «Краснодарской клинической больницы скорой медицинской помощи», где в экстренном порядке была проведена рентгенография органов грудной клетки и общеклинические исследования, по результатам которых в крови выявлен умеренный лейкоцитоз. Для уточнения этиологии гипертермии больной был направлен в инфекционную больницу.

Состояние при госпитализации среднетяжелое. Сознание ясное. Менингеальные знаки отрицательные. Кожные покровы обычного цвета, сыпи нет. Периферические лимфоузлы не увеличены. В легких везикулярное дыхание. ЧДД – 16 в минуту. Сердечные тоны ясные, ритм правильный, пульс 78 в минуту, АД 120/80 мм рт. ст. Ротоглотка не гиперемированна, миндалины не увеличены. Живот безболезненный, размеры печени и селезенки в пределах нормы. Симптом поколачивания отрицателен. Мочеиспускание не затруднено, безболезненно. Из эпиданамнеза установлено, что больной - студент, контакт с инфекционными больными в течение предшествующих двух недель до заболевания отрицает. Проживает в частном доме с централизованным водоснабжением, на территории хозяйственных построек дома имеются мыши и крысы.

Пациенту назначена расширенная диагностическая схема обследования лихорадящего больного, а также лечение, включающее антибактериальные препараты, парентеральную дезинтоксикацию, гепатопротекторы.

Из результатов лабораторного и инструментального исследования: общий анализ крови (20.04.2007г.): Эр. –  $4,7 \times 10^{12}$ /л, Тр. –  $89,08 \times 10^9$ /л, Л. –  $10,8 \times 10^9$ /л, п – 8%, с – 38%, лимф. – 50%, м – 3%, э – 1%, СОЭ – 10 мм/час, ЛЕ-клетки не обнаружены. Общий анализ мочи (20.04.2007г.): цвет желтый, прозрачность полная, уд.вес – 1010, белок – отр., рН – 5, эпителий – 1-2 в поле зрения, лейкоциты – 0-1 в поле зрения. Копрограмма (20.04.2007г.): стул оформленный, жирные кислоты+, неперевариваемая клетчатка++, крахмал++, слизь+, лейкоциты – ед., яйца глистов, простейшие отсутствуют. Биохимическое исследование крови (20.04.2007г.): билирубин общий – 8,6 мкмоль/л, билирубин прямой – 4,8 мкмоль/л, АЛТ – 144 Ед/л, АСТ – 81 Ед/л, глюкоза – 6,5 ммоль/л, мочевины – 4,9 ммоль/л, креатинин – 85,9 мкмоль/л, ЛДГ – 665 Ед/л, КФК – 39 Ед/л, серомукоиды – 0,13, СРБ – 1,8 мг/л, ревмофактор – менее 8 МЕ/мл. Показатели гемостаза (20.04.2007г.): ПВ – 12,8 сек., ПТИ – 99,8%, МНО – 1,0. При бактериологическом исследовании крови, кала и мочи (20.04.2007г.) микрофлора не обнаружена. РПГА с сальмонеллезным, брюшнотифозным, иерсиниозным антигенами (20.04.2007г.) отрицательна, РСК (20.04.2007г.) с сыпнотифозным антигеном – отриц., ИФА (20.04.2007 г.) на HBs-Ag, HCV-Ab, HAV-Ab, антитела к ВИЧ – отриц.; ВЭБ IgM VCA – 2,942 (критическая ОП – 0,250), ВЭБ IgG EA – не обнаружены, ВЭБ IgG NA – 0,984 (критическая ОП – 0,240); IgM CMV – 3,590 (критическая ОП – 0,432), IgG CMV – 0,854 (критическая ОП – 0,128); IgM IEA CMV – 0,831 (критическая ОП – 0,351), IgG CMV IEA – не обнаружены. ПЦР крови (20.04.2007г.): ДНК HBV, РНК HCV, РНК HGV в крови не обнаружены, ДНК CMV крови и слюны (03.05.2007г.) обнаружена, ДНК ВЭБ в крови и ДНК CMV в моче (03.05.2007г.) не обнаружены. При повторном ИФА в динамике заболевания (03.05.2007г.): ВЭБ IgM VCA – 1,857 (критическая ОП – 0,260), ВЭБ IgG EA – не обнаружены, ВЭБ IgG NA –

1,257 (критическая ОП – 0,205); IgM CMV – 3,650 (критическая ОП – 0,4292), IgG CMV – 1,448 (критическая ОП – 0,138); IgM IEA CMV – не обнаружены, IgG CMV IEA – не обнаружены. Ультразвуковое исследование печени и почек (23.04.2007г.) патологических изменений в органах не выявило.

Принимая во внимание наличие продолжительной лихорадки, умеренного лейкоцитоза с лимфоцитарным сдвигом лейкоформулы, признаков гепатита в виде лабораторного гепатоцитолитического синдрома (повышение активности АЛТ и АСТ), обнаружение методом ИФА в конце второй недели заболевания ДНК ЦМВ в крови и слюне, а также высокой оптической плотности IgM (в том числе в предраннем белке) и низкой оптической плотности IgG с нарастанием последней в динамике, был выставлен диагноз: приобретенная острая цитомегаловирусная инфекция, генерализованная форма, гепатит, среднетяжелое течение. Сопутствующий диагноз: приобретенная ВЭБ-инфекция, латентное течение.

После выделения ДНК ЦМВ из крови больному был назначен ганцикловир внутривенно по 600 мг в сутки и иммуновенин по 50 мг в сутки внутривенно в течение 6 дней. На фоне терапии у больного до 10.05.2007г. сохранялся субфебрилитет, общая слабость, после чего самочувствие улучшилось, а состояние стало удовлетворительным. Нормализация АЛТ и АСТ крови произошла к 17.05.2007г. Сохраняющийся лимфоцитоз крови потребовал консультации гематолога и проведения стерильной пункции (11.05.2007г.) для исключения заболевания крови. Результаты стерильной пункции от 25.05.2007 г. позволили исключить гемобластоз и констатировать лимфоцитоз костного мозга на фоне острой цитомегаловирусной инфекции.

Больной был выписан 18.05.2007г. на 29-й день госпитализации (40-й день болезни) в удовлетворительном состоянии.

В данном клиническом примере обращает на себя внимание сходная динамика антител против цитомегаловируса и вируса Эпштейна-Барра, позволяющая предположить ко-инфекцию ЦМВ и ВЭБ. В то же время обнаружение ДНК ЦМВ в крови при отсутствии ДНК ВЭБ позволило

остановиться на основном диагнозе цитомегаловирусной инфекции, а ВЭБ-инфекцию считать сопутствующей.

Клинической особенностью цитомегаловирусной инфекции у данного пациента можно считать лихорадку и гепатит при отсутствии типичных полилимфоаденопатии и гепатоспленомегалии.

Таким образом, приобретенная первичная острая цитомегаловирусная инфекция у больных, госпитализированных в ГБУЗ «СКИБ» г. Краснодара, протекает преимущественно в среднетяжелой форме (98,1%). Больные госпитализируются поздно, что в немалой степени связано с трудностями диагностики, определяющих большое число ошибочных догоспитальных диагнозов (80%). К характерным симптомам первичной острой ЦМВ-инфекции следует отнести повышение температуры тела (94,2%), оющую слабость (98,1%), гепатомегалию (78,6%), спленомегалию (83,3%), увеличение уровня прямого билирубина крови (96,8%), индукцию ферментов – АЛТ (95,3%), АСТ (86,5%), ЛДГ (89,2%), ГГТП (77,8%), ЩФ (66,7%), появление в крови С-реактивного протеина (80%), признаки поражения верхних дыхательных путей (61,2%).

В иммунограммах у большинства больных с первичной острой ЦМВ-инфекцией отмечаются признаки инфекционного синдрома вирусной этиологии с относительным лимфоцитозом, а также нарушения иммунитета в виде признаков истощения противовирусного звена и недостаточности гуморального звена иммунитета. Перечисленные изменения в целом соответствуют острому течению самоограничивающейся вирусной инфекции, а нарушения нейтрофильного звена иммунитета являются показателями возможного осложненного бактериальными инфекциями течения болезни в реконвалесцентном периоде.

### 3.2 Клинико-лабораторные различия первичной и реактивированной форм цитомегаловирусной инфекции у взрослых неиммунокомпromетированных больных

Проанализирована клиническая картина заболевания у 24 больных с верифицированной приобретенной манифестной реактивированной формой цитомегаловирусной инфекции.

Больные госпитализировались в стационар на 1 – 123 день болезни (в среднем на  $21,1 \pm 2,0$  день), средний койко-день составил  $16,6 \pm 0,9$  дня.

Диагноз цитомегаловирусной инфекции на догоспитальном этапе был выставлен 7 (29,2%) больным. Ошибочно в направительном диагнозе указывали лихорадку неясного генеза – 9 (37,5%), инфекционный мононуклеоз – 3 (12,5%), острую респираторную инфекцию – 2 (8,3%), острый вирусный гепатит – 1 (4,2%), энцефалит – 1 (4,2%), острый лимфаденит – 1 (4,2%).

Сопутствующие фоновые заболевания имелись у всех больных (24 – 100%): пищеварительной системы – 11 (45,8%), урогенитальной системы – 3 (12,5%), ЛОР-органов и дыхательных путей – 2 (8,3%), нервной системы – 6 (25,0%), эндокринной системы – 3 (12,5%), опорно-двигательной системы – 5 (20,8%), кожные и венерические болезни – 2 (8,3%), болезни сердца и сосудов – 2 (8,3%), гинекологические заболевания – 2 (8,3%).

В 11 (45,8%) случаях реактивация цитомегаловирусной инфекции начиналась остро с повышения температуры с первого дня заболевания до фебрильных значений. Затем у 6 (25,0%) больных температура снижалась и сохранялась на субфебрильных показателях. У 8 (33,3%) пациентов субфебрилитет наблюдали на протяжении всей болезни, а в 1 (4,2%) случае заболевание начиналось с субфебрилитета, после которого температура повышалась до фебрильных показателей. У 4 (16,7%) госпитализированных больных реактивация цитомегаловирусной инфекции протекала на фоне нормальной температуры тела.

Продолжительность фебрильной лихорадки составляла в среднем  $11,9 \pm 2,2$  дней, субфебрилитета –  $34,9 \pm 10,1$  дней, общая продолжительность температурной реакции –  $35,1 \pm 7,9$  дней.

Все больные отмечали общую слабость, 10 (41,7%) – головную боль, 6 (25,0%) – ломоту в теле, 6 (25,0%) – озноб, 7 (29,2%) – потливость, 5 (29,8%) – снижение аппетита, 5 (29,8%) – мышечные и суставные боли, 4 (16,7%) – головокружение.

Увеличение лимфатических узлов выявлено у 8 (33,3%) пациентов, наиболее часто шейные (6 – 25,0%), реже – подмышечные 1(4,2%) и паховые 1(4,2%). В 2 (8,3%) случаях отмечалась полилимфаденопатия. По консистенции лимфатические узлы, также как и у больных с первичной ЦМВ-инфекцией были мягко-эластичными, безболезненными, не спаянными с окружающими тканями, размерами не более 1,0 см.

Мелкоточечная экзантема отмечалась у 1 (4,2%) больного. Сыпь держалась 3 дня и исчезла бесследно.

Признаки поражения пищеварительной системы обнаруживали у 16 (66,7%) пациентов. Больные предъявляли жалобы на тошноту – 5 (20,8%), жидкий стул – 2 (8,3%), дискомфорт и боли в животе различной локализации – по 5 (20,8%). При физикальном обследовании гепатомегалию обнаруживали в 12 (50,0%) случаях, спленомегалию – в 7 (29,2%).

Признаки поражения дыхательных путей отмечались у 6 (25,0%) больных. Среди симптомов встречались гиперемия ротоглотки (у 3 – 12,5% пациентов), першение и боли в горле – (у 3 – 12,5%), сухой кашель (у 1 – 4,2%), выявленное при аускультации ослабленное дыхание (у 4 – 16,7%). Отметим, что сопутствующие заболевания дыхательных путей встречались только у 2 (8,3%) больных с реактивацией ЦМВ-инфекции: хронический фарингит – у 1(4,2%) и хронический ринит – у 1(4,2%). Острая пневмония была диагностирована и верифицирована как бактериальная внебольничная у 1(4,2%) пациента.

Крайне редко у обследованных нами пациентов встречались клинические признаки патологии других органов. Так, например, у 1(4,2%) больного выявили приглушенность тонов сердца.

Таблица 3.2.1

Показатели общего анализа крови у больных реактивированной цитомегаловирусной инфекцией в динамике заболевания

Дни болезни n–число исследований	1 – 20 день болезни n=23	21 – 40 день болезни n=11	41 и более дни болезни n=17
Показатель крови M±m			
Гемоглобин г/л	127,6±4,8	130,4±3,8	135,9±4,4
Эритроциты x 10 <sup>12</sup> /л	4,3±0,2	4,7±0,1	5,0±0,4
Лейкоциты x 10 <sup>9</sup> /л	7,2±0,6	7,6±0,8	7,1±0,6
Палочкоядерные %	3,9±0,5	6,4±2,6	4,5±0,6
Сегментоядерные %	49,2±2,8	32,4±5,6*	45,6±3,1
Лимфоциты%	36,6±1,9	46,4±4,6*	41,9±2,5
Моноциты %	6,1±0,8	4,2±1,0	4,7±0,5
Эозинофилы %	2,6±0,5	2,3±0,8	3,2±0,5
Мононуклеароподобные клетки %	14,0±5,4	23,5±11,3	–
СОЭ мм/час	13,7±2,9	19,5±4,8	12,4±2,0

\*– достоверность различия (p<0,05) показателя с аналогичным показателем при 1-20 днях болезни;

В общем анализе крови в первые две декады заболевания наблюдали появление плазматических и мононуклеароподобных клеток (Табл.3.2.1). В частности, мононуклеароподобные клетки были обнаружены у 6 (25,0%) обследованных. Максимальные показатели лимфоцитоза, количества атипичных мононуклеаров и плазматических клеток регистрировали с 21 по 40 дни заболевания. В эти же сроки у большинства больных отмечали умеренное повышение СОЭ, средний показатель которого также имел тенденцию к повышению. После 41 дня заболевания все показатели

Таблица 3.2.2

Некоторые биохимические показатели крови у больных с реактивацией ЦМВ-инфекции в динамике заболевания

Дни болезни	1 – 20 день болезни n=13		21 – 40 день болезни n=11		41 и более дни болезни n=10	
п-число исследований						
Показатели	M±m	%	M±m	%	M±m	%
Билирубин общий мкмоль/л	12,5±1,3	0	20,3±3,3*	33,3*	15,1±2,4	12,5*
Билирубин прямой мкмоль/л	4,0±0,6	36,4	3,6±0,5	50,0	4,6±1,2	50,0
АЛТ Ед/л	111,6±44,0	61,5	77,4±16,1	72,7	19,3±3,3*	10,0*
АСТ Ед/л	57,8±13,3	46,2	55,5±11,6	45,5	22,4±2,7*	10,0*
ЛДГ Ед/л	403,7±45,1	27,3	488,8±51,7	75,0*	244,0±13,4*	0*
ГГТП Ед/л	116,8±56,2	40,0	45,0±16,0	50,0	13,3±3,5*	0*
ЩФ Ед/л	71,7±14,1	0	–		51,0±11,5	0
Общий белок г/л	67,8±2,0	16,7	–		71,4±1,4	0*
Альбумин г/л	37,3±1,2	0	–		41,7±2,1*	0
Креатинкиназа Ед/л	89,5±23,0	0	108,3±35,5	16,7*	57,7±8,8	0
Альфа-амилаза мочи Ед/л	464,8±88,0	60,0	352,5±110,5	50,0	256,7±44,8	0*
Мочевина моль/л	5,7±0,7	16,7	5,5±2,6	50,0*	4,6±0,8	14,3
Креатинин мкмоль/л	67,3±13,1	0	76,0±22,0	0	78,1±9,1	0
Глюкоза крови ммоль/л	4,9±0,2	11,1	–	–	5,2±0,5	40,0*
СРБ мг/л	6,6±3,5	33,3	–	–	–	–

\*– достоверность различия ( $p < 0,05$ ,  $Q > 0,5$ ) показателя с аналогичным показателем при 1-20 днях болезни;

% – процент отклоненных от нормы показателей

приходили в норму, за исключением умеренного относительного лимфоцитоза (Табл.3.2.1). Помимо ускорения СОЭ, у 33,3% больных в



первые 20 дней болезни выявляли повышение значений С-реактивного белка (Табл.3.2.2).

Ультразвуковое исследование (УЗИ) брюшной полости было проведено 17 (70,8%) пациентам. По результатам УЗИ патологии не обнаружено у 2 (11,8%) пациентов. Спленомегалия была выявлена в 12 (70,6%) случаях, гепатомегалия – в 9 (52,9%). Признаки диффузных изменений в печени были установлены у 5 (29,4%) больных, диффузных изменений в поджелудочной железе – у 5 (29,4%); жирового гепатоза – у 4 (23,5%), холецистита – у 1 (5,9%); дискинезии желчевыводящих путей – у 1(5,9%).

Анамнестически у 12 (50,0%) больных реактивированной ЦМВ-инфекцией были установлены фоновые хронические заболевания желудочно-кишечного тракта: хронический панкреатит – у 4(16,7%) больных, жировой гепатоз – у 2 (8,3%), эзофагит –у 2 (8,3%), хронический холецистит – у 2 (8,3%), хронический гастродуоденит – у 2 (8,3%), хронический гастрит – у 1 (4,2%), язвенная болезнь – у 1(4,2%), желчекаменная болезнь – у 1(4,2%), гастроэзофагальнорефлюксная болезнь – у 1(4,2%), афтозный стоматит – у 1(4,2%).

Нарушения пигментного обмена в виде повышения уровня общего билирубина наблюдали максимально часто (у 33,3% обследованных больных) с 21 по 40 дни болезни (Табл. 3.2.2). В последующие сроки заболевания как уровень, так и частота диагностированных случаев повышения общего билирубина снижались (Табл. 3.2.2).

Повышение уровня прямого билирубина до умеренных показателей регистрировали во все сроки наблюдения у 36,4% – 50,0% больных (Табл. 3.2.2). Следует отметить, что повышение общего билирубина чаще встречалось у больных без фоновых заболеваний печени (8,3% против 0%, Q=1,0) (хроническими вирусными гепатитами В, С, G, жировым гепатозом), а повышение прямого билирубина – с фоновыми заболеваниями (50,0% против 41,7%, Q=0,5). При этом уровень общего билирубина

( $10,4 \pm 4,7$  мкмоль/л против  $14,9 \pm 1,3$  мкмоль/л,  $p > 0,05$ ) и связанного билирубина ( $5,1 \pm 3,7$  мкмоль/л против  $4,1 \pm 0,5$  мкмоль/л,  $p > 0,05$ ) у больных с сопутствующими хроническими заболеваниями печени и без таковых достоверных различий не имел.

Повышение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспартатаминотрансферазы (АСТ) отмечалось у большинства обследованных больных с 1 по 40 дни болезни (Табл.3.2.2). Максимальные показатели АЛТ и АСТ регистрировали в первые 20 дней заболевания, с 21-го по 40 дни болезни активность ферментов снижалась, но оставалась умеренно повышенной (Табл.3.2.2). В более поздние сроки болезни показатели АЛТ и АСТ приходили в норму (АЛТ  $-19,3 \pm 3,3$  Ед/л против  $111,6 \pm 44,0$  Ед/л,  $p < 0,05$ , АСТ  $-22,4 \pm 2,7$  Ед/л против  $57,8 \pm 13,3$  Ед/л,  $p < 0,05$ ).

Повышенные показатели АЛТ чаще встречались у больных с фоновыми заболеваниями печени (66,7% против 38,9% у больных без фоновых заболеваний печени,  $Q=0,7$ ), а АСТ – с одинаковой частотой у больных с фоновыми заболеваниями печени и без таковых (33,3% против 27,8%,  $Q=0,4$ ). При этом уровни активности АЛТ ( $79,7 \pm 34,6$  Ед/л против  $72,7 \pm 20,0$  Ед/л,  $p > 0,05$ ) и АСТ ( $52,0 \pm 17,8$  Ед/л против  $46,1 \pm 7,3$  Ед/л,  $p > 0,05$ ) у больных с фоновыми хроническими заболеваниями печени и без таковых не имели достоверных различий.

Помимо аминотрансфераз у больных с реактивацией ЦМВ-инфекции регистрировали повышение активности лактатдегидрогеназы (Табл.3.2.2). В начале заболевания (первые 20 дней реактивации) ЛДГ была повышена у 27,3% обследованных пациентов. Пик активности фермента приходился на 21 – 40 дни заболевания, когда при средних показателях  $488,8 \pm 51,7$  Ед/л ЛДГ повышался у 75,0% больных. В более поздние сроки болезни у всех пациентов активность ЛДГ нормализовалась.

Увеличение  $\gamma$ -глутаминтранспептидазы (ГГТП) наблюдали у 40,0% пациентов уже в первые 20 дней реактивации ЦМВ-инфекции. В последующие 20 дней болезни частота повышенной активности фермента

несколько увеличивалась (50,0%), но средняя активность ГГТП заметно снижалась (Табл. 3.2.2). Нормализация показателя происходила после 41 дня заболевания у всех обследованных на данный фермент больных.

Активность щелочной фосфатазы (ЩФ) оставалась неизменной в сравнении с нормой у всех обследованных пациентов и во все сроки реактивации ЦМВ-инфекции (Табл. 3.2.2).

Активность креатинфосфокиназы (КФК) повышалась только у 16,7% в сроки с 21 по 40 дни заболевания (Табл. 3.2.2). При этом средняя активность фермента оставалась в пределах нормы.

Следует отметить, что достоверных различий в частоте регистрации повышенных значений активности и средних показателей уровня активности ферментов ГГТП и ЩФ у больных с преморбидной патологией печени и без таковой не наблюдалось. Уровень фермента ЛДГ и его частота у больных с фоновыми заболеваниями печени была выше, чем у больных без таковых ( $605,5 \pm 98,5$  Ед/л против  $363,7 \pm 29,0$  Ед/л,  $p < 0,05$ ; 100,0% против 15,4%,  $Q=1,0$ ). А повышение активности креатинфосфокиназы при сходном среднем уровне достоверно чаще встречалось у больных с реактивацией ЦМВ-инфекции и без преморбидных заболеваний печени по сравнению с пациентами с фоновой патологией печени ( $81,7 \pm 13,8$  Ед/л против  $109,0 \pm 79,0$  Ед/л,  $p > 0,05$ ; 5,3% против 0%,  $Q=1,0$ ).

Средние значения показателя белкового обмена – общего белка не имели отклонений от нормы во все сроки заболевания. Однако в первые 20 дней заболевания уровень общего белка был снижен у 16,7% обследованных (Табл.3.2.2). В поздние сроки болезни (41 день и позднее) отклонений от нормы общего белка не регистрировали. Показатель альбумина оставался нормальным во все сроки исследования, но в поздние сроки болезни (41 день и позднее) его уровень был достоверно выше, чем в начале реактивации ЦМВ-инфекции (1 – 20 дни болезни).

В 60,0% случаев у больных с реактивацией ЦМВ-инфекции в первые 20 дней заболевания отмечались биохимические признаки нарушения

функции поджелудочной железы в виде повышения активности фермента альфа-амилазы мочи при его среднем показателе активности  $464,8 \pm 88,0$  Ед/л (Табл.3.2.2). В последующие 20 дней болезни средний уровень активности фермента не отличался от нормы, а частота регистрируемых повышенных показателей сохранялась почти на прежнем уровне (Табл.3.2.2). В поздние сроки болезни у всех больных активность альфа-амилазы мочи достигала нормальных показателей (Табл.3.2.2).

Электрокардиографию (ЭКГ) выполнили 20 (83,3%) пациентам. Изменения на электрокардиограммах были найдены у 12 (60,0%) из обследованных: умеренные диффузные изменения миокарда – в 11(55,0%) случаях, различные нарушения проводимости и ритма – в 3(15,0%), признаки гипоксии миокарда – в 1(5,0%). При повторном исследовании у большинства больных существенной динамики ЭКГ в течение болезни не наблюдалось.

Сонография почек, проведенная 11(45,8%) пациентам с реактивацией цитомегаловирусной инфекции, обнаружила отклонения от нормы только у 3 (27,3%) больных. В большинстве случаев у обследованных наблюдались признаки фоновых хронических заболеваний – хронического пиелонефрита (2 – 18,2%) и нефроптоз (1 – 9,1%).

В общем анализе мочи наиболее частыми отклонениями от нормы были эритроцитурия (31,4% исследований), бактериурия (25,7%) и протеинурия (14,3%), реже выявляли лейкоцитурию (2,9%).

Максимальная частота измененных показателей общего анализа мочи встречалась в первые 20 дней заболевания. В динамике течения болезни процент больных с лейкоцитурией и эритроцитурией сокращался, и после 41-го дня болезни изменений в общем анализе мочи не отмечалось ни у одного пациента (Табл. 3.2.3).

При биохимическом исследовании повышение уровня мочевины отмечалось во все сроки заболевания, минимально – в поздние (41 день заболевания и позднее) (Табл.3.2.2). При этом средние значения мочевины во все сроки болезни оставались нормальными (Табл.3.2.2). Уровень креатинина

оставался в пределах нормы у всех пациентов на протяжении всего периода реактивации ЦМВ-инфекции (Табл.3.2.2).

Таблица 3.2.3

Показатели общего анализа мочи у больных реактивированной цитомегаловирусной инфекцией в динамике заболевания

Дни болезни	1 – 20 день болезни n=15		21 – 40 день болезни n=9		41 и более дни болезни n=11	
	М±m	%	М±m	%	М±m	%
Удельный вес г/мл	1015,7±2,2	0	1017,2±2,4	0	1020,4±2,8	0
Белок г/л	0,06±0,04	13,3	0,04±0,01	33,3*	–	0*
Лейкоциты (число в поле зрения)	3,8±0,6	13,3	3,2±0,8	0*	2,2±0,6*	0*
Эритроциты (число в поле зрения)	5,1±2,3	46,7	1,7±0,7	33,3	–	0*
Эпителий (число в поле зрения)	4,2±0,7	0	4,7±1,4	0	5,4±1,4	0
Бактерии (число в поле зрения)	1,2±0,2	33,3	1,7±0,3	33,3	–	0*
Грибы (число в поле зрения)	–	0	–	0	–	0
Ацетон (число + в поле зрения)	–	0	–	0	–	0

\*– достоверность различия ( $p < 0,05$ ,  $Q > 0,5$ ) показателя с аналогичным показателем при 1-20 днях болезни;

% – процент отклоненных от нормы показателей;

Таким образом, манифестная реактивация цитомегаловирусной инфекции у больных, госпитализированных в ГБУЗ «СКИБ» г. Краснодара, протекает преимущественно в среднетяжелой форме (95,8%). Больные госпитализируются поздно, в среднем на 21,1±2,0 день, что связано с трудностями диагностики, определяющих большое число ошибочных догоспитальных диагнозов (70,8%).

К характерным симптомам реактивации ЦМВ-инфекции следует отнести общую слабость (100,0%), субфебрилитет (83,3%), гепатомегалию (52,9%), спленомегалию (70,6%), индукцию ферментов – АЛТ (72,7%) и ЛДГ (75,0%).

В последующем мы сравнили клинические, лабораторные и инструментальные признаки приобретенной манифестной цитомегаловирусной инфекции – первичной и реактивированной форм.

Как следует из таблицы 3.2.4, при реактивации ЦМВ-инфекции, по сравнению с первичной ЦМВ-инфекцией достоверно чаще встречалось тяжелое течение заболевания (4,2% против 0,97%,  $Q=0,6$ ) и реже – легкое (0% против 0,97%,  $Q=1,0$ ) (Табл. 3.3.2).

Таблица 3.2.4

Распределение больных приобретенной первичной и реактивированной цитомегаловирусной инфекцией по степени тяжести болезни

Степень тяжести		тяжелая		среднетяжелая		легкая	
Первичная или реактивированная ЦМВ-инфекция	Всего	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Первичная	103	1	0,97	101	98,1	1	0,97
Реактивация	24	1	4,2	23	95,8	0	0
Q	-	-	0,6	-	0,4	-	1,0

Примечание:

Q – достоверность различия показателей при первичной и реактивированной формах ЦМВ-инфекции

Так, возраст больных первичной и реактивированной ЦМВ-инфекцией не имел достоверных различий ( $29,0 \pm 0,7$  лет и  $33,3 \pm 2,7$  года,  $p > 0,05$ ).

По гендерному составу среди пациентов с острой формой ЦМВ-инфекции преобладали мужчины (73,8% против 45,8% при реактивации,  $Q=0,54$ ), а при реактивации – женщины (54,2% против 26,2% при первичной форме,  $Q=0,54$ ).

Сроки госпитализации от анамнестической манифестации клинических проявлений заболевания у больных с первичной ЦМВ-инфекцией колебались от 4 до 94 дней, составляя в среднем  $16,8 \pm 1,3$  дней. При реактивации ЦМВ-инфекции наблюдалась тенденция к более поздней госпитализации – от 1 до 123 дней, в среднем  $21,1 \pm 2,0$  дней ( $p > 0,05$  по сравнению с первичной ЦМВ-инфекцией).

Продолжительность стационарного лечения в обеих группах пациентов не различалась ( $15,9 \pm 0,6$  дней и  $16,6 \pm 0,9$  дней,  $p > 0,05$ ).

Ошибочные направительные диагнозы также одинаково часто встречались при первичной и реактивированной формах ЦМВ-инфекции – 80,6% против 70,8% ( $Q=0,3$ ).

Клинические симптомы заболевания у пациентов обеих групп представлены в таблице 3.2.5. Наиболее частыми проявлениями первичной и реактивации цитомегаловирусной инфекции были повышение температуры, сопровождающееся общей слабостью, и увеличение печени.

В то же время острое начало болезни (повышение температуры, в том числе и до фебрильных значений) достоверно чаще отмечалось при первичной ЦМВ-инфекции, чем при ее реактивации (Табл.3.2.5).

Продолжительность фебрильной лихорадки при первичной форме ЦМВ-инфекции и реактивации достоверно не различалась ( $15,3 \pm 0,8$  дней против  $11,9 \pm 2,2$  дней,  $p > 0,05$ ). Но в то же время субфебрилитет при реактивации ЦМВ-инфекции продолжался достоверно дольше, чем при первичной ЦМВ-инфекции ( $34,9 \pm 10,1$  дней против  $13,0 \pm 1,2$  дней,  $p < 0,05$ ). Аналогичную тенденцию имела и общая продолжительность температурной реакции ( $35,1 \pm 7,9$  дней при реактивации против  $22,9 \pm 0,9$  дней при первичной инфекции,  $p > 0,05$ ).

У пациентов с реактивацией ЦМВ-инфекции достоверно чаще, чем у пациентов с первичной ЦМВ-инфекцией, встречались такие признаки астенического синдрома, как общая слабость и головокружение, а у

Таблица 3.2.5

Частота клинических симптомов цитомегаловирусной инфекции у обследованных пациентов с приобретенной первичной и реактивированной формами цитомегаловирусной инфекции

Симптомы	Первичная ЦМВ-инфекция n=103		Реактивация ЦМВ-инфекции n=24		Q
	Абс.	%	Абс.	%	
Повышение температуры	102	99,0	20	83,3	0,9
Фебрильная температура	77	74,8	12	50,0	0,5
Острое начало с фебрилитета	72	69,9	11	45,8	0,5
Общая слабость	101	98,1	24	100	1,0
Головная боль	36	35,0	10	41,7	0,1
Ломота в теле	32	31,1	6	25,0	0,1
Озноб	25	24,3	6	25,0	0
Потливость	26	25,2	7	29,2	0,1
Головокружение	5	4,9	4	16,7	0,6
Нарушение сна	2	1,9	0	0	1,0
Боли в мышцах и суставах	10	9,7	5	20,8	0,4
Гепатомегалия (физикально)	81	78,6	12	50,0	0,6
Спленомегалия (физикально)	56	54,4	7	29,2	0,5
Тошнота	9	8,7	5	20,8	0,5
Дискомфорт или боли в животе	14	13,6	5	20,8	0,3
Гиперемия ротоглотки	39	37,9	3	12,5	0,6
Кашель	29	28,2	1	4,2	0,8
Першение в горле	21	20,4	3	12,5	0,3
Ослабление дыхания	14	13,6	4	16,7	0,1
Насморк	10	9,7	0	0	1,0
Выделение мокроты при кашле	10	9,7	0	0	1,0
Жесткое дыхание	12	11,7	0	0	1,0
Тонзиллит	6	5,8	0	0	1,0
Хрипы в легких	4	3,9	0	0	1,0
Увеличение лимфатических узлов	27	26,2	8	33,3	0,2
Экзантема	11	10,7	1	4,2	0,5

Примечание:

Q – достоверность различия показателей при первичной и реактивированной формах ЦМВ-инфекции



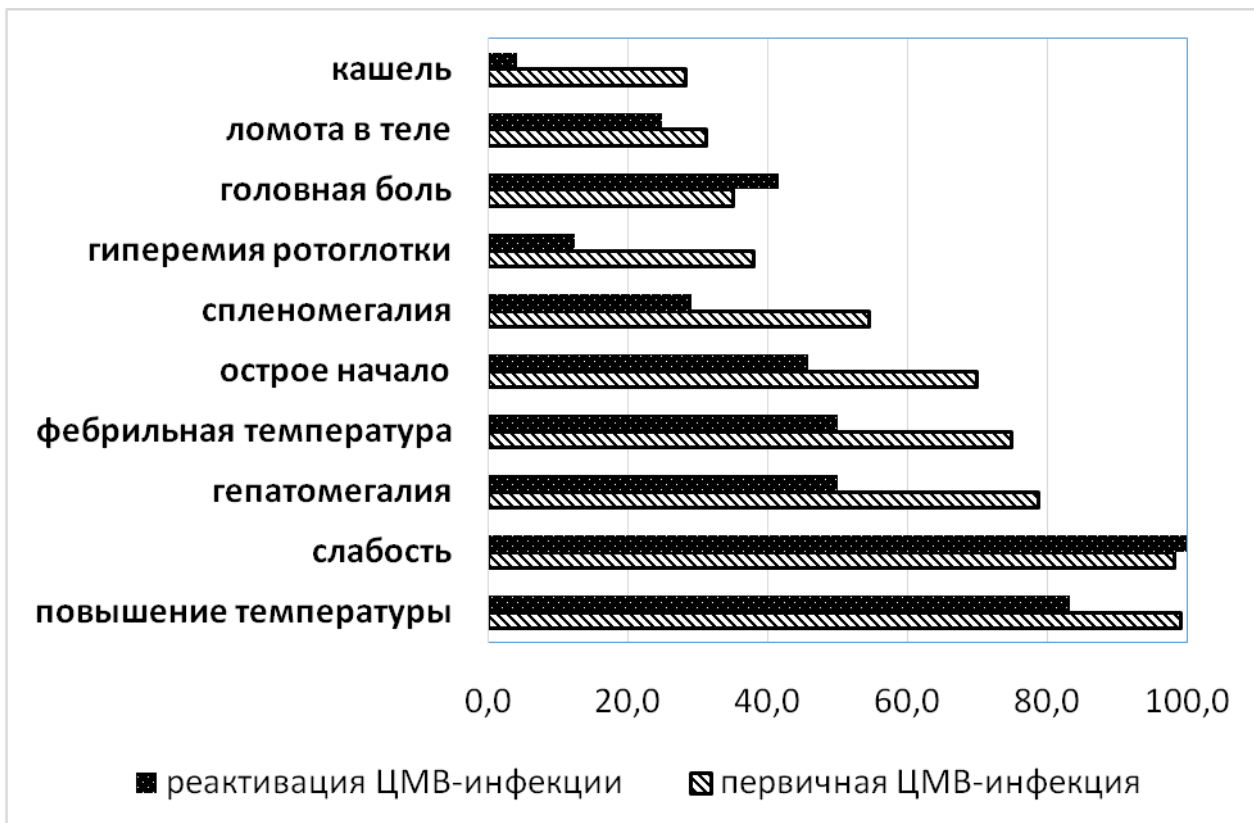


Рис. 3.2.1 Ранжирование и сравнение частоты наиболее часто встречаемых 10-ти симптомов при первичной и реактивированной формах ЦМВ-инфекции

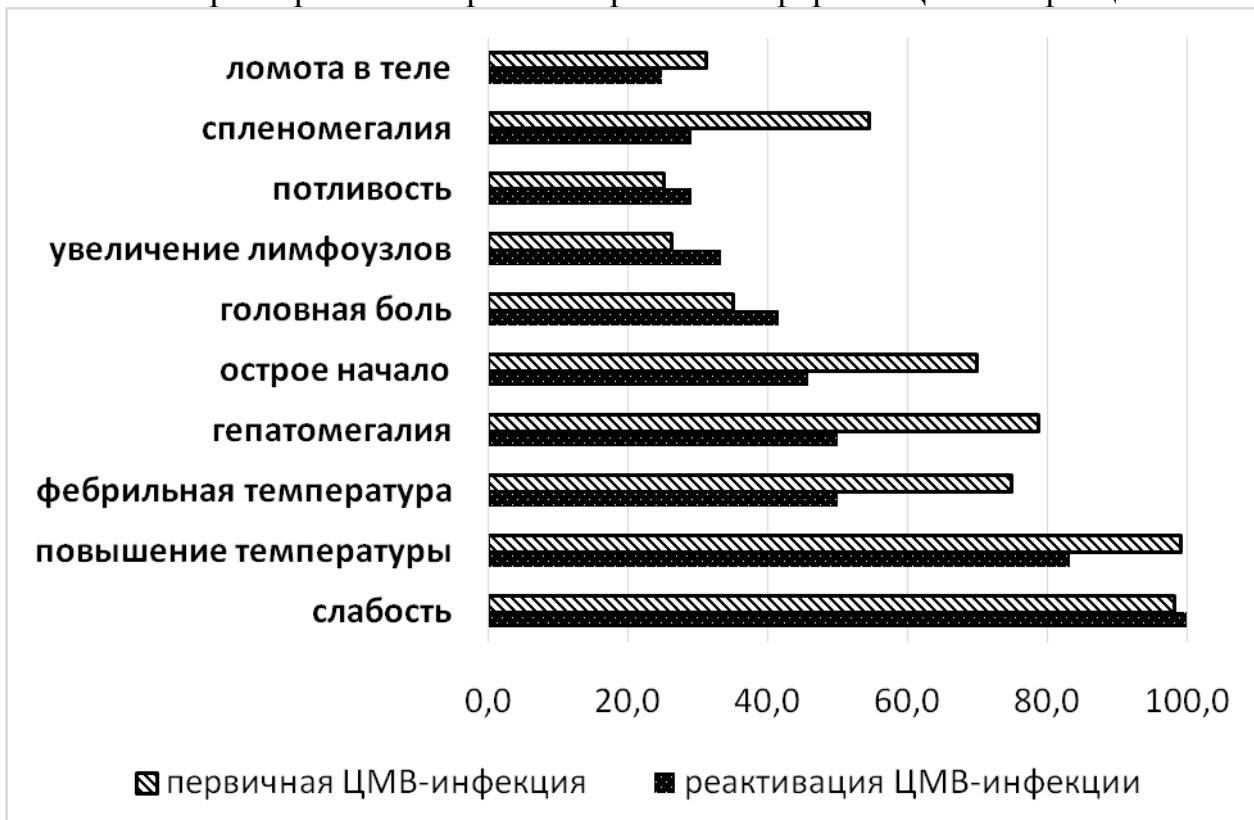


Рис. 3.2.2 Ранжирование и сравнение частоты наиболее часто встречаемых 10-ти симптомов при реактивированной и первичной формах ЦМВ-инфекции.

пациентов с первичной ЦМВ-инфекцией, по сравнению с реактивацией ЦМВ-инфекции, еще и нарушение сна (Табл.3.2.5).

Увеличение печени и селезенки по результатам физикальных исследований чаще выявляли у пациентов с первичной ЦМВ-инфекцией, чем при реактивации (Табл. 3.2.5). Признаки поражения дыхательных путей в виде гиперемии ротоглотки и кашля достоверно чаще встречались при первичной ЦМВ-инфекции, по сравнению с ее реактивацией, а такие симптомы, как насморк, отделение мокроты, тонзиллит, жесткое дыхание и хрипы в легких были присущи только больным с первичной ЦМВ-инфекцией (Табл. 3.2.5). Также более часто у больных с первичной ЦМВ отмечалась экзантема.

При ранжировании частоты встречаемости клинических симптомов у больных первичной ЦМВ-инфекцией симптомы располагались в следующем порядке убывания (Рис.3.2.1): 1) повышение температуры тела; 2) общая слабость; 3) гепатомегалия; 4) фебрилитет; 5) острое начало; 6) спленомегалия; 7) гиперемия ротоглотки; 8) головная боль; 9) ломота в теле; 10) кашель.

У больных с реактивацией приоритетный порядок расположения наиболее значимых симптомов был несколько иной (Рис.3.2.2): 1) общая слабость; 2) повышение температуры тела; 3) фебрильная температура; 4) гепатомегалия; 5) острое начало; 6) головная боль; 7) увеличение лимфоузлов; 8) потливость; 9) спленомегалия; 10) ломота в теле.

Результаты исследования общего анализа крови продемонстрировали, что у больных с первичной ЦМВ-инфекцией достоверно выше были показатели числа лейкоцитов, а также проценты лимфоцитов и моноцитов (Табл. 3.2.6). При этом частота встречаемости отклоненных от нормальных значений этих и других показателей общего анализа крови, в том числе и появление мононуклеров, достоверно не отличалась (Табл. 3.2.6).

Таблица 3.2.6

Показатели общего анализа крови у больных приобретенной первичной и реактивированной манифестной цитомегаловирусной инфекцией

Показатель крови	Первичная ЦМВ-инфекция n=257		Реактивация ЦМВ-инфекции n=51		p	Q
	M±m	%	M±m	%		
Гемоглобин г/л	136,7±0,9	8,1	132,8±1,9	6,1	>0,05	0,2
Эритроциты x 10 <sup>12</sup> /л	4,64±0,04	4,8	4,7±0,1	8,2	>0,05	0,3
Лейкоциты x 10 <sup>9</sup> /л	8,2±0,2	10,9	7,2±0,4	21,6	<0,05	0,4
Палочкоядерные %	4,9±0,3	34,9	4,7±0,7	27,1	>0,05	0,2
Сегментоядерные %	36,2±0,8	79,8	44,4±2,2	64,7	<0,05	0,4
Лимфоциты %	47,8±0,8	80,2	40,5±1,6	62,7	<0,05	0,4
Моноциты %	6,8±0,2	27,3	5,2±0,4	27,5	<0,05	0
Базофилы %	1,1±0,1	13,9	1,3±0,3	16,7	>0,05	0,1
Эозинофилы %	2,9±0,2	11,8	2,8±0,3	8,8	>0,05	0,2
Мононуклеароподобные клетки %	10,4±1,2	17,9	17,4±5,5	17,6	>0,05	0
СОЭ мм/час	18,6±1,0	30,1	14,5±1,8	20,8	<0,05	0,2

Примечание: n – число проведенных исследований при данной форме заболевания;

% – процент отклоненных от нормы показателей

Повышение уровня общего билирубина не имело различий у больных с первичной ЦМВ-инфекцией и реактивацией заболевания (Табл. 3.2.7). В то же время увеличение показателя прямого билирубина, а также активности ряда ферментов – АЛТ, АСТ, ЛДГ, ГГТП, ЩФ и креатинкиназы было достоверно выше и встречалось чаще при первичной ЦМВ-инфекции, по сравнению с реактивацией (Табл. 3.2.7). При этом средние показатели активности ЩФ и креатинкиназы в обеих группах пациентов не превышали нормальные значения. Следует также отметить более высокий уровень и частоту повышения СРБ у больных с первичной ЦМВ-инфекцией, по сравнению с больными с реактивацией ЦМВ-инфекции (Табл. 3.2.7).

В общем анализе мочи при первичной ЦМВ-инфекции чаще, чем при реактивации, и в более высоких значениях обнаруживали белок, лейкоциты и бактерии (Табл. 3.2.8). В отличие от первичной ЦМВ-инфекции, при реактивации не обнаруживали в моче грибки и ацетон (Табл. 3.2.8).

Таблица 3.2.7

Биохимические показатели у больных приобретенной первичной и реактивированной манифестной цитомегаловирусной инфекцией

Показатель	Первичная ЦМВ-инфекция n=235		Реактивация ЦМВ-инфекции n=51		p	Q
	M±m	%	M±m	%		
Билирубин общий мкмоль/л	16,7±0,7	21,4	14,5±1,3	13,6	>0,05	0,3
Билирубин прямой мкмоль/л	6,0±0,3	65,6	4,2±0,5	19,0	<0,05	0,8
АЛТ Ед/л	131,4±7,9	87,6	73,4±18,4	50,0	<0,05	0,8
АСТ Ед/л	86,8±6,0	77,9	46,6±6,8	35,3	<0,05	0,7
ЛДГ Ед/л	616,1±18,3	73,9	381,6±30,0	37,0	<0,05	0,7
ГГТП Ед/л	125,0±13,0	79,5	66,1±28,4	18,2	<0,05	0,9
ЩФ Ед/л	124,5±9,1	46,3	61,3±9,4	16,7	<0,05	0,6
Общий белок г/л	70,1±1,1	15,4	68,7±1,6	12,5	>0,05	0,1
Альбумин г/л	37,0±1,0	31,3	38,7,4±1,3	0	>0,05	1,0
Креатинкиназа Ед/л	153,8±22,6	22,1	84,3±13,8	19,0	<0,05	0,1
Альфа-амилаза мочи Ед/л	336,2±32,6	33,3	379,9±55,2	50,0	>0,05	0,3
Мочевина ммоль/л	4,3±0,2	5,6	5,2±0,5	20,0	>0,05	0,6
Креатинин мкмоль/л	90,3±4,5	8,4	75,6±5,4	18,8	<0,05	0,4
Глюкоза крови ммоль/л	5,8±0,1	54,8	5,0±0,2	15,8	<0,05	0,7
СРБ мг/л	18,8±2,3	74,2	5,0±2,2	40,0	<0,05	0,6

Примечание: n – число проведенных исследований при данной форме заболевания;

% – процент отклоненных от нормы показателей

Средние показатели мочевины и креатинина не имели достоверных различий у больных обеих групп наблюдения, но отклонения в значениях мочевины и креатинина чаще наблюдались при реактивации ЦМВ-инфекции (Табл. 3.2.7).

При ультразвуковом исследовании у больных с первичной ЦМВ-инфекцией достоверно чаще обнаруживали гепатомегалию, а у больных с реактивацией – признаки сопутствующего хронического пиелонефрита (Табл.3.2.9). Частота выявленных электрокардиографических изменений у больных первичной и реактивированной формами ЦМВ-инфекции не различалась (Табл.3.2.9).

Таблица 3.2.8

Показатели общего анализа мочи у больных приобретенной первичной и реактивированной манифестной цитомегаловирусной инфекцией

Показатель	Первичная ЦМВ-инфекция n=184		Реактивация ЦМВ-инфекции n=35		p	Q
	M±m	%	M±m	%		
Удельный вес г/мл	1018,8±0,5	0	1017,5±1,4	0	>0,05	0
Белок г/л	0,10±0,02	26,1	0,05±0,02	14,3	<0,05	0,4
Лейкоциты (число в поле зрения)	5,9±1,0	21,6	3,3±0,4	8,3	<0,05	0,1
Эритроциты (число в поле зрения)	4,8±1,6	34,2	3,8±1,6	31,4	>0,05	0,1
Эпителий (число в поле зрения)	7,4±1,5	9,2	4,6±0,6	0	>0,05	1,0
Бактерии (число в поле зрения)	1,6±0,1	25,5	1,3±0,2	25,7	<0,05	0
Грибы (число в поле зрения)	1,3±0,3	1,6	–	0	<0,05	1,0
Ацетон (число +)	1,0±0,2	3,3	–	0	<0,05	1,0

Примечание: n – число проведенных исследований при данной форме заболевания;

% – процент отклоненных от нормы показателей

Таблица 3.2.9

Результаты инструментальных исследований у больных приобретенной первичной и реактивированной манифестной цитомегаловирусной инфекцией

Показатель	Первичная ЦМВ-инфекция n=103	Реактивация ЦМВ-инфекции n=24	Q
	Абс./%	Абс./%	
УЗИ брюшной полости			
	n=90	n=17	
Гепатомегалия	69/76,7	9/52,9	0,5
Спленомегалия	75/83,3	12/70,6	0,4
Диффузные изменения печени	32/35,6	5/29,4	0,1
Диффузные изменения в поджелудочной железе	33/36,7	5/29,4	0,2
Жировой гепатоз	19/21,1	4/23,5	0,1
Признаки холецистита	4/4,4	1/5,9	0,1
Признаки дискинезии желчевыводящих путей	4/4,4	1/5,9	0,1
Электрокардиограмма			
	n=99	n=20	
Диффузные изменения	67/67,7	11/55,0	0,3
Гипоксия миокарда	6/6,1	1/5,0	0,1
Нарушения ритма и проводимости	17/17,2	3/15,0	0,1
УЗИ почек			
	n=50	n=11	
Признаки пиелонефрита	3/12,0	2/18,2	0,6
Кистозные изменения	2/4,0	0	1,0
Увеличение почки	1/2,0	0	1,0
Нефроптоз	0	1/9,1	1,0

Примечание: n – число проведенных исследований при данной форме заболевания;

% – процент отклоненных от нормы показателей

Таким образом, между первичной и реактивированной формами ЦМВ-инфекции есть ряд клинических отличий. Так, первичная форма протекает преимущественно в генерализованной форме (96,1%), а реактивация – в равной степени в генерализованной (54,2%) и в форме инфекционного мононуклеоза (45,8%).

Первичной формой манифестной ЦМВ-инфекции чаще болеют мужчины, а реактивация чаще наблюдается у женщин.

Больные с реактивацией ЦМВ-инфекции позднее госпитализируются, несмотря на одинаковую частоту ошибочных направительных диагнозов (80,6% и 70,8%,  $Q=0,3$ ).

Клинически первичная ЦМВ-инфекция характеризуется более острым течением. При данной форме более часто регистрируют острое начало болезни, повышение температуры, в том числе и до фебрильных значений. Для реактивации более типичен продолжительный субфебрилитет.

При первичной ЦМВ-инфекции чаще, чем при реактивации наблюдается гепато- и спленомегалия, как по физикальным данным, так и по результатам УЗИ. Признаки поражения дыхательных путей – верхних и нижних, а также экзантема чаще имели место при первичной ЦМВ-инфекции.

В общем анализе крови при первичной ЦМВ-инфекции более выражены, чем при реактивации, лейкоцитоз и лимфоцитоз. В общем анализе мочи при первичной ЦМВ-инфекции чаще, чем при реактивации, и в более высоких значениях обнаруживают белок, лейкоциты и бактерии.

В результатах биохимического исследования первичная ЦМВ-инфекция отличается от реактивации более частым и значимым увеличением показателей прямого билирубина, а также активности ряда ферментов (АЛТ, АСТ, ЛДГ, ГГТП, ЩФ, креатинкиназы) и СРБ.

Таким образом, перечисленные данные позволяют предполагать, что для первичной манифестной формы приобретенной ЦМВ-инфекции по

сравнению с реактивацией характерно более острое течение с большей частотой и выраженностью полиорганных поражений.



## ГЛАВА 4 Лечение больных с первичной и реактивированной формами цитомегаловирусной инфекции у взрослых неиммунокомпromетированных больных

Комплексное лечение больных с первичной и реактивированной формами цитомегаловирусной инфекции включало этиотропную терапию препаратами с противовирусным эффектом, средства патогенетической и симптоматической терапии.

В качестве этиотропного лечения большинство больных с первичной формой ЦМВ-инфекции 61(59,2%) получали ганцикловир в среднетерапевтических дозах продолжительностью  $8,4 \pm 0,4$  дня в виде монотерапии или в сочетании с другими препаратами с противовирусной активностью (Табл. 4.1). Наиболее часто (в 32 случаях – 31,1%) ганцикловир сочетали с индуктором интерферона (циклофероном). При этом циклоферон больным назначали перорально по 4 таблетки в сутки одномоментно кратностью в среднем  $6,4 \pm 0,4$  раза. Реже ганцикловир сочетали с интерферонами (10 – 9,7% больных), с нормальным человеческим иммуноглобулином (2 – 1,9%). Больные с длительной лихорадкой, тяжелым течением, как правило, получали комбинацию ганцикловира с интерферонами и индуктором интерферона (10 – 9,7%), с интерфероном и нормальным человеческим иммуноглобулином (2 – 1,9%), с нормальным человеческим иммуноглобулином и индуктором интерферона (4 – 3,9%), а также с интерфероном, нормальным человеческим иммуноглобулином и индукторами интерферона (1 – 1,0%).

Монотерапию препаратами интерферона со средней продолжительностью  $11,0 \pm 1,0$  дней получали 6 (5,8%) пациентов. Интерферон назначали в ректальных свечах в дозе 2 млн. Ед в сутки.

Таблица 4.1

Частота назначения различных комбинаций противовирусных препаратов у обследованных больных цитомегаловирусной инфекцией

Наименование препарата с противовирусным эффектом	Первичная ЦМВ-инфекция n=103		Реактивация ЦМВ-инфекции n=24		Q
	Абс.	%	Абс.	%	
Ганцикловир	11	10,7	3	12,5	0,1
Ганцикловир+интерферон	4	3,9	0	0	1,0
Ганцикловир+ иммуноглобулин	2	1,9	0	0	1,0
Ганцикловир+индукторы интерферона	32	31,1	3	12,5	0,5
Ганцикловир+интерферон+индукторы интерферона	10	9,7	1	4,2	0,4
Ганцикловир+интерферон+иммуноглобулин	2	1,9	0	0	1,0
Ганцикловир+иммуноглобулин+индукторы интерферона	4	3,9	0	0	1,0
Ганцикловир+интерферон+иммуноглобулин+индукторы интерферона	1	1,0	0	0	1,0
Ацикловир+интерферон+индуктор интерферона	1	1,0	0	0	1,0
Интерферон	6	5,8	4	16,7	0,5
Интерферон+индукторы интерферона	3	2,9	2	8,3	0,5
Индукторы интерферона	13	12,6	6	25,0	0,4
Интерферон+иммуноглобулин	5	4,9	0	0	1,0
Интерферон+иммуноглобулин+индукторы интерферона	2	1,9	0	0	1,0
Иммуноглобулин+индукторы интерферона	1	1,0	0	0	1,0
Без этиотропной терапии	6	5,8	5	20,8	0,6

Q – достоверность различия показателей при первичной и реактивированной формах ЦМВ-инфекции

Монотерапия индукторами интерферона назначалась 13 (12,6%) больным. В редких случаях применяли комбинации: интерферон и индуктор интерферона (3 – 2,9%); интерферон и нормальный человеческий иммуноглобулин (1 – 1,0%); интерферон, нормальный человеческий иммуноглобулин и индуктор интерферона (2 – 1,9%), а также нормальный человеческий иммуноглобулин и индуктор интерферона (1 – 1,0%). Нормальный человеческий иммуноглобулин назначался внутримышечно по 3 мл в среднем  $5,1 \pm 1,1$  инъекций на курс.

В одном случае (1,0%) пациент с первичной ЦМВ-инфекцией получил комплекс противовирусных препаратов в виде ацикловира, интерферона и индуктора интерферона (Табл. 4.1). При этом ацикловир назначали в дозировке 4000 мг в сутки в течение 15 дней.

При реактивации ЦМВ-инфекции частота назначения препаратов этиотропной терапии была несколько иной (Табл.4.1). Так, больные с равной частотой получали ганцикловир (7 – 29,2%), индукторы интерферона (6 – 25,0%), несколько реже интерфероны (4 – 16,7%). При этом, по сравнению с больными первичной ЦМВ-инфекцией, больные с реактивацией ЦМВ-инфекции достоверно реже получали ганцикловир как в комбинации, так и в виде монотерапии (Табл.4.1), но достоверно чаще монотерапию интерферонами, индукторами интерферона и их сочетанием. Не получавших противовирусные препараты среди пациентов с реактивацией ЦМВ-инфекции было достоверно больше, чем среди больных с первичной ЦМВ-инфекцией (Табл.4.1).

Для выбора наиболее рациональной схемы этиотропной терапии мы ретроспективно оценили динамику некоторых клинических признаков заболевания у больных приобретенной цитомегаловирусной инфекцией при

Динамика некоторых показателей у больных приобретенной ЦМВ-инфекцией на фоне лечения

Признаки	Ганцикловир n=14	Ганцикловир+индуктор интерферона n=34
Койко-день	17,7±2,2	16,2±0,7
Продолжительность температурной реакции в днях	10,5±2,2	9,9±1,0
Длительность обнаружения ДНК в крови в днях	8,1±1,0	11,2±1,1*

\* – достоверность различия ( $p < 0,05$ ) между показателями

лечении только ганцикловиром и при лечении комбинацией ганцикловира и индукторов интерферона.

Критериями включения в группы сравнения были больные с первичной, либо реактивированной формой ЦМВ-инфекции со среднетяжелым течением. Критериями исключения были больные с первичной, либо реактивированной формой ЦМВ-инфекции с легким или тяжелым течением, а также больные, не получавшие противовирусные препараты, либо получавшие другие препараты с противовирусным действием и их комбинации.

Как следует из таблицы 4.2, достоверных различий у пациентов, лечившихся ганцикловиром, и у пациентов, лечившихся комбинацией ганцикловира с индуктором интерферона, в продолжительности температурной реакции во время стационарного лечения и в койко-днях не наблюдалось. В то же время ДНК из крови больных, получавших монотерапию ганцикловиром исчезала достоверно быстрее, чем у больных с комбинированной терапией. Таким образом, клинические наблюдения продемонстрировали отсутствие преимущества противовирусной комбинированной терапии (ганцикловир+индуктор интерферона) перед

монотерапией ганцикловиром. В то же время экономически монотерапия более выгодна, по сравнению с комбинированной.

Помимо препаратов с противовирусным действием 75 (59,1%) пациентам проводили антибактериальную терапию, назначавшуюся преимущественно в начальный диагностический период заболевания соответственно предварительным диагнозам. После установления диагноза ЦМВ-инфекции, при условии отсутствия обострения сопутствующих заболеваний, антибактериальные препараты отменяли.

Проведенная комплексная терапия у большинства пациентов была эффективной, привела к снижению или нормализации температуры тела, купированию признаков интоксикации и органных поражений. Все больные выписались из стационара с выздоровлением или с улучшением состояния.

## Заключение

Повсеместное распространение и частота инфицирования людей цитомегаловирусом определяет растущую актуальность цитомегаловирусной инфекции в клинической медицине [15,20,21,28,37,45,52,54,56]. Считается, что антитела к цитомегаловирусу встречаются у 91,2 – 100,0% взрослого населения во всех регионах мира [45,52,54,56,73,82,265,268].

Известно, что у большинства иммуносохранных людей инфицирование цитомегаловирусом приводит к латентному течению инфекционного процесса [30,31,321], а наибольшее значение имеет манифестное течение данного заболевания при различных иммунодефицитных состояниях [3,9,32,91,188,328,341,444]. Нередко активация имеющейся ранее ЦМВ-инфекции, либо первичное инфицирование вирусом определяет течение и прогноз таких заболеваний как ВИЧ-инфекция, онкологические процессы, посттрансплантационные состояния и др. [23,43,49,83,86,191,208,216,266,275,279,314,434].

Еще одну из проблем цитомегаловирусная инфекция составляет в качестве внутриутробной инфекции [35,36]. При этом, в отличие от других TORCH-инфекций, тяжелые поражения плода при ЦМВИ могут развиваться в любом триместре беременности [120,294,311], а внутриутробная и интранатальная инфекция у детей может возникать независимо от наличия и уровня специфических антител у матери [120].

В последние годы растет число публикаций о вероятной роли цитомегаловирусов в этиологии различных болезней у людей с нормальным иммунным статусом. Наиболее часто обсуждается цитомегаловирусная этиология язвенного колита и атеросклероза [24,64,78,90,123,385,408]. Предполагается роль ЦМВ как одного из ко-факторов в развитии системных васкулитов, хронических диссеминированных заболеваний легких, криоглобулинемии, опухолевых процессов, детского церебрального паралича, эпилепсии, синдрома Гийена–Барре, синдрома хронической усталости [51,76,132,226,293,331,343,359,372,395,404].

Наличие ЦМВ-инфекции может утяжелять течение заболеваний, например, бактериальной пневмонии, и увеличивает частоту летальных исходов (55 % против 20 % в группе контроля,  $p < 0.01$ ) [139]. Не исключено, что частоту верификации диагноза цитомегаловирусной инфекции значительно активизировали такие современные возможности лабораторной диагностики как полимеразная цепная реакция и иммуноферментный анализ [1,4,5,6,75,155,184,217,239,261,385,413].

Частота регистрации манифестных форм ЦМВ-инфекции у лиц с иммунной депрессией определила изученность клинических проявлений заболевания именно у данной категории людей [9,110,257,277]. Спектр органных поражений, вызываемых цитомегаловирусом у иммунокомпрометированных лиц, чрезвычайно многообразен и затрагивает практически все органы и системы: дыхательную, пищеварительную, гепатобилиарную, мочевыделительную, нервную, сердечно-сосудистую, орган зрения и др. [13,39,191,243,300,328,417].

В то же время в литературе редко встречается описание клинических проявлений приобретенной первичной манифестной формы ЦМВ-инфекции у иммуносохранных пациентов, которые представляли бы собой диагностические критерии, способствующие постановке предварительного диагноза. Отсутствуют также диагностические различия первичной ЦМВ-инфекции и ее реактивации. Порой публикации имеют противоречивые сведения. Так, например, Новосад Е.В. [53] исключает полилимфаденопатию из числа приоритетных симптомов острой ЦМВ-инфекции, а Э.Ф.Зайкова [24] считает цитомегаловирус этиологическим фактором инфекционных лимфаденопатий в 15,9% случаях. Нередко в литературе описывают редко встречающиеся проявления цитомегаловирусной инфекции, например, эозинофильный гастроэнтерит, колит, гемафагоцитарный синдром [78,133,364,367,380,400].

Нет единых подходов и в лечении цитомегаловирусной инфекции. Если методы противовирусной терапии при манифестной ЦМВ-инфекции на фоне

трансплантации органов или ВИЧ-инфекции стандартны, то у иммуносохранных пациентов зачастую предлагаются различные схемы этиотропного лечения [42,63,81,93,126,144,227,337]. Ряд авторов, например, полагают, что наиболее эффективной противовирусной терапией может считаться комбинация противовирусных препаратов с различными механизмами действия [29,46,67,240,250]. Кроме того, появляются публикации об устойчивости цитомегаловируса к известным противовирусным препаратам [134].

Вышеизложенное определило цель нашего исследования – установить клиничко-лабораторные критерии острой цитомегаловирусной инфекции и результативность терапии у взрослых неиммунокомпromетированных больных Краснодарского края.

В течение 2004 – 2015 гг. на базе ГБУЗ «СКИБ» (государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Специализированная клиническая инфекционная больница») г. Краснодара проведены комплексные исследования 127 больных с цитомегаловирусной инфекцией. Отбор пациентов осуществляли по случайному признаку, в основном, по мере поступления на стационарное лечение, учитывая критерии включения, невключения, исключения. Критерием включения являлся подтвержденный серологическими методами диагноз цитомегаловирусной инфекции. К критерию невключения были отнесены случаи первичной формы или реактивацииклинически сходных инфекционных заболеваний (других герпесвирусных инфекций, токсоплазмоза, хламидиоза). Критерием исключения были больные с фоновыми иммунодефицитными заболеваниями и состояниями (ВИЧ-инфекцией, онкологическими заболеваниями, после трансплантации органов, получавшие иммунодепрессанты), а также беременные женщины.

Среди пациентов преобладали мужчины – 88 (69,3%). Женщин было 39 (30,7%). Средний возраст больных составил  $29,9 \pm 0,8$  лет (женщин –  $30,5 \pm 1,6$  лет, мужчин –  $29,6 \pm 0,9$  лет). Большинство пациентов были служащими – 90



(70,9%), рабочими – 11(8,7%) и студентами – 3(2,4%), неработающие и пенсионеры составляли только 23 (18,1%).

Диагноз цитомегаловирусной инфекции верифицировали методом иммуноферментного анализа (ИФА). Первичную форму выставляли на основании выявления CMV-IgM при отрицательных CMV-IgG, либо на основании выявления CMV-IgM и CMV-IgG с авидностью менее 50%. Реактивацию цитомегаловирусной инфекции диагностировали, основываясь на обнаружении CMV-IgG с авидностью 50% и более при низких показателях CMV-IgM. Первичная цитомегаловирусная инфекция была диагностирована у 103 человек, реактивация ЦМВ-инфекции – у 24 больных. Большинству пациентов выполняли полимеразную цепную реакцию с гибридизационно-флуоресцентной детекцией «АмплиСенс®CMV-FL» для обнаружения ДНК ЦМВ в крови, реже в моче и слюне, а также ИФА для выявления антител к предраннему белку цитомегаловируса CMV-IEA-IgM и CMV-IEA-IgG.

Среднетяжелое течение заболевания диагностировано у 124 (97,6%) больных, тяжелое – у 2(1,6), легкое – у 1 (0,8%).

Таким образом, в структуре госпитализированных больных с приобретенной манифестной цитомегаловирусной инфекцией преобладают пациенты мужского пола (88 – 69,3%), лица молодого возраста (29,6±0,9 лет), первичная форма заболевания (103 – 81,1%), среднетяжелое течение (124 – 97,6%).

Помимо лабораторных исследований, необходимых для верификации диагноза, всем пациентам проводили общие анализы крови и мочи, биохимические исследования для определения концентрации глюкозы, мочевины, креатинина, билирубина, аминотрансфераз и других ферментов. Кроме того, части пациентам с первичной ЦМВ-инфекцией проводили исследование иммунного статуса.

Статистическую обработку материала проводили на компьютере IBM PC AT по стандартной методике с использованием программы Microsoft Excel, методов вариационной статистики и непараметрических

коэффициентов [25].

Выполняя одну из поставленных задач исследования, мы проанализировали клиническую картину заболевания у 103 больных с верифицированной приобретенной манифестной первичной формой цитомегаловирусной инфекции. Установлено, что больные госпитализировались в стационар поздно, в среднем на  $16,8 \pm 1,3$  день болезни, что подчеркивает сложности предварительного диагноза данного заболевания. Об этом же свидетельствует частота ошибочных диагнозов врачей амбулаторно-поликлинического звена на догоспитальном этапе, составляющая 81,6%.

Наиболее часто первичная цитомегаловирусная инфекция начиналась остро с повышения температуры до фебрильных значений, сопровождавшейся у большинства пациентов общей слабостью, реже головной болью, ломотой в теле, ознобом, потливостью и другими симптомами. Общая продолжительность температурной реакции составляла  $22,9 \pm 0,9$  дней.

Вторыми по частоте встречаемости были признаки поражения пищеварительной системы (87 – 84,5%), среди которых ведущими симптомами были гепатомегалия (81 – 78,6% физикально, 69 – 76,7% по данным УЗИ) и спленомегалия (56 – 54,4% физикально, 75 – 83,3% по данным УЗИ).

Повышение активности печеночных ферментов (АЛТ, АСТ) отмечалось у большинства больных первичной острой ЦМВ-инфекцией во все сроки заболевания с максимальными показателями во второй декаде заболевания и отсутствием их нормализации в четвертой и пятой декадах.

Помимо аминотрансфераз у больных первичной ЦМВ-инфекцией регистрировали повышение активности лактатдегидрогеназы (ЛДГ) с максимальными значениями данного фермента ( $714,7 \pm 37,2$  Ед/л) у 89,2% больных во вторую декаду заболевания.

Несколько реже наблюдали увеличение показателей  $\gamma$ -глутаминтранспептидазы (ГГТП), щелочной фосфатазы (ЩФ) и креатинкиназы (КФК). Так, повышение ГГТП регистрировали у 57,15 – 77,8% больных во все сроки заболевания с максимальными значениями показателя в первую – третью декады. У 2/3 пациентов активность щелочной фосфатазы (ЩФ) была повышенной в первые три декады заболевания с полной нормализацией показателя у всех обследованных больных в пятой декаде болезни и более поздние сроки. Креатинфосфокиназа (КФК) повышалась у 36,7% больных до умеренных значений ( $268,3 \pm 76,3$  Ед/л) преимущественно в первую декаду заболевания.

Повышение активности перечисленных сывороточных ферментов сопровождалось увеличением концентрации прямого билирубина сыворотки крови у 95,0% пациентов с первичной ЦМВ-инфекцией, особенно в первые 10 дней болезни. При этом уровень общего билирубина в эти же сроки заболевания был повышен только у 36,4% обследованных. Существенно отметить, что измененные показатели билирубина и активности ферментов с одинаковой частотой регистрировали у больных с фоновыми заболеваниями печени и без таковых ( $Q \leq 0,5$ ).

Трактовать повышение активности ферментов как проявление цитомегаловирусного гепатита, по-видимому, однозначно нельзя, поскольку выявление возбудителя (антигенов, ДНК) в тканях печени не входило в задачи нашего исследования. В то же время не исключается гомеостатический метаболический характер ферментемии, доказанный И.М. Рослым (2005) при другой герпес-вирусной инфекции – инфекционном мононуклеозе, обусловленном вирусом Эпштейна-Барра (ВЭБ). В частности, у наших пациентов с острой ЦМВ-инфекцией, как и при ВЭБ-инфекции, наблюдалось одновременное повышение активности АЛТ, АСТ, ЛДГ, ЩФ, ГГТП, КФК – ферментов, имеющих принадлежность к метаболическим зонам и участвующих в регуляции интенсивности метаболических потоков. Следует добавить, что максимальная индукция ферментемии при острой

ЦМВ-инфекции отмечалась на фоне выраженных признаков лихорадки, но не сопровождалась, как при гепатитах другой этиологии, существенными изменениями общего билирубина, общего белка и альбумина, а частота и выраженность ферментемии не различалась у больных с сопутствующими заболеваниями печени и без таковых. Не исключаем также, что кратковременно повышение активности альфа-амилазы мочи без клинических признаков панкреатита, которое мы наблюдали у 44,4% больных первичной острой ЦМВ-инфекцией в первую декаду заболевания, также имело метаболический характер, например, как при септическом шоке и злокачественных образованиях (В.И. Покровский, 2013).

Зачастую у больных первичной острой ЦМВ-инфекцией находили патологию дыхательных путей (63 – 61,2%). Наиболее часто отмечались проявления синдрома назофарингита в виде гиперемии и зернистости слизистой ротоглотки (у 39 – 37,9% пациентов), першения и болей в горле (у 21 – 20,4%), насморка (у 10 – 9,7%), синдрома тонзиллита (у 6 – 5,8%); синдрома трахеобронхита в виде сухого кашля (у 29 – 28,2%) и кашля с отделением мокроты (у 10 – 9,7%), а при аускультации отмечалось ослабленное дыхание (у 14 – 13,6%), жесткое дыхание (у 12 – 11,7%), сухие хрипы (у 4 – 3,9%). По совокупности клинических признаков и результатов рентгенографического исследования у 10 (9,7%) пациентов диагностировали острую очаговую пневмонию.

Обращает на себя внимание частота выявленных изменений общего анализа мочи в виде эритроцитурии (34,2%), протеинурии (26,1%), бактериурии (25,5%) и лейкоцитурии (15,8%) без клинических симптомов поражения мочевыделительной системы и без прироста уровней мочевины и креатинина. Примечательно также, что частота этих изменений не отличалась в разные сроки заболевания – с первой по пятую декады. При этом фоновые хронические заболевания мочевыделительной системы в анамнезе регистрировали только у 6,8% больных, а отклонения от нормы при сонографии почек – у 12,0% обследованных. По-видимому, изменения

общего анализа мочи были общетоксического характера, а возможно, с учетом бактериурии, активацией эндогенной условно-патогенной флоры.

Более редко у больных первичной ЦМВ-инфекцией обнаруживали признаки поражения других органов и систем: увеличение лимфатических узлов у 27 (26,2%) пациентов, экзантему на фоне повышения температуры – у 11(10,7%). Выраженность воспалительной реакции подчеркивало повышение значений С-реактивного белка, которые обнаруживали у 80,0% обследованных в первую декаду первичной ЦМВ-инфекции, у 73,1% – во вторую, у 50,0% – в третью, у 57,1% - в четвертую декады.

Типичным изменением общего анализа крови при первичной острой ЦМВ-инфекции был относительный лимфоцитоз с максимальными показателями во второй и третьей декадах заболевания. Атипичные мононуклеары встречались только у 36 (35,0%) больных.

Изменения иммунного статуса в виде угнетения CD4+ (57,9%), увеличения Т-цитотоксических лимфоцитов CD3+ (89,5%) и CD8+ (88,9%) и снижения CD19+ (77,8%) указывали на самоограничивающуюся острую инфекцию, сдерживание поликлональной активации В-лимфоцитарного звена и отсутствие аутоиммунной перестройки. Глубина уменьшения соотношения CD4+/CD8+ в среднем до  $0,7 \pm 0,1$  свидетельствовали о выраженном повреждении противовирусного звена иммунитета, что согласуется с результатами других исследований [7,23,264]. Считается, что цитомегаловирусная инфекция развивается, как правило, в условиях первичного или вторичного иммунодефицита, поэтому является индикатором иммунологической недостаточности [87]. В то же время у обследованных нами больных имело место увеличение иммунорегуляторного индекса в реконвалесцентный период, что отличает первичную острую ЦМВ-инфекцию, например, от других оппортунистических заболеваний, развивающихся на фоне ВИЧ-инфекции. Динамика иммуноглобулинов класса М при отсутствии существенных изменений иммуноглобулинов других классов у наших пациентов также подчеркивала первичную острую

инфекцию, а активация С4-компонента комплемента у всех обследованных больных на 2-3 неделе заболевания прогнозировала самоограничение острой фазы инфекционного процесса и переход последнего в латентный.

Сохраняющееся на протяжении всего заболевания угнетение нейтрофильного звена иммунитета у обследованных нами больных, наряду с усугубляющимся в динамике снижением В-лимфоцитов и снижением количества IgM без достоверного нарастания IgG, могло указывать на опасность присоединения бактериальных инфекций в реконвалесцентном периоде ЦМВИ.

Наиболее частыми заключениями иммунолога при интерпретации иммунограмм были признаки инфекционного синдрома вирусной этиологии 16(84,2%), истощение противовирусного звена иммунитета (14 – 73,7%), активация NK - клеток (9 – 45,0%), депрессия фагоцитоза (9 – 47,4%) и недостаточность гуморального звена иммунитета (8 – 42,1%).

Больные с реактивацией ЦМВ-инфекции не отличались от больных с первичной ЦМВ-инфекцией по возрасту, но среди них большинство составляли женщины (54,2% против 26,2% при первичной форме,  $Q=0,54$ ).

Госпитализировались больные с реактивацией несколько позднее, чем больные с первичной ЦМВ-инфекцией ( $21,1 \pm 2,0$  дней против  $16,8 \pm 1,3$  дней,  $p > 0,05$ ).

Заболевание у пациентов с реактивацией ЦМВ-инфекции протекало преимущественно в среднетяжелой форме (95,8%). В крови у больных с реактивацией ЦМВ-инфекции достоверно реже обнаруживали ДНК цитомегаловируса по сравнению с больными первичной ЦМВ-инфекцией (74,5% против 28,6%,  $Q=0,8$ ).

Характерными симптомами реактивации ЦМВ-инфекции были общая слабость (100,0%), субфебрилитет (83,3%), гепатомегалия (52,9%), спленомегалия (70,6%), индукция ферментов – АЛТ (72,7%) и ЛДГ (75,0%), относительный лимфоцитоз (62,7%). Реже встречались лабораторные признаки токсической почки (31,4%), синдрома системной воспалительной

реакции в виде повышения С-реактивного белка (33,3%), а также клинические симптомы в виде лимфаденопатии (33,3%), поражения дыхательных путей (25,0%), экзантемы (4,2%).

Сравнивая частоту клинических симптомов у больных манифестной ЦМВ-инфекцией, мы установили, что при первичной форме болезни, по сравнению с реактивацией, достоверно чаще наблюдались острое начало болезни (69,9% против 45,8%,  $Q=0,7$ ), повышение температуры тела (99,0% против 83,3%,  $Q=0,8$ ), в том числе до фебрильных значений (74,8% против 50,0%,  $Q=0,5$ ), гепатомегалия (78,6% против 50,0%,  $Q=0,6$ ) и спленомегалия (54,4% против 29,2%,  $Q=0,5$ ), признаки поражения дыхательных путей (61,2% против 25,0%,  $Q=0,7$ ), экзантема (10,7% против 4,2%,  $Q=0,5$ ). В свою очередь при реактивации ЦМВ-инфекции, по сравнению с первичной ЦМВ-инфекцией, достоверно чаще встречались безлихорадочное течение болезни (16,7% против 1,0%,  $Q=0,9$ ), симптомы астенического синдрома в виде общей слабости (100,0% против 98,1%,  $Q=1,0$ ), подташнивание (20,8% против 8,7%  $Q=0,6$ ) и головокружение (16,7% против 4,9%,  $Q=0,6$ ).

Таким образом, у больных первичной ЦМВ-инфекцией при ранжировании частоты встречаемости клинических симптомов в порядке убывания их можно расположить следующим образом 1) повышение температуры тела; 2) оющая слабость; 3) гепатомегалия; 4) фебрилитет; 5) острое начало; 6) спленомегалия; 7) гиперемия ротоглотки; 8) головная боль; 9) ломота в теле; 10) кашель. У больных с реактивацией приоритетный порядок расположения наиболее значимых симптомов выглядит так: 1) общая слабость; 2) повышение температуры тела; 3) фебрильная температура; 4) гепатомегалия; 5) острое начало; 6) головная боль; 7) увеличение лимфоузлов; 8) потливость; 9) спленомегалия; 10) ломота в теле.

При сравнении результатов лабораторных тестов у больных первичной ЦМВ-инфекцией, по сравнению с больными с реактивацией, отмечаются достоверно более значимый лимфоцитоз ( $47,8 \pm 0,8\%$  против  $40,5 \pm 1,6\%$ ,  $p < 0,05$ ), частота прямой гипербилирубинемии (65,6% против 19,0%,  $Q=0,8$ ),

уровень и частота повышения активности ферментов АЛТ ( $131,4 \pm 7,9$  Ед/л против  $73,4 \pm 18,4$  Ед/л,  $p < 0,05$  и  $87,6\%$  против  $50,0\%$ ,  $Q=0,8$ ), АСТ ( $86,8 \pm 6,0$  Ед/л против  $46,6 \pm 6,8$  Ед/л,  $p < 0,05$  и  $77,9\%$  против  $35,3\%$ ,  $Q=0,7$ ), ЛДГ ( $616,1 \pm 18,3$  Ед/л против  $381,6 \pm 30,0$  Ед/л,  $p < 0,05$  и  $73,9\%$  против  $37,0\%$ ,  $Q=0,7$ ), ГГТП ( $125,0 \pm 13,0$  Ед/л против  $66,1 \pm 28,4$  Ед/л,  $p < 0,05$  и  $79,5\%$  против  $18,2\%$ ,  $Q=0,9$ ), ЩФ ( $124,5 \pm 9,1$  Ед/л против  $61,3 \pm 9,4$  Ед/л,  $p < 0,05$  и  $46,3\%$  против  $16,7\%$ ,  $Q=0,6$ ), а также СРБ ( $18,8 \pm 2,3$  мг/л против  $5,0 \pm 2,2$  мг/л,  $p < 0,05$  и  $74,2\%$  против  $40,0\%$ ,  $Q=0,6$ ).

По результатам исследования общего анализа мочи у больных первичной ЦМВ-инфекции, по сравнению с больными реактивацией ЦМВ-инфекции, более выражены изменения в общем анализе мочи в виде протеинурии ( $0,10 \pm 0,02$  г/л против  $0,05 \pm 0,02$  г/л,  $p < 0,05$ ), лейкоцитурии ( $5,9 \pm 1,0$  против  $3,3 \pm 0,4$  в поле зрения,  $p < 0,05$ ), ацетонурии ( $1,0 \pm 0,2$  против 0 по числу+,  $p < 0,05$ ).

Таким образом, можно заключить, что для первичной манифестной формы острой ЦМВ-инфекции, по сравнению с реактивацией, характерно более острое течение с наибольшей частотой и выраженностью полиорганных поражений. Для реактивации ЦМВ-инфекции, в отличие от первичной формы, более присуще безлихорадочное течение, астеновегетативные симптомы в виде общей слабости, подташнивания и головокружения.

Комплексное лечение больных с цитомегаловирусной инфекцией включало этиотропную терапию препаратами с противовирусным эффектом и средства патогенетической и симптоматической терапии. Так, в качестве этиотропного лечения большинство больных с первичной формой ЦМВ-инфекции ( $61 - 59,2\%$ ) получали ганцикловир в виде монотерапии или в сочетании с другими препаратами с противовирусной активностью. Больные с реактивацией ЦМВ-инфекции с равной частотой получали ганцикловир ( $7 - 29,2\%$ ), индукторы интерферона ( $6 - 25,0\%$ ), несколько реже интерфероны ( $4$



– 16,7%) и чаще, чем пациенты с первичной ЦМВ-инфекцией, оставались без противовирусных препаратов.

Выполняя одну из задач своего исследования, мы сравнили эффективность двух схем этиотропной терапии у больных приобретенной ЦМВ-инфекцией: ганцикловиром и комбинацией ганцикловира и индуктора интерферона - циклоферона. Критериями включения в группы сравнения были больные с первичной, либо реактивированной формой ЦМВ-инфекции со среднетяжелым течением. Критериями исключения были больные с первичной, либо реактивированной формой ЦМВ-инфекции с легким или тяжелым течением болезни, а также больные, не получавшие противовирусные препараты, либо получавшие другие препараты с противовирусным действием и их комбинации.

Оценив в динамике лечения частоту и выраженность некоторых симптомов заболевания, мы пришли к выводу, что достоверных различий у пациентов, лечившихся ганцикловиром, и у пациентов, лечившихся комбинацией ганцикловира с индуктором интерферона, в продолжительности температурной реакции во время стационарного лечения ( $10,5 \pm 2,2$  дней против  $9,9 \pm 1,0$  дней,  $p > 0,05$ ) и в койко-днях ( $17,7 \pm 2,2$  против  $16,2 \pm 0,7$ ,  $p > 0,05$ ) не наблюдалось. В то же время ДНК из крови больных, получавших монотерапию ганцикловиром, исчезала достоверно быстрее, чем у больных с комбинированной терапией. Таким образом, клинические наблюдения продемонстрировали отсутствие преимущества противовирусной комбинированной терапии (ганцикловир+индуктор интерферона) перед монотерапией ганцикловиром.

В целом, проведенные исследования позволили уточнить частоту, характер и выраженность клинической симптоматики, приобретенной первичной и реактивированной форм ЦМВ-инфекции среди госпитализированных в ГБУЗ «СКИБ» г. Краснодара взрослых неиммунокомпromетированных больных, а также определить оптимальную этиотропную терапию.

Результаты проведенных исследований, на наш взгляд, имеют перспективу, заключающуюся в исследовании различных комбинаций препаратов этиотропной и иммунокорригирующей терапии с оценкой динамики не только частоты и выраженности клинических симптомов, но и показателей иммунного статуса. Интересными также могут быть катamnестические наблюдения за больными, перенесшими, как первичную, так и реактивацию ЦМВ-инфекции для формирования рекомендаций диспансеризации пациентов с этим заболеванием.

## ВЫВОДЫ

1. В структуре госпитализированных в ГБУЗ «СКИБ» г. Краснодара больных с острой цитомегаловирусной инфекцией преобладают пациенты мужского пола (69,3%), молодого возраста ( $29,6 \pm 0,9$  лет), с первичной формой заболевания (81,1%).
2. У большинства больных с первичной формой острой ЦМВ-инфекции наблюдаются фебрильная температура (69,9%) продолжительностью  $22,9 \pm 0,9$  дней, гепатомегалия (76,7%) и спленомегалия (83,3%) по данным УЗИ, поражение дыхательных путей (61,2%), относительный лимфоцитоз (80,2%), повышение активности АЛТ (87,6%), АСТ (77,9%), ЛДГ (73,9%), ГГТП (79,5%). Реже встречаются лимфаденопатия (26,2%), экзантема (10,7%), отклонения в общем анализе мочи (34,2%).
3. Изменения в иммунном статусе больных первичной острой ЦМВ-инфекцией указывают на преходящий вторичный иммунодефицит на фоне острой самоограничивающейся инфекции вирусной этиологии (100,0%) с угнетением нейтрофильного звена иммунитета у трети обследованных пациентов.
4. Первичная острая форма отличается от реактивации ЦМВ-инфекции более остро выраженным течением инфекционного процесса, аргументируемым достоверно большей частотой острого начала болезни, повышения температуры тела, в том числе до фебрильных значений, полиорганных поражений (гепатомегалии, дыхательных путей, экзантемы), выраженности лимфоцитоза, С-реактивной протеинемии, протеинурии, лейкоцитурии и ацетонурии, частотой и степенью повышения активности ферментов АЛТ, АСТ, ЛДГ, ГГТП и ЩФ.
5. Монотерапия ганцикловиром является предпочтительной, по сравнению с комбинацией ганцикловира и индуктора интерферона, в качестве этиотропного лечения больных с острой формой цитомегаловирусной инфекции, поскольку, не различаясь по продолжительности

температурной реакции и стационарного лечения, приводит к более ранней элиминации ДНК возбудителя из крови.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Частота ошибочных предварительных диагнозов, равная 78,7%, позволяет рекомендовать для обследования на ЦМВ-инфекцию лихорадящих больных и больных с длительным субфебрилитетом при наличии гепатоспленомегалии, относительного лимфоцитоза, индукции ферментов АЛТ, АСТ, ЛДГ, ГГТП и ЩФ.
2. Исследованиями, которые с высокой долей вероятности позволяют установить диагноз и длительность течения ЦМВ-инфекции, являются: определение CMV-IgM и CMV-IgG, авидность CMV-IgG методом иммуноферментного анализа в динамике, а также ДНК вируса цитомегалии в крови и моче. Первичную форму диагностируют на основании выявления CMV-IgM при отрицательных CMV-IgG и последующей сероконверсии, либо наличия CMV-IgG с авидностью менее 50%. Реактивацию цитомегаловирусной инфекции диагностируют, основываясь на обнаружении CMV-IgG с авидностью 50% и выше при низких показателях CMV-IgM. Обнаружение ДНК ЦМВ в крови в сочетании с определением количества CMV-IgM имеет диагностическое значение для определения остроты инфекционного процесса.
3. Для диагностики и дифференциальной диагностики первичной острой ЦМВ-инфекции можно использовать ранжирование частоты встречаемости клинических симптомов в порядке убывания: 1) повышение температуры тела (99,0%); 2) общая слабость (98,1%); 3) спленомегалия (83,3%); 4) гепатомегалия (76,7%); 5) фебрилитет (74,8%); 6) острое начало (69,9%); 7) гиперемия ротоглотки (37,9%); 8) головная боль (35,0%); 9) ломота в теле (31,1%); 10) кашель (28,2%); а у больных с реактивацией, соответственно: 1) общая слабость (100,0%); 2) повышение

температуры тела (83,3%); 3) спленомегалия (70,6%); 4) гепатомегалия (52,9%); 5) фебрильная температура (50,0%); 6) острое начало (45,8%); 7) головная боль (41,7%); 8) увеличение лимфоузлов (33,3%); 9) потливость (29,2%); 10) ломота в теле (25,0%).

4. Продолжительность температурной реакции и длительность стационарного лечения не различаются у больных острой цитомегаловирусной инфекцией, получавших в качестве этиотропного лечения монотерапию ганцикловиром или комбинацию ганцикловира с индуктором интерферона циклофероном. В то же время ганцикловир, по сравнению с комплексом ганцикловира и индуктора интерферона, приводит к достоверно более быстрой элиминации ДНК цитомегаловируса из крови. Реконвалесцентам манифестной первичной ЦМВ – инфекцией перед выпиской из стационара рационально исследовать иммунный статус и ДНК вируса цитомегалии для исключения затяжного течения заболевания. Наличие выраженных изменений иммунного статуса является основанием диспансерного наблюдения реконвалесцентов у врача – иммунолога.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Алексеева М.Л., Екимов А.Н., Екимова Е.В., Иванец Т.Ю., Колодыко В.Г. Подходы к диагностике цитомегаловирусной инфекции в акушерстве и неонатологии //Пробл. репродукции.– 2010.– №5(16). – С. 52–56.
2. Андабеков Т.Т., Клочкова Т.Г., Урбанский А.И., Самсонов Р.Б., Школьник М.И., Евтушенко В.И., Карелин М.И. Рак предстательной железы у больных цитомегаловирусной инфекцией //Вопр. онкол. – 2009. –№ 2(55). – С.183–186.
3. Асцатурова О.Р., Никонов А.П. Цитомегаловирусная инфекция и беременность //Consil. med.– 2008.– № 6(10).– С. 34–37.
4. Баранова И.П., Керимова Ж.Н. Прогнозирование риска развития и манифестации цитомегаловирусной инфекции у детей первого года жизни //Дет. инфекции. – 2009. –№ 1(8).– С. 53–57.
5. Баранова И.П., Керимова Ж.Н., Коннова О.А., Агеева Н.В., Сосновский А.Е. Клинические проявления цитомегаловирусной и других инфекций у детей первого года жизни //Международ. неврол. ж. – 2008. – № 5.– С. 22–25.
6. Баранова И.П., Керимова Ж.Н., Коннова О.А., Лесина О.Н., Никольская М.В., Краснова Л.И. Клинические варианты и классификация цитомегаловирусной инфекции у детей раннего возраста //Дет. инфекции. – 2010. –№ 2(9). – Р. 22–28.
7. Барычева Л.Ю., Голубева М.В., Огузова Э.Ю. Роль врожденной цитомегаловирусной инфекции в нарушении механизмов иммунной адаптации //Мед. вестн. Сев. Кавказа. – 2008. – № 3. – С.15–19.
8. Барышников Е.Н., Дроздов В.Н., Шулятьев И.С., Парфенов А.И., Лазебник Л.Б. Цитомегаловирусная инфекция у больных язвенным колитом //Эксперим. и клин. гастроэнтерол. – 2010. – №10. – С. 25–28.
9. Бахлыкова Н.Ю., Ковалева Н.Э., Базарный В.В. Оценка противовирусного иммунитета у беременных женщин с микстинфекцией (ВИЧ+ЦМВ), проживающих в Сургуте //Клин. лаб. диагност. – 2009. – № 7. – С.35–37.
10. Безроднова С.М., Кучерко Е.И., Макаренко И.Н., Хорев О.Ю. Пороки развития желудочно-кишечного тракта при герпесвирусных инфекциях //Матер. 14 Конгресса детских гастроэнтерологов России, Москва, 13–15 марта, 2007.– 2007.– С. 244–246.
11. Божбанбаева Н.С. Поражение сердца у детей с острым течением внутриутробной цитомегаловирусной инфекции //Рос. мед. ж. – 2010. – №6. – С.21–24.
12. Вартамян Р.В. Терапевтическая эффективность специфических иммуноглобулинов для внутривенного введения при цитомегаловирусной инфекции у детей //Дет. инфекции. – 2010. –№1(9).– С. 40–44.

13. Васильева Т.Е., Литвинова Н.Г., Шахгильдян В.И., Ольшанский А.Я., Филиппов П.Г., Морозова С.В., Кравченко А.В., Груздев Б.М., Данилова Т.В. Легочная патология у больных ВИЧ-инфекцией //Терапевт. арх. – 2007. –№ 11(79). – С. 31–35.
14. Володин Н.Н., Корнюшин М.А., Медведев М.И., Знаменская А.А., Фомина В.Л., Неижко Л.Ю., Горбунов А.В. Этапное применение методов лучевой диагностики для выявления структурных изменений головного мозга у новорожденных и детей раннего возраста при врожденной цитомегаловирусной инфекции //Вопр. практ. педиатрии.– 2006.– №3(1). – С. 57–60.
15. Фомин В.В., Сабитов А.У., Царькова С.А., Бейкин Я.Б.Герпетическая инфекция у детей (Инфекционный мононуклеоз, цитомегаловирусная инфекция, ветряная оспа) – 2008. – С. 184.
16. Гетия Е.Г., Солдатова И.Г., Дегтярева М.В., Володин Н.Н., Бабак О.А., Павлова М.В., Федорова Н.Е., Гаджиева З.С., Адиева А.А., Выжлова Е.Н. Динамика маркёров цитомегаловирусной инфекции у пациентов отделений реанимации недоношенных детей на первом году жизни и влияние терапии вифероном на исход внутриутробной инфекции //Герпес. – 2010. – № 1.– С. 23–28.
17. Гулямова М.Д., Ризопулу А.П., Камилов Х.М., Файзиева У.С., Умарова А.А., Гариб Ф.Ю., Арипова Т.У. Иммунологическая характеристика больных хроническими увеитами герпетического и цитомегаловирусного генеза //Мед. иммунол. – 2005. –№ 5-6(7).– С. 543–550.
18. Гумилевский Б.Ю., Петров В.И., Гумилевская О.П. Иммунологические механизмы развития хронической дисфункции трансплантированной почки //Вестн. ВолГМУ. – 2008. – № 3. – С.26–28.
19. Деконенко Е.П., Рудометов Ю.П., Рузанова С.А., Соколов М.В., Белялетдинова И.Х. Менингоэнцефалит, ассоциированный с цитомегаловирусом, Herpes simplex и Varicella-zoster //Журнал неврологии и психиатрии им. Корсакова. – 2011. –№7(111). – С.66–70.
20. Долгих Т.И., Далматов В.В., Запарий Н.С., Кадцына Т.В. Цитомегаловирусная инфекция в Омской области //Ж. микробиол., эпидемиол. и иммунобиол.– 2008. – № 3.– С. 85–87.
21. Долгих Т.И., Соколова Т.Ф., Мироненко М.М., Запарий Н.С., Турок Н.Е., Носкова Ф.В., Магда Н.А. Клинико-лабораторный мониторинг врожденного и приобретенного токсоплазмоза у детей //Рос. педиатр. Ж. – 2010. – №6. – С.29–32.
22. Егорова Н.Ю. Цитомегаловирусный мононуклеоз (клиника, диагностика, дифференциальный диагноз): Автореф. канд. дис. мед. наук. – М., 2007. – С. 28.

23. Емельянова С.С., Виноградская Г.Р. Факторы риска цитомегаловирусного заболевания после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток //Матер. науч конф. – Санкт-Петербург. – 7–8 нояб., 2006. – С. 383–395.
24. Зайкова Э.Ф., Долгих Т.И., Носкова Ф.В. Этиологическая структура и клинико-иммунологическая характеристика лимфаденопатий инфекционного генеза в Омской области //Эпидемиол. и инфекц. болезни. – 2008. – № 1. – С. 18–22.
25. Зайцев В.М., Лифляндский В.Г. Прикладная медицинская статистика – СПб. – 2000. – С. 300.
26. Иванова М.Р., Хараева З.Ф., Аппаева Б.Т., Жемухова Р.М. Сывороточные маркёры апоптической активности пациентов с некоторыми хроническими вирусными инфекциями //Вестн. РУДН. Сер. Мед. – 2008. – №7. – С. 258–262.
27. Инфекционный мононуклеоз (Эпштейна-Барр вирусная инфекция, цитомегаловирусная инфекция, инфекция вируса герпеса человека 6 типа) у детей и подростков /Учебное пособие под ред. Учайкина В.Ф.– М., 2012. – 91 с.
28. Инфекционные болезни: национальное руководство /Под ред. Н.Д. Ющука, Ю.Я. Венгерова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. – (Серия «Национальные руководства»).
29. Карал-оглы Д.Д., Мезенцева М.В., Агрба В.З., Пронин А.В., Санин А.В., Наровлянский А.Н.Эффективность применения новых отечественных препаратов фоспренил и гамавит у обезьян, инфицированных цитомегаловирусом //Материалы конференции ГУ НИИЭМ им. Н.Ф. ГамалеиРАМН. – 2007. – С. 204–214.
30. Кистенева Л.Б., Сускова В.С., Емец В.И., Чешик С.Г. Особенности цитокинового статуса у детей с латентной и персистирующей формами цитомегаловирусной инфекции //Рос. вестн. перинатол. и педиатрии. – 2009. –№ 4(54). – С.64–68.
31. Кистенева Л.Б., Сускова В.С., Серобян А.Г., Малышев Н.А. Особенности цитокинового статуса беременных с гепатитом С и цитомегаловирусной инфекцией //Инфекц. болезни. – 2009. –№ 4(7). – С.18–22.
32. Козлова А.В., Сюткин В.Е., Чжао А.В. Цитомегаловирусная инфекция и трансплантация печени //Инфекционные болезни. – 2010. –№3(8). – С. 46–51.
33. Корчинська О.О. Передгравідарна підготовка жінок, інфікованих цитомегаловірусом //Одеськ. мед. ж. – 2003. – № 5.– С. 67–70,127–128.
34. Котлуков В.К., Блохин Б.М., Румянцев А.Г., Делягин В.М., Мельникова М.А. Цитомегаловирусная инфекция и синдром



- бронхиальной обструкции у детей первых трех лет жизни //Вопр. практ. педиатрии. – 2006. –№3(1). – С. 30 – 33.
35. Кравченко Л.В. Роль интерлейкинов при цитомегаловирусной инфекции у детей первых месяцев жизни //Актуал. вопросы акуш. и педиатрии. – 2006. – Спец. вып. – С. 91–95,124.
36. Кравченко Л.В., Афонин А.А. Особенности цитокинового статуса у детей первых месяцев жизни с генерализованной цитомегаловирусной инфекцией //Педиатрия. – 2011. –№1(90). – С.39–43.
37. Крамарь Л.В., Карпухина О.А. Цитомегаловирусная инфекция у детей: клиника, диагностика, лечение //Лекарственный вестник. – 2010. –№6(5) – С. 43–46.
38. Краснов В.В., Малышева Е.Б. Цитомегаловирусная инфекция (скрытая угроза): Пособие для врачей. – Издательство НГМА. – Нижний Новгород, 2004. – С. 60.
39. Крючко Д.С. Кардиальные проявления цитомегаловирусной инфекции у новорожденных //Рос. вестн. перинатол. и педиатрии. – 2006. –№4(51). – С. 15–19.
40. Кутихин А.Г., Южалин А.Е., Брусина.Б., Брико Н.И. Роль инфекционных агентов в появлении злокачественных опухолей //ЖМЭИ. – 2012. – №5. – С.104–114.
41. Лабораторная диагностика инфекционных болезней. Справочник /Под редакцией академика РАМН д.м.н. проф. В.И. Покровского, д.б.н. проф. М.Г. Твороговой, к.м.н. Г.А. Шипулина. – М.: Издательство БИНОМ, 2013. – С. 648.
42. Маккавеева Л.Ф. Положительный результат лечения цитомегаловирусной инфекции у ребенка с поражением центральной нервной системы //Дет. инфекции. – 2008. – №4(7). – С. 69–70.
43. Марданлы С.Г. и др. Цитомегаловирусная инфекция /С.Г. Марданлы, Г.И. Кирпичникова, В.А. Неверов. – Электрогорск, 2007. – С. 32.
44. Марданлы С.Г. Сравнительные испытания новых отечественных тест-систем для диагностики цитомегаловирусной инфекции //Вестн. Рос. воен.-мед. акад. – 2009. – № 2. – С.149–153.
45. Масюкова С.А. Инфекции, передающиеся половым путем //Венеролог.– 2004. – № 12. – С. 12–16.
46. Мелехова Н.Ю., Иванян А.М., Осадчев В.Б., Подзолкова Н.М., Костава М.Н., Прилепская В.Н., Литвин А.А., Стовбун С.В., Сергиенко В.И. Лечение цитомегаловирусной инфекции //Вопр. гинекол., акушерства и перинатол.– 2006.– №3(5).– С. 43–46.

47. Мирзоева Т.Н. Морфофункциональные изменения плаценты при цитомегаловирусной инфекции //Международ. мед. ж. (Украина). – 2010. – №2(16). – С. 44–48.
48. Михайлова Н.А., Долгих Т.И., Бутова Е.А., Долгих В.Т. Роль инфекций, передаваемых половым путем, в развитии дисплазии и рака шейки матки у женщин репродуктивного возраста //Омск. науч. вестн. – 2004. – № 1. – С.157–159.
49. Мосешвили Э.Г., Пурло Н.В., Гаранжа Т.А., Суворова П.А., Филатов Ф.П., Бирюкова Л.С. Цитомегаловирусная инфекция у реципиентов почечного трансплантата //Гематол. и трансфузиол. – 2008. –№5(53). – С.40–41.
50. Науменко В.А., Манькин А.А., Гущина Е.А., Федорова Н.Е., Павлова М.В., Кущ А.А. Локализация сверххранного белка IE-1 pp72 цитомегаловируса человека в околядерном включении на поздней стадии инфекции //Вопр. вирусол. – 2009. –№6(54).– С. 33–37.
51. Непокучицкая Н.В., Алакаева И.Б. Гематологические изменения у новорожденных и детей первых месяцев жизни с врожденными инфекциями //Педиатрия. – 2009. –№1(87). – С. 38–42.
52. Никонов А.П., Асцатурова О.Р. Цитомегаловирусная инфекция //Consiliummedicum. – Педиатрия. – 2009. – № 1. – С. 7–10.
53. Новосад Е.В., Шамшева О.В., Львов Н.Д., Мельниченко А.В., Егорова Н.Ю., Михайловская Г.В., Никитина А.А., Зоненшайн Т.П. Инфекционный мононуклеоз, ассоциированный с вирусом герпеса 6 типа //Дет. инфекции. – 2008. –№1(7).– С. 36–38.
54. Островская О.В., Власова М.А., Наговицына Е.Б., Морозова О.И., Ивахнишина Н.М. Распространенность TORCH-инфекций у женщин Приамурья //Бюл. физиол. и патол. дыхания.– 2008. – №30.– С. 72–77.
55. Панкрушина А.Н., Быкова Н.В., Жигулина В.В., Макарова И.И. Изучение обмена липидов у больных, инфицированных цитомегаловирусом и вирусами, вызывающими острые респираторные заболевания //Технол. жив. систем. – 2007. – №2(4). – С. 47–52.
56. Петрова М.С., Попова О.П., Вартамян Р.В., Соколова М.В., Бондарева Л.Н., Келли Е.Н. Коклюш и цитомегаловирусная инфекция у детей //Эпидемиол. и инфекц. болезни.– 2008. – № 5.– С. 57–60.
57. Пустотина О.А., Екимова Е.В., Павлютенкова Ю.А. Антитела к возбудителям некоторых инфекций TORCH-комплекса в крови матери и новорожденного //Пробл. репродукции. – 2006. –№5(12). – С.70–74.
58. Розанова Е.Б., Терлинская Л.Е., Калибердина А.Ф., Барисани-Асенбауэр Т. Антитела к цитомегаловирусу в слезной жидкости у пациентов с ретинитами //Арх.вирусологии. – 2006. – №12(151). – С. 2407–2417.

59. Рослый И.М., Абрамов С.В. Биохимические показатели в оценке цитолитических механизмов и метаболических процессов на примере инфекционного мононуклеоза //Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2005. – №5. – С.33–41.
60. Симованьян Э.Н., Денисенко В.Б., Бекетова Е.В., Пушкарная В.В., Барина В.В. Влияние ВИЧ-инфекции матерей на течение и исходы внутриутробной цитомегаловирусной инфекции //Инфекц. болезни. – 2009. – № 4(7). – С. 6–11.
61. Смирнов А.В., Чуелов С.Б., Брюсова И.Б., Иванова Ю.Н., Волкова Г.И., Карпина Л.М., Степанов А.Э., Аверьянова Ю.В., Фокин Н.В., Россина А.Л., Учайкин В.Ф. Клинические варианты течения цитомегаловирусного гепатита //Дет. инфекции. – 2008. – № 1(7). – С. 18–22.
62. Скрипниченко Н.В., Иванова Г.П., Скрипниченко Е.Ю., Железникова Г.Ф., Мурина Е.А.Эффективность препарата ВИФЕРОН в комплексной терапии вирусных энцефалитов раннего возраста //Вестник Ферона.– 2016. – № 1.– С. 23-37
63. Трахтман П.Е., Балашов Д.Н., Пашанов Е.Д. Современные подходы к лечению цитомегаловирусной инфекции. Клиническая лекция. //Пробл. репродукции. – 2005. – № 4(11). – С. 47–50.
64. Учайкин В.Ф., Смирнов А.В., Чуелов С.Б., Брюсова И.Б., Иванова Ю.Н., Волкова Г.И., Карпина Л.М., Степанов А.Э., Аверьянова Ю.В., Россина А.Л. Цитомегаловирусный гепатит у детей //Дет. инфекции. – 2007. – № 4(6). – С.12 – 16.
65. Федорова Н.Е., Соколова Т.М., Меджидова М.Г., Куц А.А. Различная регуляция митохондриального апоптоза и экспрессии гена bcl-2 в покоящихся и делящихся фибробластах человека, зараженных цитомегаловирусом //Цитология. – 2010. – № 2(52). – С. 168–176.
66. Федотов Э.А., Лагунина Л.Е., Шварц Ю.Г. Дополнительные факторы риска асинхронности реполяризации желудочков при Q-инфаркте миокарда //Рос. кардиол. ж. – 2007. – № 3. – С. 27–30.
67. Чеботкевич В.Н., Солонский А.В., Волков А.В. Оценка клинической эффективности методов традиционной китайской медицины при лечении инфекций, передающихся половым путем //Традиц. мед. Восток и Запад. 2006.– № 2(3). – С. 31–36.
68. Черноусов А.Д. Клиническая характеристика сочетанной латентной ЦМВ- и ВИЧ-инфекции. Случай из практики, 5-летнее наблюдение //Герпес. – 2007. – № 1. – С. 45–47.
69. Чешик С.Г., Кистенева Л.Б., Стаханова В.М., Шарапов Б.У., Малышев Н.А. Диагностика и лечение цитомегаловирусной инфекции у

- беременных женщин //Эпидемиол. и инфекц. болезни. – 2005 – № 5. – С. 27–33.
70. Чуелов С.Б., Россина А.Л., Смирнов А.В., Брюсова И.Б., Волкова Г.И., Иванова Ю.Н., Дроздов А.В., Карпина Л.М., Нажимов В.П., Степанов А.Э. Этиологическая структура циррозов печени у детей //Дет. инфекции. – 2008. – № 1(7). – С. 14–18.
71. Шахгильдян В.И., Васильева Т.Е., Перегудова А.Б., Груздев Б.М., Данилова Т.В., Мартынова Н.Н., Филиппов П.Г., Литвинова Н.Г., Павлова Л.Е., Тишкевич О.А. Спектр, особенности клинического течения, диагностика оппортунистических и сопутствующих заболеваний у ВИЧ-инфицированных больных инфекционного стационара Москвы //Терапевт. арх. – 2008. –№11(80). – С.10–17.
72. Шахгильдян В.И., Литвинова Н.Г., Морозова С.В., Шипулина О.Ю., Павлова Л.Е., Перегудова А.Б., Васильева Т.Е., Кравченко А.В., Серебрякова Т.Г., Груздев Б.М. Клиническое значение обнаружения ДНК микобактерий туберкулеза, цитомегаловируса, токсоплазмы в бронхоальвеолярном лаваже и биоптатах бронхов у ВИЧ-инфицированных больных с легочной патологией //Эпидемиол. и инфекц. болезни.– 2006. – № 6.– С.50–54.
73. Шинкаренко Н.Н. Эпидемиологические особенности герпетической и цитомегаловирусной инфекций и совершенствование эпидемиологического надзора за ними: Автореф. канд. биол. наук.– 2006. – С. 25.
74. Шломина И.А., Птицына Ю.С., Матвеева Е.М. Влияние цитомегаловирусной инфекции на уровень растворимого Fas-протеина у ВИЧ-инфицированных лиц, несущих анти-НСV и HBsAg //Вестн. Нижегород. ун-та. Сер. Биол. – 2004. – № 3.– С. 201–203.
75. Эбралидзе Л.К., Ведунова С.Л., Мальцева Н.Н., Лавров В.Ф., Гольцов В.А., Зверев В.В. Иммуноферментная тест-система для выявления низкоавидных IgG-антител к цитомегаловирусу человека ("ЦМВ-диагност") //Вопр. вирусол.– 2005.– № 6(50). – С. 41–44.
76. Яруллина Д.Р., Ильинская О.Н., Силкин Н.И., Салахов М.Х., Хайруллин Р.Н. Инфекционная природа атеросклероза: факты и гипотезы //Учен. зап. Казан. гос. ун-та. – 2010.– № 1(152). – С. 136–154.
77. Abou-Ayache R., Büchler M., Le Pogamp P., Westeel P.F., Le Meur Y., Etienne I., Hurault de Ligny B., Toupance O., Caillard S., Sinnasse-Raymond G., Touchard G. The influence of cytomegalovirus infections on patient and renal graft outcome: a 3-year, multicenter, observational study (Post-ECTAZ Study) //Transplant Proc. – 2011. –№7(43). – P.2630–2635.
78. Abukawa Daiki, Takeyama Junji, Miura Katsushi. Eosinophilic gastroenteritis with cytomegalovirus infection in an immunocompetent child //World J. Gastroenterol. – 2007. –№ 34(13). – P. 4653–4654.

79. Adler S.P. Screening for cytomegalovirus during pregnancy //Infect. Dis. Obstet. Gynecol. – 2011. – №2011. – P.1–9.
80. Agaimy A., Mudter J., Märkl B., Chetty R. Cytomegalovirus infection presenting as isolated inflammatory polyps of the gastrointestinal tract //Pathology. – 2011. –№5(43). – P.440–446.
81. Ahmed A. Antiviral Treatment of Cytomegalovirus Infection //Infect. Disord. Drug Targets. – 2011. – Jun 30.
82. Aiello A.E., Dowd J.B., Alley D.E. Socioeconomic disparities in the seroprevalence of cytomegalovirus infection in the US population: NHANES III //Epidemiol. and Infec.– 2009.– V№ 1(137).– P. 58–65.
83. Ak O., Yildirim M., Kucuk H.F., Gencer S., Demir T.Infections in renal transplant patients: risk factors and infectious agents //Transplant Proc. 2013. – 45(3). – P.944.
84. Albert Josefina, Morales-Buenrostro Lusi E., Correa-Rotter Ricardo, Mucoz - Trejo Teresa, Zeciga-Varga Javier, Cuellar-Gonzalez Juan V., Mayorga-Madrigal Hector, Vanegas-Carrero Ramyn, Aranda Francisco, Rodreguez-Romo Roxana, Herrera-Garcez Carlos, Gonzalez-Michaca Luis, Sierra-Madero Jujan G. Long-term renal graft function and survival in patients with high-risk for cytomegalovirus infection receiving preemptive therapy //Rev. invest. clin. – 2008. –№ 5(60). – P. 365–374.
85. Alexander Bryan T., Hladnik Lindsay M., Augustin Kristan M., Casabar Ed, McKinnon Peggy S., Reichley Richard M., Ritchie David J., Westervelt Peter, Dubberke Erik R. Use of cytomegalovirus intravenous immune globulin for the adjunctive treatment of cytomegalovirus in hematopoietic stem cell transplant recipients / Pharmacotherapy. – 2010. – № 6(30). –P. 554–561.
86. Al-Hajjar S., Al Seraihi A., Al Muhsen S., Ayas M, Al Jumaah S., Al Jefri A., Shoukri M., El Solh H. Cytomegalovirus infections in unrelated cord blood transplantation in pediatric patients: incidence, risk factors and outcomes. //Hematol. Oncol. Stem. Cell. Ther. – 2011. –№2(4). – P.67–72.
87. Alonso Arias R., Moro-García M.A., Echeverría A., Solano-Jaurrieta J.J., Suárez-García F.M., López-Larrea C.Intensity of the humoral response to cytomegalovirus is associated with the phenotypic and functional status of the immune system //J Virol. 2013. – №87(8). – P.4486–4495.
88. Alpantaki K., Katonis P., Hadjipavlou A.G., Spandidos D.A., Sourvinos G. Herpes virus infection can cause intervertebral disc degeneration: a causal relationship? //J. Bone Joint. Surg. Br. – 2011. –№9(93). – P.1253–1258.
89. Alvarez Domínguez E., Figueras Aloy J., Botet Mussons F., Marcos Maeso M.A., Pérez Fernández J.M.Screening for cytomegalovirus infection in very low birth weight infants. //An Pediatr (Barc). 2013. – №79(1). – P.3–9.
90. Alves Bonon Sandra Helena, Rossi Cludio Lucio, De Souza Carmino Antonio, Vigorito Afonso Celso, Botelho Coasta Sandra Cechlia. Comparison of

- serology, antigenemia assay for the polymerase chain reaction for monitoring active cytomegalovirus infections in hematopoietic stem cell transplantation patients //Rev. Inst. med. trop. S. Paulo. – 2006. –№ 5(48).– P. 275–278.
91. Amedia Silva Camila, Penalva de Oliveira Augusto C., Vilas-Boas Lucy, Fink Maria Cristina D.S.et al. Neurologic cytomegalovirus complications in patients with AIDS: Retrospective review of 13 cases and review of the literature //Rev. Inst. med. trop. S. Paulo. – 2010. –№6(52). – P. 303–310.
  92. Amir J., Schwarz M., Levy I., Haimi-Cohen Y., Pardo J. Lenticulostriated vasculopathy a sign of central nervous system insult in infants with congenital CMV infection? //Arch. Dis. Child. – 2011. –№9(96). –P. 846–850.
  93. Andrei G., Snoeck R. Cidofovir Activity against Poxvirus Infections //Viruses. – 2010. –№12(2). – P. 2803–2830.
  94. Andrews Daniel M., Andoniou Christopher E., Degli-Esposti Mariapia A. Natural killer cells in viral infection: More than just killers //Immunol. Rev. – 2006. –№1(214). – P. 239–250.
  95. Angulo A., Lypez-Botet M., Gum M. Natural killer cell receptors for major histocompatibility complex class I and related molecules in cytomegalovirus infection //Tissue Antigens.– 2004.– №3(63).– P. 195–203.
  96. Ardalan M.Rare presentations of cytomegalovirus infection in renal allograft recipients //Nephrourol Mon. – 2012. – №4(2). – P.431–436.
  97. Arslan F., Batirel A., Mert A., Ozer S.Cytomegalovirus (CMV)-related cutaneous necrotizing vasculitis: case report and literature review //Braz J Infect Dis. – 2012. – №16(5). – P.482–485.
  98. Ausayakhun S., Skalet A.H., Jirawison C., Ausayakhun S., Keenan J.D., Khouri C., Nguyen K., Kalyani P.S., Heiden D., Holland G.N., Margolis T.P. Accuracy and Reliability of Telemedicine for Diagnosis of Cytomegalovirus Retinitis //Am. J Ophthalmol. – 2011. – Aug 19.
  99. Azevedo P., Freitas C., Aguiar P., Silva H., Santos T., Farrajota P., Almeida M.,Pedroso S., Martins L.S., Dias L., Vizcaíno R., Henriques A.C., Cabrita A. A case series of de novo inflammatory bowel disease after kidney transplantation //Transplant Proc. – 2013. – №45(3). – P.1084–1087.
  100. Bacigalupo A., Boyd A., Slipper J., Curtis J., Clissold S.Foscarnet in the management of cytomegalovirus infections in hematopoietic stem cell transplant patients //Expert Rev Anti Infect Ther. – 2012. – №10(11). – P.1249–1264.
  101. Bale J.F. Jr.Cytomegalovirus infections //Semin Pediatr Neurol. – 2012. – №19(3). – P.101–106.
  102. Barabona-Garrido J., Martínez-Benítez B., Espinosa-Cárdenas E., Sarti H.M., Gutiérrez-Manjarrez J.I., Aguirre-Gutiérrez R., Tellez-Avila F.I., Coss-Adame E., García-Juárez I., Yamamoto-Furusho J.K. Cytomegalovirus

infection in patients who required colectomy for toxic megacolon or severe steroid-refractory ulcerative colitis //Dig. Diseases and Sci. – 2010. – №3(55). – P. 867–868.

103. Bartlett D.B., Firth C.M., Phillips A.C., Moss P., Baylis D., Syddall H., Sayer A.A., Cooper C., Lord J.M. The age-related increase in low-grade systemic inflammation (Inflammaging) is not driven by cytomegalovirus infection //Aging Cell. – 2012. – №11(5). – P.912–915.
104. Beilke Joshua N., Sun Joseph C., Lanier Lewis L. Adaptive immune features of natural killer cells //Nature (Gr. Brit.).– 2009.– №7229(457).– P. 557–561.
105. Beke A., Latkóczy K., Nagy G.R., Dudnyikova A., Csaba A., Szabó I., Papp C., Rigó J. Jr. Comparison of prevalence of toxoplasma and cytomegalovirus infection in cases with fetal ultrasound markers in the second trimester of pregnancy //Prenat. Diagn. – 2011. –№10(31). – P. 945–948.
106. Berger A., Reitter A., Harter P.N., Buxmann H., Allwinn R., Louwen F., Doerr H.W. Problems and challenges in the diagnosis of vertical infection with human cytomegalovirus (CMV): lessons from two accidental cases //J. Clin. Virol. – 2011. –№4(51). – P. 285–288.
107. Bernstein D.I. Vaccines for Cytomegalovirus //Infect. Disord. Drug Targets. – 2011. – Jun 30.
108. Berrebi A., Duclusaud A., Kessler S., Ayoubi J.M. Infection a CMV et grossesse //Med. et malad. infec.– 2005. – №35. – P.22–25.
109. Bigley A.B., Lowder T.W., Spielmann G., Rector J.L., Pircher H., Woods J.A., Simpson R.J. NK-cells have an impaired response to acute exercise and a lower expression of the inhibitory receptors KLRG1 and CD158a in humans with latent cytomegalovirus infection //Brain. Behav. Immun. – 2012. – №1(26). –P.177–186.
110. Blanco-García R.M., López-Álvarez M.R., Garrido I.P., Salgado-Cecilia G., Campillo J.A., Bolarín J.M., Legaz I., Muro M., García-Alonso A.M., Martínez-Sánchez M.V., Moral J.M., Pascual-Figal D.A., Alvarez-López M.R., Miras M., Minguela A. CD28 and KIR2D receptors as sensors of the immune status in heart and liver transplantation //Hum. Immunol. – 2011. – №10(72). –P. 841–848.
111. Boaretti M., Sorrentino A., Zantedeschi C., Forni A., Boschiero L., Fontana R. Quantification of cytomegalovirus DNA by a fully automated real-time PCR for early diagnosis and monitoring of active viral infection in solid organ transplant recipients //J. Clin. Virol. – 2013. – №56(2). – P.124–128.
112. Boppana S.B., Ross S.A., Shimamura M., Palmer A.L., Ahmed A., Michaels M.G., Sánchez P.J., Bernstein D.I., Tolan R.W. Jr, Novak Z., Chowdhury N., Britt W.J., Fowler K.B. Saliva polymerase-chain-reaction assay for cytomegalovirus screening in newborns //N. Engl. J. Med. – 2011. – №364(22). – P. 2111–2118.

113. Bosnjak V.M., Daković I., Duranović V., Lujčić L., Krakar G., Marn B. Malformations of cortical development in children with congenital cytomegalovirus infection - A study of nine children with proven congenital cytomegalovirus infection //Coll. Antropol. – 2011. – №35. – P. 229–234.
114. Boubaker K., Harzallah A., Ounissi M., Becha M., Guergueh T., Hedri H., Kaaroud H., Abderrahim E., Ben Abdellah T., Kheder A. Rehospitalization after kidney transplantation during the first year: length, causes and relationship with long-term patient and graft survival //Transplant. Proc. – 2011. – №5(43). – P. 1742–1746.
115. Bressollette-Bodin Celine, Coste-Burel Marianne, Besse Bernard, Andre-Garnier Elisabeth, Imbert-Marcille Berthe-Marie, Ferre Virginie. Cellular normalization of viral DNA loads on whole blood improves the clinical management of cytomegalovirus of Epstein Barr virus infections in the setting of preemptive therapy //J. Med. Virol. – 2009. – № 1(81).– P. 90–98.
116. Busche A., Jirmo A.C., Welten S.P., Zischke J., Noack J., Constabel H., Gatzke A.K., Keyser K.A., Arens R., Behrens G.M., Messerle M. Priming of CD8+ T cells against cytomegalovirus-encoded antigens is dominated by cross-presentation //J. Immunol. – 2013. – №190(6). – P.2767–2777.
117. Cai T., Qian H.L., Jin H.M. Human cytomegalovirus glycoprotein genotypes in the genital tract tissue of tubal pregnancy patients //J. Int. Med. Res. – 2009. – №2(37). – P. 385–391.
118. Camalxaman S.N., Zeenathul N.A., Quah Y.W., Loh H.S., Zuridah H., Hani H., Sheikh-Omar A.R., Mohd-Azmi M.L. Establishment of rat brain endothelial cells susceptible to rat cytomegalovirus ALL-03 infection //In Vitro Cell Dev Biol Anim. – 2013. – №49(3). – P.238–244.
119. Cannon M.J., Hyde T.B., Schmid D.S. Review of cytomegalovirus shedding in bodily fluids and relevance to congenital cytomegalovirus infection //Rev. Med. Virol. – 2011. – №4(21). – P. 240–255.
120. Cantey J.B., Sánchez P.J. Overview of Congenital Infections: The Prominence of Cytomegalovirus //Infect. Disord. Drug. Targets. – 2011. – Jun 30.
121. Capria Saveria, Gentile Giuseppe, Capobianchi Angela, Cardarelli Luisa, Gianfelici Valentina, Trisolini Silvia Maria, Foa Robin, Martino Pietro, Maloni Giovanni. Prospective cytomegalovirus monitoring during first-line chemotherapy in patients with acute myeloid leukemia //J. Med. Virol. – 2010. – № 7(82). – P. 1201–1207.
122. Chandra P., Kopp J.B. Viruses and collapsing glomerulopathy: a brief critical review //Clin. Kidney J. – 2013. – №6(1). – P.1–5.
123. Chee S.P., Jap A. Cytomegalovirus anterior uveitis: Outcome of treatment //Brit. J. Ophthalmol. – 2010. – №12(94).– P. 1648–1652.



124. Chee S.P., Jap A. Immune ring formation associated with cytomegalovirus endotheliitis //Am. J. Ophthalmol. – 2011. –№3(152). – P. 449–453.
125. Chen Dun-jin, Zhao Yang, Wen Liang-zhen. Zhongguo bingli shengli zazhi //Chin. J. Pathphysiol. – 2007.– №5(23).– P. 1013–1016.
126. Chen Fengshi, Bando Toru, Hanaoka Nobuharu, Fukuse Tatsuo, Hasegawa Seiki, Wada Hiromi. Early onset of ganciclovir-resistant cytomegalovirus infection in a lung-transplant recipient //Jap. J. Thorac. and Cardio. Surg. – 2005.– № 10(53).– P. 562–564.
127. Chen J.N., Jiang P., Zheng H.Pathogenic analysis of solid organ transplant recipients with pulmonary opportunistic infections via bronchoscopy //Zhonghua Yi Xue Za Zhi. – 2013. – №93(8). – P.603–605.
128. Chen Li-li, Sun Wei-lian, Yan Jie, Yu Zhong-sheng. Zhonghua kouqiang yixue zazhi //Chin. J. Stomatol. – 2006. –№ 4(41). – P. 212–215.
129. Chen Yushi, Tong Qiang, Yang Jiping. Jiefangjun yixue zazhi //Med. J. Chin. People's Liberation Army. – 2006. –№ 7(31).– P. 716–718.
130. Cherif E., Bel Feki N., Ben Hassine L., Khalfallah N.Haemophagocytic syndrome with disseminated intravascular coagulation associated with tuberculosis //BMJ Case Rep. – 2013. – №1 – P.2013.
131. Chiba M., Abe T., Tsuda S., Ono I.Cytomegalovirus infection associated with onset of ulcerative colitis //BMC Res Notes. – 2013. – №6. – P.40.
132. Chilet Marifina, Aguilar Gerardo, Benet Isabel, Belda Javier, Tormo Nuria, Carbonell JoséAntonio, Clari María Angeles, Costa Elisa, Navarro David. Virological and immunological features of active cytomegalovirus infection in nonimmunosuppressed patients in a surgical and trauma intensive care unit //J. Med. Virol. – 2010. –№ 8(82). – P. 1384–1391.
133. Cho B.S., Yahng S.A., Kim J.H., Yoon J.H., Shin S.H., Lee S.E., Choi S.M., Lee D.G., Eom K.S., Park G., Kim Y.J., Kim H.J., Lee S., Min C.K., Cho S.G., Kim D.W., Lee J.W., Min W.S., Park C.W.Impact of cytomegalovirus gastrointestinal disease on the clinical outcomes in patients with gastrointestinal graft-versus-host disease in the era of preemptivetherapy //Ann Hematol. – 2013. – №92(4). – P.497–504.
134. Chou S., Marousek G., Auerochs S., Stamminger T., Milbradt J., Marschall M. The unique antiviral activity of artesunate is broadly effective against human cytomegaloviruses including therapy-resistant mutants //Antiviral. Res. – 2011. –№2(92). – P. 364–368.
135. Chulay Jeffrey D., Dryga Sergey, Reap Elizabeth A., Olmsted Robert A., Morris John S. Alpha virus-based cytomegalovirus vaccines //Alpha Vax, Inc.– № 10/886773.
136. Cicin-Sain L., Brien J.D., Uhrlaub J.L., Drabig A., Marandu T.F., Nikolich-Zugich J.Cytomegalovirus infection impairs immune responses and

accentuates T-cell pool changes observed in mice with aging //PLoS Pathog. – 2012. – №8(8).

137. Cicin-Sain L., Sylwester A.W., Hagen S.I., Siess D.C., Currier N., Legasse A.W., Fischer M.B., Koudelka C.W., Axthelm M.K., Nikolich-Zugich J., Picker L.J. Cytomegalovirus-specific T cell immunity is maintained in immunosenescent rhesus macaques //J. Immunol. – 2011. –№4(187). – P. 1722–1732.
138. Clippinger A.J., Maguire T.G., Alwine J.C. Human cytomegalovirus infection maintains mTOR activity and its perinuclear localization during amino acid deprivation //J. Virol. – 2011. –№18(85). – P. 9369–9376.
139. Coisel Y., Bousbia S., Forel J.M., Hraiech S., Lascola B., Roch A., Zandotti C., Million M., Jaber S., Raoult D., Papazian L. Cytomegalovirus and herpes simplex virus effect on the prognosis of mechanically ventilated patients suspected to have ventilator-associated pneumonia //PLoS One. – 2012. – №7(12). – P.51340.
140. Costa F.A., Soki M.N., Andrade P.D., Bonon S.H., Thomasini R.L., Sampaio A.M., Ramos Mde C., Rossi C.L., Cavalcanti T.C., Boin Ide F., Leonard M., Leonard .L.S., Stucchi R.B., Costa S.C. Simultaneous monitoring of CMV and human herpesvirus 6 infections and diseases in liver transplant patients: one-year follow-up //Clinics (Sao Paulo). – 2011. –№6(66). – P. 949–953.
141. Cotagliola Ciro, Romano Mario R., Parmeggiani Francesco, Dell'omo Roberto, Cultrera Rosario. Epiretinal membrane in a 12-year-old immunocompetent girl with cytomegalovirus infection //Eur. J. Ophthalmol. – 2009. –№ 6(19). – P. 1098–1101.
142. Courivaud C., Bamoulid J., Chalopin J.M., Gaiffe E., Tiberghien P., Saas P., Ducloux D. Cytomegalovirus exposure and cardiovascular disease in kidney transplant recipients //J. Infect. Dis. – 2013. – №207(10). – P.1569–1575.
143. Couzi L., Helou S., Bachelet T., Martin S., Moreau K., Morel D., Lafon M.E., Garrigue I., Merville P. Preemptive therapy versus valgancyclovir prophylaxis in cytomegalovirus-positive kidney transplant recipients receiving antithymocyte globulin induction //Transplant. Proc. – 2012. – №44(9). – P.2809–2813.
144. Couzigou C., Mazon M.C., Escout L., Merad M., Vittecoq D. Traitement d'entretien par valganciclovir au cours du sida: Echec par acquisition de resistance du cytomegalovirus au ganciclovir //Med. et malad. infec. – 2005. – № 2(35). – P. 98–100.
145. Cunha-Bang Cd., Kirkby N., Sønderholm M., Sørensen S.S., Sengeløv H., Iversen M., Rasmussen A., Gustafsson F., Frederiksen C.M., Kjaer J., Lepri A.C., Lundgren J.D. The time course of development and impact from viral resistance against ganciclovir in cytomegalovirus infection //Am. J. Transplant. – 2013. – №13(2). – P.458–466.

146. Czer L.S., Ruzza A., Vespignani R., Rafiei M., Pixton J.R., Awad M., De Robertis M., Wong A.V., Trento A. Prophylaxis of cytomegalovirus disease in mismatched patients after heart transplantation using combined antiviral and immunoglobulin therapy //Transplant. Proc. – 2011. –№5(43). – P.1887–1892.
147. De Keyzer K., Van Laecke S., Peeters P., Vanholder R. Human cytomegalovirus and kidney transplantation: a clinician's update //Am. J. Kidney Dis. – 2011. –№1(58). – P. 118–126.
148. Devdariani T., Gogberashvili K., Manjavidze N., Kamkamidze G. Association between the cytomegalovirus seroprevalence and hearing loss in early childhood //Georgian Med. News. – 2011. – №195. – P. 61–65.
149. Di Cocco P., Soker T., Clemente K., Margiotta G., Coletti G., Lombardi L., Orlando G., Famulari A., Pisani F. Cytomegalovirus and gastric cancer after renal transplantation: a possible interplay //Transplant. Proc. – 2012. – №44(7). – P.1912–1915.
150. Diamond Don Diagnostic reagents for human cytomegalovirus and methods of use //City of Hope.– № 10/736640.
151. Djelilovic-Vranic J., Alajbegovic A. Role of early viral infections in development of multiple sclerosis //Med. Arh. – 2012. – №66(3 Suppl 1). – P.37–40.
152. Dubord P.J., Evans G.D., Macsai M.S., Mannis M.J., Glasser D.B., Strong D.M., Noël L., Fehily D. Eye Banking and Corneal Transplantation Communicable Adverse Incidents: Current Status and Project NOTIFY //Cornea. – 2013. – May 14.
153. Duranović V., Krakar G., Mejaski-Bosnjak V., Lujčić L., Gojmerac T., Marn B. Lenticulostriatal vasculopathy - a marker for congenital cytomegalovirus infection? //Coll. Antropol. – 2011. – №1. – P. 149–153.
154. Emura Iwao . Kansenshogaku zasshi //J. Jap. Assoc. Infec. Diseases.– 2006.– № 5(80).– P. 501–506.
155. Enders G., Daiminger A., Bäder U., Exler S., Schimpf Y., Enders M. The value of CMV IgG avidity and immunoblot for timing the onset of primary CMV infection in pregnancy //J. Clin. Virol. – 2013. – №56(2). – P.102–107.
156. Esmeralda V., Medina Angulo L.A. Enteropathogens responsible of gastrointestinal disorders in HIV patients //Invest. Clin. – 2013. – №54(1). – P.90–108.
157. Evans E.M., Nye F., Beeching N.J., Gill G.V. Disappearing diabetes-resolution of apparent Type 1 diabetes in a patient with AIDS and cytomegalovirus (CMV) infection //Diabet. Med. – 2005. –№ 2(22). – P. 218–220.

158. Farfán U M.J., Torres T J.P., Vergara A. A., Donoso W. G., Alba G. A., Paris D.C., Santolaya De P.M.E. Comparison of real-time polymerase chain reaction and antigenemia assay to detect cytomegalovirus in pediatric transplants //Rev. Chilena Infectol. – 2011. –№2(28). – P. 113.
159. Farrington L.A., Smith T.A., Grey F., Hill A.B., Snyder C.M.Competition for antigen at the level of the APC is a major determinant of immunodominance during memory inflation in murine cytomegalovirus infection//J.Immunol. – 2013. – №190(7). –P.3410–3416.
160. Feldman A.G., Mack C.L.Biliary atresia: cellular dynamics and immune dysregulation //Semin. Pediatr. Surg. – 2012. – №21(3). – P.192–200.
161. Feucht J., Joachim L., Lang P., Feuchtinger T.Adoptive T-cell Transfer for Refractory Viral Infections with Cytomegalovirus, Epstein-Barr Virus or Adenovirus after Allogeneic Stem Cell Transplantation//Klin. Padiatr. – 2013. – №225(3). – P.164–169.
162. Field H.J., Vere Hodge R.A.Recent developments in anti-herpesvirus drugs//Br. Med. Bull. – 2013. – №106. – P.213.
163. Filippakis H., Dimitropoulou P., Eliopoulos A.G., Spandidos D.A., Sourvinos G. The enhanced host-cell permissiveness of human cytomegalovirus is mediated by the Ras signaling pathway //Biochim. Biophys. Acta. – 2011. – №10(1813). – P.1872–1882.
164. Florescu D.F., Kalil A.C. Cytomegalovirus Infections in Non-immunocompromised and Immunocompromised Patients in the Intensive Care Unit //Infect. Disord. Drug. Targets. – 2011. – Jun 16.
165. Ford A.C., Peyrin-Biroulet L.Opportunistic Infections With Anti-Tumor Necrosis Factor- $\alpha$  Therapy in Inflammatory Bowel Disease: Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials//Am. J. Gastroenterol. – 2013. – May 7.
166. Fornara O., Odeberg J., Khan Z., Stragliotto G., Peredo I., Butler L., Söderberg-Nauclér C. Human cytomegalovirus particles directly suppress CD4 T-lymphocyte activation and proliferation //Immunobiology. – 2013. – №218(8). – P.1034–1040.
167. Francois S., Peng J., Schwarz T., Duppach J., Gibbert K., Dittmer U., Kraft A.R.NK cells improve control of friend virus infection in mice persistently infected with murine cytomegalovirus //Retrovirology. – 2013. – №10(1). – P.58.
168. Fries W., Cottone M., Cascio A.Systematic review: macrophage activation syndrome in inflammatory bowel disease//Aliment. Pharmacol. Ther. – 2013. –№37(11). – P.1033–1045.
169. Fuji S., Kapp M., Grigoleit G.U., Einsele H. Adoptive immunotherapy with virus-specific T cells //Pract. Res. Clin. Haematol. – 2011. –№3(24). – P.413–419.

170. Garolla A., Pizzol D., Bertoldo A., Menegazzo M., Barzon L., Foresta C. Sperm viral infection and male infertility: focus on HBV, HCV, HIV, HPV, HSV, HCMV and AAV // *J. Reprod. Immunol.* – 2013. – May 10.
171. Genini E., Percivalle E., Sarasini A., Revello M.G., Baldanti F., Gerna G. Serum antibody response to the gH/gL/pUL128-131 five-protein complex of human cytomegalovirus (HCMV) in primary and reactivated HCMV infections // *J. Clin. Virol.* – 2011. – №2(52). – P. 113–118.
172. Gentry B.G., Vollmer L.E., Hall E.D., Borysko K.Z., Zemlicka J., Kamil J.P., Drach J.C. Resistance of Human Cytomegalovirus to Cyclopropavir Maps to a Base Pair Deletion in the Open Reading Frame of UL97 // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 2013. – Jul 1.
173. Gerdemann U., Katari U.L., Papadopoulou A., Keirnan J.M., Craddock J.A., Liu H., Martinez C.A., Kennedy-Nasser A., Leung K.S., Gottschalk S.M., Krance R.A., Brenner M.K., Rooney C.M., Heslop H.E., Leen A.M. Safety and clinical efficacy of rapidly-generated trivirus-directed T cells as treatment for Adenovirus, EBV and CMV infections after allogeneic hematopoietic stem cell transplant // *Mol. Ther.* – 2013. – Jun 20.
174. Gerna G., Lilleri D., Furione M., Baldanti F. Management of human cytomegalovirus infection in transplantation: validation of virologic cut-offs for preemptive therapy and immunological cut-offs for protection. // *New Microbiol.* – 2011. – №3(34). – P. 229–254.
175. Ghekiere S., Allegaert K., Cossey V., Van Ranst M., Cassiman C., Casteels I. Ophthalmological findings in congenital cytomegalovirus infection: when to screen, when to treat? // *J. Pediatr. Ophthalmol. Strabismus.* – 2012. – №49(5). – P. 274–282.
176. Giakoustidis D., Antoniadis A., Fouzas I., Sklavos A., Giakoustidis A., Ouzounidis N., Gakis D., Koubanagiti K., Myserlis G., Tsitlakidis A., Gerogiannis I., Papagiannis A., Christoforou P., Deligiannidis T., Solonaki F., Imvrios G., Papanikolaou V. Prevalence and clinical impact of cytomegalovirus infection and disease in renal transplantation: ten years of experience in a single center // *Transplant. Proc.* – 2012. – №44(9). – P. 2715–2717.
177. Gökahmetoğlu S., Yağmur G., Mutlu Sarıgüzel F., Deniz E. Investigation of cytomegalovirus positivity in the peripheral blood samples of risky patients by shell-vial cell culture, antigenemia test and real-time polymerase chain reaction // *Mikrobiyol. Bul.* – 2011. – №2(45). – P. 288–295.
178. Gołębiowska J., Dębska-Ślizień A., Komarnicka J., Samet A., Rutkowski B. Urinary tract infections in renal transplant recipients // *Transplant. Proc.* – 2011. – №8(43). – P. 2985–2990.
179. Gombos R.B., Brown J.C., Teefy J., Gibeault R.L., Conn K.L., Schang L.M., Hemmings D.G. Vascular dysfunction in young, mid-aged and aged mice with

- latent cytomegalovirus infections //Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol. – 2013. – №304(2). – P.183–194.
180. Gorsane I., Aloui S., Letaif A., Hadhri R., Haouala F., Frih A., Dhia N.B., Elmay M., Skhiri H. Cytomegalovirus ischemic colitis and transverse myelitis in a renal transplant recipient //Saudi. J. Kidney Dis. Transpl. – 2013. – №24(2). – P.309–314.
  181. Goussard P., Kling S., Gie R.P., Nel E.D., Heyns L., Rossouw G.J., Janson J.T. CMV pneumonia in HIV-infected ventilated infants //Pediat. Pulmonol. - 2010. – № 7(45). –P. 650–655
  182. Gracia-Ahufinger I., Gutiérrez-Aroca J., Cordero E., Vidal E., Cantisán S., del Castillo D., Martín-Gandul C., Rivero A., Torre-Cisneros J. Use of high-dose ganciclovir for the treatment of cytomegalovirus replication in solid organ transplant patients with ganciclovir resistance-inducing mutations //Transplantation. – 2013. – №95(8). – P.1015–1020.
  183. Grammatikopoulou I., Lambropoulou M., Chatzaki E., Deftereou T.E., Lambropoulou V., Simopoulou M., Papadopoulos E., Galazios G., Dimitriou T., Petrou A., Papadopoulos N. Molecular diagnosis of CMV infection in fetal aborted tissues in the region of Thrace //Clin. Exp. Obstet. Gynecol. – 2012. – №39(1). – P.96–102.
  184. Grangeot-Keros Liliane, Vauloup-Fellous Christelle. Rubuole et infection a cytomegalovirus, depistage materno-fetal //Spectra biol.– 2008.– № 166(27). – P. 31–37.
  185. Guito Humberto M., Pita-Garcia Ignacio L., Bertron-Pasarell Jorge, Alfonso Gishlaine. Cytomegalovirus polyradiculomyelopathy in AIDS: A case report and review of the literature //Puerto Rico Health Sci. J. – 2006. –№ 4(25). – P. 359–362.
  186. Hadar Eran, Yogev Yariv, Melamed Nir, Chen Rony, Amir Jacob, Pardo Jasef. Periconceptional cytomegalovirus infection: Pregnancy outcome and rate of vertical transmission //Prenat. Diagn. – 2010. –№ 12(30).– P. 1213–1216.
  187. Hadrup Sine Reker, Strindhall Jan, Killgaard Tania, Seremet Tina, Johansson Boo, Pawelec Graham, Straten Per thor, Wikby Anders. Longitudinal studies of clonally expanded CD8 T cells reveal a repertoire shrinkage predicting mortality and an increased number of dysfunctional cytomegalovirus-specific T cells in the very elderly //J. Immunol. – 2006.– № 4(176). – P. 2645–2653.
  188. Halfon Philippe, Berger Pierre, Khiri Hacene, Martineau Agnus, Penaranda Guillaume, Merlin Michule, Faucher Catherine. Algorithm based on CMV kinetics DNA viral load for preemptive therapy initiation after hematopoietic cell transplantation //J. Med. Virol. – 2011. –№3(83).– P. 490–495.
  189. Halme Leena, Lempinen Marko, Arola Johanna, Sarkio Susanna, Huckerstedt Krister, Lautenschlager Irmeli. High frequency of gastroduodenal

- cytomegalovirus infection in liver transplant patients //APMIS: Acta pathol., microbiol. et immunol. scand. – 2008.– № 2(116).– P. 99–106.
190. Hamilton S.T., Scott G., Naing Z., Iwasenko J., Hall B., Graf N., Arbuckle S., Craig M.E., Rawlinson W.D. Human cytomegalovirus-induces cytokine changes in the placenta with implications for adverse pregnancy outcomes //PLoS One. – 2012. – №7(12). – P.52899.
191. Hammond S.P. Infections in composite tissue allograft recipients //Infect. Dis. Clin. North. Am. – 2013. – №27(2). – P.379–393.
192. Hannachi N., Boughammoura L., Marzouk M., Tififha M., Khelif A., Soussi S., Skouri H., Boukadida J. Viral infection risk in polytransfused adults: seroprevalence of seven viruses in central Tunisia //Bull. Soc. Pathol. Exot. – 2011. –№3(104). – P. 220–225.
193. Hantz Sibastien, Alain Sophie, Denis Fransois. La quantification du cytomegalovirus en pratique //Spectra biol.– 2008. –№ 166(27). – P. 38–44.
194. Hasosah M.Y., Kutbi S.Y., Al-Amri A.W., Alshafi A.F., Sukkar G.A., Alghamdi K.J., Jacobson K. Perinatal cytomegalovirus hepatitis in Saudi infants: a case series //Saudi J. Gastroenterol. – 2012. – №18(3). – P.208–213.
195. Hayakawa J., Kawakami Y., Takeda S., Ozawa H., Fukazawa R., Takase M., Fukunaga Y. A neonate with reduced cytomegalovirus DNA copy number and marked improvement of hearing in the treatment of congenital cytomegalovirus infection //J. Nippon Med. Sch. – 2012. – №79(6). – P.471–477.
196. Hayden R.T., Gu Z., Ingersoll J., Abdul-Ali D., Shi L., Pounds S., Caliendo A.M. Comparison of droplet digital PCR to real-time PCR for quantitative detection of cytomegalovirus //J. Clin. Microbiol. – 2013. – №51(2). – P.540–546.
197. He Qing, Kong Shuang-yan, Xu Cheng, Wang Song, Zhao Lian-san. Zhongguo xunzheng yixue zazhi //Chin. J. Evidence-Based Med. – 2006. –№ 7(V.6).– P. 507–513.
198. He R., Ma Y., Qi Y., Wang N., Li M., Ji Y., Sun Z., Jiang S., Ruan Q. Characterization of the transcripts of human cytomegalovirus UL144 //Virol. J. – 2011. –№8(14)– P.299.
199. He R., Xia C., Ruan Q., Qi Y., Ma Y.P., Ji Y.H., Guo J.J. Sequence analysis of human cytomegalovirus US28 gene in low-passage clinical isolates from children and AIDS patients //Acta Biochim Pol. – 2011. –№2(58). – P. 231–236.
200. Helanterä I., Lautenschlager I., Koskinen P. The risk of cytomegalovirus recurrence after kidney transplantation //Transpl. Int. – 2011. –№12(24). – P.1170–1178.

201. Hernádi K., Szalmás A., Mogyorósi R., Czompa L., Veress G., Csoma E., Márton I., Kónya J. The prevalence of herpesviruses in human apical periodontitis samples // *Fogorv. Sz.* – 2012. – №105(4). – P.135–140.
202. Heseler K., Schmidt S.K., Spekker K., Sinzger C., Sorg R.V., Quambusch M., Zimmermann A., Meisel R., Däubener W. Cytomegalovirus impairs the induction of indoleamine 2,3-dioxygenase mediated antimicrobial and immunoregulatory effects in human fibroblasts // *PLoS One.* – 2013. – №8(5). – P.64442.
203. Hesketh L.M., Vyse A.J., Pebody R.G. The burden of infection with cytomegalovirus in England and Wales: How many women are infected in pregnancy? // *Epidemiol. and Infec.* – 2009. – № 4(137). – P. 526–533.
204. Hodson E.M., Ladhani M., Webster A.C., Strippoli G.F., Craig J.C. Antiviral medications for preventing cytomegalovirus disease in solid organ transplant recipients // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2013. – №28. – P. 2.
205. Hoever Gerold, Vogel Jens-Uwe, Lukashenko Polina, Hofmann Wolf-Karsten, Komor Martina, Doerr Hans Wilhelm, Cinat Jindrich. Impact of persistent cytomegalovirus infection on human neuroblastoma cell gene expression // *Biochem. and Biophys. Res. Commun.* – 2005. – № 2(326). – P. 395–401.
206. Hong-Bin Z., Feng-Xian Z., Cai-Ping G. Different dosages Ganciclovir treatment of symptomatic congenital cytomegalovirus infection in neonatal // *Zhonghua Shi Yan He Lin Chuang Bing Du Xue Za Zhi.* – 2012. – №26(1). – P.57–59.
207. Hot Arnaud, Girard Madoux Marie Hulune, Viard Jean P. et al. Successful treatment of cytomegalovirus-associated hemophagocytic syndrome by intravenous immunoglobulins // *Amer. J. Hematol.* – 2008. – № 2(83). – P. 159–162.
208. Hu J., Meng X., Zhao H., Zhang X., Gao H., Yang M., Ma Y., Li M., Ma W., Fan J. Association of human cytomegalovirus viremia with human leukocyte antigens in liver transplantation recipients // *Acta Biochim. Biophys. Sin. (Shanghai).* – 2011. – №7(43). – P. 576–581.
209. Hu Xue-Ying, Wang Ming-Li. Shijie huaren xiaohua zazhi // *World. Chin. J. Dig.* – 2006. – № 12(14). – P. 1146–1150.
210. Huttner B., Reineke T., Wilhelm M.J., Karrer U. Fatal cytomegalovirus pneumonitis and ileitis in a patient with a cardiac assist device // *Am. Surg.* – 2011. – №9(77). – P. 182–183.
211. Hwang J., Kalejta R.F. In vivo analysis of protein sumoylation induced by a viral protein: Detection of HCMV pp71-induced Daxx sumoylation // *Methods.* – 2011. – №2(55). – P. 160–165.
212. Inoue K., Wakabayashi N., Fukumoto K., Yamada S., Bito N., Yoshida N., Katada K., Uchiyama K., Ishikawa T., Handa O., Takagi T., Konishi H., Yagi



- N., Kokura S., Kishimoto M., Yanagisawa A., Naito Y. Toxic megacolon associated with cytomegalovirus infection in a patient with steroid-naïve ulcerative colitis //Intern. Med. – 2012. – №51(19). – P.2739–2743.
213. Inoue Takuya, Hirata Ichiro, Egashira Yutaro, Ishida Kumi, Kawakami Ken, Morita Eijiro, Murano Naoko, Yasumoto Shingo, Murano Mitsuyuki, Toshina Ken. Refractory ulcerative colitis accompanied with cytomegalovirus colitis and multiple liver abscesses: A case report //World J. Gastroenterol. – 2005. – № 33(11).– P. 5241–5244.
214. Intermesoli Tamara, Mangili Giovanna, Salvi Anna, Biondi Andrea, Bassan Renato. Abnormally expanded pro-B hematogones associated with congenital cytomegalovirus infection //Amer. J. Hematol. – 2007. –№ 10(82). – P. 934–936.
215. Irizarry K., Honigbaum S., Demmler-Harrison G., Rippel S., Wilsey M. Successful treatment with oral valganciclovir of primary CMV enterocolitis in a congenitally infected infant //Fetal. Pediatr. Pathol. – 2011. –№6(30). – P. 437–441.
216. Ishibashi K., Yamaguchi O., Suzutani T. Reinfection of cytomegalovirus in renal transplantation //Fukushima J. Med. Sci. – 2011. –№1(57). – P. 1–10.
217. Ito K., Shimizu N., Watanabe K., Saito T., Yoshioka Y., Sakane E., Tsunemine H., Akasaka H., Kodaka T., Takahashi T. Analysis of viral infection by multiplex polymerase chain reaction assays in patients with liver dysfunction //Intern. Med. – 2013. – №52(2). – P.201–211.
218. Jahan M., Islam A.K., Tabassum S., Islam M.N. Higher prevalence of cytomegalovirus pp65 antigenemia associated with lower CD4+ T lymphocyte count //Bangladesh Med. Res. Counc. Bull. – 2011. –№1(37). – P. 28–33.
219. Janićijević-Petrović M.A., Srećković S., Petrović N., Sarenac T. Epidemic keratoconjunctivitis //Srp. Arh. Celok. Lek. – 2011. –№5-6(139). – P. 282–285.
220. Jap A., Chee S.P. Viral anterior uveitis //Curr. Opin. Ophthalmol. – 2011. – №6(22). – P. 483–488.
221. Jia J.S., Huang X.J. Prevention or treatment CMV infections after allogeneic hematopoietic stem cell transplant by cytomegalovirus specific T cells //Zhonghua Xue Ye Xue Za Zhi. – 2013. – №34(3). – P.269–272.
222. Juarez Azpilcueta Arturo, Islas Domunguez Luis Paulino, Duron Padilla Marco Antonio, Buitryn Garcia Rafael. Infección congénita letal por citomegalovirus //Rev. mex. pediat. – 2009. –№4(76). – P. 170–171.
223. Kalil A.C., Mindru C., Botha J.F., Grant W.J., Mercer D.F., Olivera M.A., McCartan M.A., McCashland T.M., Langnas A.N., Florescu D.F. Risk of cytomegalovirus disease in high-risk liver transplant recipients on

- valganciclovir prophylaxis: a systematic review and meta-analysis //Liver Transpl. – 2012. – №18(12). – P.1440–1447.
224. Kamperschroer C., O'Donnell L.M., Schneider P.A., Li D., Roy M., Coskran T.M., Kawabata Measuring. T-cell responses against LCV and CMV in cynomolgus macaques using ELISPOT: Potential application to non-clinical testing of immunomodulatory therapeutics //J. Immunotoxicol. – 2013. – Mar 6.
225. Karunaratne S., Govindapala D., Udayakumara Y., Fernando H.Cytomegalovirus associated transverse myelitis in an immunocompetent host with DNA detection in cerebrospinal fluid; a case report //BMC Res Notes. – 2012. – №20(5). – P.364.
226. Katan M., Moon Y.P., Paik M.C., Sacco R.L., Wright C.B., Elkind M.S. Infectious burden and cognitive function: the Northern Manhattan Study //Neurology. – 2013. – №80(13). – P.1209–1215.
227. Kim Y.J., Boeckh M., Cook L., Stempel H., Jerome K.R., Boucek R. Jr., Burroughs L., Englund J.A.Cytomegalovirus infection and ganciclovir resistance caused by UL97 mutations in pediatric transplant recipients //Transpl. Infect. Dis. – 2012. – №14(6). – P.611–617.
228. Klimova R.R., Malinovskaia V.V., Guseva T.S., Parshina O.V., Getiia E.G., Degtiareva M.V., Soldatova I.G., Volodin N.N., Gadzhieva Z.S., Tsibizov A.S., Kushch A.A. Impact of herpesvirus infections on the level of proinflammatory cytokines in premature neonatal infants //Vopr. Virusol. – 2011. – №4(56). – P. 23–26.
229. Knoll B.M., Hammond S.P., Koo S., Issa N.C., Tullius S.G., Baden L.R., Pomahac B., Marty F.M.Infections following facial composite tissue allotransplantation-single center experience and review of the literature //Am. J. Transplant. – 2013. – №13(3) – P.770–779.
230. Knorr Britta, Kessler Ulf, Fickenscher Helmut, Linderkamp Otwin. A haemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH)-like picture following breastmilk transmitted cytomegalovirus infection in a preterm infant //Scand. J. Infec. Diseases. – 2007. –№ 2(39).– P. 173–176.
231. Kojima Tetsu, Watanabe Toshiaki, Hata Keisuke, Shinozaki Masaru, Yokoyama Tadashi, Nagawa Hirokazu. Cytomegalovirus infection in ulcerative colitis //Scand. J. Gastroenterol. – 2006. –№ 6(41). – P. 706–711.
232. Kongsiriwattanakul S., Suankratay C. Central nervous system infections in HIV-infected patients hospitalized at King Chulalongkorn Memorial Hospital //J. Med. Assoc. Thai. – 2011. –№5(94). – P. 551–558.
233. Kosmadakis G., Daikos G.L., Pavlopoulou I.D., Gobou A., Kostakis A., Tzanatou-Exarchou H., Boletis J.N. Infectious complications in the first year post renal transplantation//Transplant Proc. – 2013. – №45(4). – P.1579–1583.

234. Krähenmann P., Dürig R., Sendi P., Oestmann A. Persistent fever in the elderly //Praxis. – 2011. –№16(100). – P. 985–988.
235. Kropp K.A., Robertson K.A., Sing G., Rodriguez-Martin S., Blanc M., Lacaze P., Hassim M.F., Khondoker M.R., Busche A., Dickinson P., Forster T., Strobl B., Mueller M., Jonjic S., Angulo A., Ghazal P. Reversible inhibition of murine cytomegalovirus replication by gamma interferon (IFN- $\gamma$ ) in primary macrophages involves a primed type I IFN-signaling subnetwork for full establishment of an immediate-early antiviral state //Virol. – 2011. –№19(85). – P. 10286–10299.
236. Kuo C.P., Wu C.L., Ho H.T., Chen C.G., Liu S.I., Lu Y.T. Detection of cytomegalovirus reactivation in cancer patients receiving chemotherapy //Clin. Microbiol. and Infec. – 2008. –№3(14). – P. 221–227.
237. Laufer-Perl M., Shnell M., Dekel M., Shapiro M., Guzner-Gur H. Acute cytomegalovirus infection in an immune-competent host: an atypical presentation //Isr. Med. Assoc. J. – 2012. – №14(6). – P.397–398.
238. Lautenschlager I., Loginov R., Mäkisalo H., Höckerstedt K. Prospective study on CMV-reactivations under preemptive strategy in CMV-seropositive adult liver transplant recipients //J. Clin. Virol. – 2013. – №57(1). – P.50–53.
239. Lazzarotto T., Guerra B., Gabrielli L., Lanari M., Landini M.P. Update on the prevention, diagnosis and management of cytomegalovirus infection during pregnancy //Clin. Microbiol. Infect. – 2011. –№9(17). – P. 1285–1293.
240. Le Clech L., Ianotto J.C., Quintin-Roue I., Tempescul A. Severe CMV complication following maintenance therapy with rituximab //BMJ Case Rep. – 2013. – №9.
241. Leng Xiao-mei, Zhao Yan, Zhou Dao-bing, Situ Huifen, Li Tai-sheng, Shen Ti, Zhao Yong-qiang, Zeng Xiao-feng, Zhang Feng-chun, Dong Yi, Tang Fu-lin. A pilot trial for severe, refractory systemic autoimmune disease with stem cell transplantation //Chin. Med. Sci. J. – 2005. –№ 3(20).– P. 159–165.
242. Lepiller Q., Tripathy M.K., Di Martino V., Kantelip B., Herbein G. Increased HCMV seroprevalence in patients with hepatocellular carcinoma //Virol. J. – 2011. –№1(8). – P.485.
243. Lestari Y.D., Sitompul R., Edwar L., Djoerban Z. Ocular diseases among HIV/AIDS patients in Jakarta, Indonesia //Southeast. Asian J. Trop. Med. Public Health. – 2013. – №44(1). – P.62–71.
244. Leveque N., Van Haecke A., Renois F., Boutolleau D., Talmud D., Andreoletti L. Rapid Virological Diagnosis of Central Nervous System Infections by Use of a Multiplex Reverse Transcription-PCR DNA Microarray //J. Clin. Microbiol. – 2011. –№11(49). – P. 3874–3879.
245. Li C., Samaranayake N.R., Ong K.L., Wong H.K., Cheung B.M. Is human cytomegalovirus infection associated with hypertension? The United States

- National Health and Nutrition Examination Survey 1999-2002//PLoS One. – 2012. – №7(7). – P.39760.
246. Li R., Zhu J., Xie Z., Liao G., Liu J., Chen M.R., Hu S., Woodard C., Lin J., Taverna S.D., Desai P., Ambinder R.F., Hayward G.S., Qian J., Zhu H., Hayward S.D. Conserved Herpesvirus Kinases Target the DNA Damage Response Pathway and TIP60 Histone Acetyltransferase to Promote Virus Replication //Cell. Host. Microbe. – 2011. –№4(10). – P. 390–400.
  247. Li S., Zhu J., Zhang W., Chen Y., Zhang K., Popescu L.M., Ma X., Lau W.B., Rong R., Yu X., Wang B., Li Y., Xiao C., Zhang M., Wang S., Yu L., Chen A.F., Yang X., Cai J. Signature microRNA expression profile of essential hypertension and its novel link to human cytomegalovirus infection //Circulation. – 2011. –№2(124). – P.175–184.
  248. Li Tai-sheng, Qin Hai-yan, Chen Hu, Jiang Min, Wang Huan-ling, Wang Ai-xia. Zhonghua neike zazhi //Chin. J. Intern. Med. – 2003. –№ 6(42). – P. 396–399.
  249. Li X., Chen Y.J., Li L.Q. Relationship between viral burden in urine and hearing loss in neonates with cytomegalovirus infection //Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi. – 2011. –№8(13). –P. 617–620.
  250. Li Y.N., Huang F., Liu X.L., Shu S.N., Huang Y.J., Cheng H.J., Fang F.Allium sativum-derived allitridin inhibits Treg amplification in cytomegalovirus infection //J. Med. Virol. – 2013. – №85(3). – P.493–500.
  251. Liang Si-min, Gou Xin Di-san. Junyi daxue xuebao //Acta acad. med. mil. tertiae. – 2006. –№ 10(28).– P. 1101–1103.
  252. Lilja A.E., Mason P.W.The next generation recombinant human cytomegalovirus vaccine candidates-beyond gB//Vaccine. – 2012. – №30(49). – P.6980–6990.
  253. Lilleri D., Kabanova A., Revello M.G., Percivalle E., Sarasini A., Genini E., Sallusto F., Lanzavecchia A., Corti D., Gerna G. Fetal human cytomegalovirus transmission correlates with delayed maternal antibodies to gH/gL/pUL128-130-131 complex during primary infection //PLoS One. – 2013. – №8(3). – P.59863.
  254. Lin Mao-fang, Jiang Yan-ling, Zhao Guang-sheng. Zhejiang daxue xuebao //J. Zhejiang. Univ. Med. Sci. – 2006.– № 5(35). – P. 501–506.
  255. Lin Wei-liang, Liu Wen-hu, Xu Ran-xing, Ling Zhi-qiang. Zhongguo ganran kongzhi zazhi //Chin. J. Infec. Contr. – 2006. –№ 4(5). – P. 298–302.
  256. Lin Yi-Hsuan, Yeh Chi-Ju, Chen Ying-Jen, Chang Ming-Chu, Su I-Hao, Cheng Hao-Tsai. Recurrent cytomegalovirus colitis with megacolon in an immunocompetent elderly man //J. Med. Virol. – 2010. –№ 4(82). –P. 638–641.

257. Linares L., Sanclemente G., Cervera C., Hoyo I., Cofán F., Ricart M.J., Pérez-Villa F., Navasa M., Marcos M.A., Antón A., Pumarola T., Moreno A. Influence of cytomegalovirus disease in outcome of solid organ transplant patients // *Transplant. Proc.* – 2011. – №6(43). – P.2145–2148.
258. Lipitz S., Yinon Y., Malinger G., Yagel S., Levit L., Hoffman C., Rantzer R., Weisz B. Risk of cytomegalovirus-associated sequelae in relation to time of infection and findings on prenatal imaging // *Ultrasound Obstet Gynecol.* – 2013. – №41(5). – P.508–514.
259. Lissauer D., Choudhary M., Pachnio A., Goodyear O., Moss P.A., Kilby M.D. Cytomegalovirus seropositivity dramatically alters the maternal CD8+ T cell repertoire and leads to the accumulation of highly differentiated memory cells during human pregnancy // *Hum. Reprod.* – 2011. – №12(26). – P. 3355–3365.
260. Liu Dong, Tang Bin, Wu Jia-qing, Li Cheng, Meng Shan-dong. Di-yi junyi daxue xuebao // *J. First Mil. Med. Univ.* – 2005. – № 8(25). – P. 1049–1050.
261. Ljubin Sternak Sunčanica, Vilibić Čavlek Tatjana, Mlinarić Galinović Gordana. Value of IgG avidity in cytomegalovirus infection diagnosis in pregnant women and newborn infants // *Med. jader.* – 2008. – № 1-2(38). – P. 23–28.
262. Locatelli F., Vinti L., Palumbo G., Rossi F., Bertaina A., Mastronuzzi A., Bernardo M.E., Rutella S., Dellabona P., Giorgiani G., Moretta A., Moretta L. Strategies to optimize the outcome of children given T-cell depleted HLA-haploidentical hematopoietic stem cell transplantation // *Best. Pract. Res. Clin. Haematol.* – 2011. – №3(24). – P.339–349.
263. Lombardi G., Garofoli F., Manzoni P., Stronati M. Breast milk-acquired cytomegalovirus infection in very low birth weight infants // *J. Matern. Fetal Neonatal Med.* – 2012. – №3. – P. 57–62.
264. Lopez-Vergès S., Milush J.M., Schwartz B.S., Pando M.J., Jarjoura J., York V.A., Houchins J.P., Miller S., Kang S.M., Norris P.J., Nixon D.F., Lanier L.L. Expansion of a unique CD57<sup>+</sup>NKG2Chi natural killer cell subset during acute human cytomegalovirus infection // *Proc. Natl. Acad. Sc. USA.* – 2011. – №36(108). – P. 14725–14732.
265. Lopo S., Vinagre E., Palminha P., Paixao M.T., Nogueira P., Freitas M.G. Seroprevalence to cytomegalovirus in the Portuguese population, 2002-2003 // *Euro Surveill.* – 2011. – №25(16).
266. Ludwig A., Hengel H. Epidemiological impact and disease burden of congenital cytomegalovirus infection in Europe // *Eurosurveillance.* – 2009. – № 12(14). – P. 25–31.
267. Lusthaus J.A., Kim P., Steller A.K., Naing Z., Scott G.M., Rawlinson W.D., Robinson L.P., McCluskey P.J., Wechsler A.W. Successful corneal autograft after clearance of anterior chamber cytomegalovirus with oral valganciclovir

- in a patient with multiple failed corneal allografts //Cornea. – 2011. –№9(30). – P. 1054–1057.
268. Luvira V., Chamnanchanunt S., Bussaratid V., Leungwutiwong P., Pitisuttithum P. Seroprevalence of latent cytomegalovirus infection among elderly Thais //Southeast Asian J. Trop. Med. Public Health. – 2012. –№6(43) – P. 1419–1425.
269. Madi N., Al-Nakib W., Pacsa A., Saeed T. Cytomegalovirus genotypes gB1 and gH1 are the most predominant genotypes among renal transplant recipients in Kuwait //Transplant. Proc. – 2011. –№5(43). –P. 1634–1637.
270. Maher Maha M., Nassar Mahmoud I. Acute cytomegalovirus infection is a risk factor in refractory and complicated inflammatory bowel disease //Dig. Diseases and Sci. – 2009. –№ 11(54). – P. 2456–2462.
271. Malik V., Bruce I.A., Broomfield S.J., Henderson L., Green K.M., Ramsden R.T. Outcome of cochlear implantation in asymptomatic congenital cytomegalovirus deafened children //Laryngoscope. – 2011. –№8(121). –P. 1780–1784.
272. Mandelcorn E.D. Infectious causes of posterior uveitis //Can. J. Ophthalmol. – 2013. – №48(1). – P.31–39.
273. Marinho-Dias J., Ribeiro J., Monteiro P., Loureiro J., Baldaque I., Medeiros R., Sousa H. Characterization of cytomegalovirus and epstein-barr virus infection in cervical lesions in Portugal //J. Med. Virol. – 2013. –№85(8). – P.1409–1413.
274. Marschall M., Feichtinger S., Milbradt J. Regulatory roles of protein kinases in cytomegalovirus replication //Adv. Virus Res. – 2011. –№80. – P.69–101.
275. Marszałek A., Marciniak R., Szkaradkiewicz A., Wasilewska A., Chudzicka-Strugała I., Ziuziakowska H., Zebrowska M., Majewski P., Banasiewicz T., Drews M. Inflammatory bowel disease - is there something new in the immunological background? //Folia Histochem. Cytobiol. – 2011. –№2(49). – P. 357–362.
276. Martiny P.B., de Paris F., Machado A.B., Mello R.O., Senger M.B., Corrêa M.C., Werres Junior L.C., de Souza C.F. Comparison of the performance of polymerase chain reaction and pp65 antigenemia for the detection of human cytomegalovirus in immunosuppressed patients //Rev. Soc. Bras. Med. Trop. – 2011. –№3(44). – P. 286–289.
277. Mateo-Montoya Aranzazu, Stanescu Dinu, Wolff Benjamin, Sahel José-Alain, Bonnel Sébastien. Cytomegalovirus retinitis associated with Good's syndrome //Eur. J. Ophthalmol. – 2010. –№ 2(20). – P. 479–480.
278. Mazumdar B., Bolanos F.D., Tripathy S.K. Viral infection transiently reverses activation receptor-mediated NK cell hyporesponsiveness in an MHC class I-independent mechanism //Eur. J. Immunol. – 2013. – №43(5). – P.1345–1355.

279. McGee J., Mave V., Yau C.L., Killackey M., Paramesh A., Buell J., Slakey D.P., Hamm L.L., Zhang R. Cytomegalovirus disease in African-American kidney transplant patients // *Transpl. Infect. Dis.* – 2012. – №14(6). – P. 604–610.
280. McMullan B.J., Palasanthiran P., Jones C.A., Hall B.M., Robertson P.W., Howard J., Rawlinson W.D. Congenital cytomegalovirus-time to diagnosis, management and clinical sequelae in Australia: opportunities for earlier identification // *Med. J. Aust.* – 2011. – №12(194). – P. 625–629.
281. Мејаљки-Вољњак Vlatka, Krakar Goran, Lončarević Damir, Lujčić Lucija, Duranović Vlasta, Rakvin Ines, Konjarik Zdenka. Cerebralna paraliza u djece s kongenitalnom citomegalovirusnom infekcijom // *Paediat. croat.* – 2008. – №3(52). – P. 159–164.
282. Мејаљки-Вољњак Vlatka, Lončarević Damir, Duranović Vlasta, Lujčić Lucija, Krakar Goran. Leukoencefalopatije sa subkortikalnim cistama // *Paediat. croat.* – 2007. – №4(51). – P. 171–178.
283. Mekker A., Tchang V.S., Haerberli L., Oxenius A., Trkola A., Karrer U. Immune senescence: relative contributions of age and cytomegalovirus infection // *PLoS Pathog.* – 2012. – №8(8).
284. Melnick M., Deluca K.A., Sedghizadeh P.P., Jaskoll T. Cytomegalovirus-induced salivary gland pathology: AREG, FGF8, TNF- $\alpha$ , and IL-6 signal dysregulation and neoplasia // *Exp. Mol. Pathol.* – 2013. – №94(2). – P.386–397.
285. Michalopoulos N., Triantafillopoulou K., Beretouli E., Laskou S., Papavramidis T.S., Pliakos I., Hytiroglou P., Papavramidis S.T. Small bowel perforation due to CMV enteritis infection in an HIV-positive patient // *BMC Res Notes.* – 2013. – №4(6). – P.45.
286. Michelini E., Donati M., Aldini R., Cevenini L., Mezzanotte L., Nardini P., Foschi C., Zvi I.B., Cevenini M., Montagnani M., Marangoni A., Roda A., Cevenini R. Dual-color bioluminescent assay using infected HepG2 cells sheds new light on *Chlamydia pneumoniae* and human cytomegalovirus effects on human cholesterol 7 $\alpha$ -hydroxylase (CYP7A1) transcription // *Anal. Biochem.* – 2012. – №430(1). – P.92–96.
287. Milan A., Sampaio A.M., Guardia A.C., Pavan C.R., Andrade P.D., Bonon S.H., Costa S.C., Ataíde E.C., Boin I.F., Stucchi R.S. Identification of bacterial infections and clinical manifestation associated with cytomegalovirus in liver transplantation patients // *Transplant. Proc.* – 2013. – №45(3). – P.1130–1132.
288. Miletić A., Krmpotić A., Jonjić S. The evolutionary arms race between NK cells and viruses: who gets the short end of the stick? // *Eur. J. Immunol.* – 2013. – №43(4). – P.867–877.

289. Miura Y., Kishida S. Neurological complications with HIV infection //Brain. Nerve. – 2013. – №65(3). – P.275–281.
290. Moise Kenneth J., Wolfe Honor. Treatment of second trimester fetal cytomegalovirus infection with maternal hyperimmune globulin //Prenat. Diagn. – 2008. –№ 3(28). – P. 264–265.
291. Momin N., Telisinghe P.U., Chong V.H. Cytomegalovirus colitis in immunocompetent patients //Singapore Med. J. – 2011. –№9(52). – P. 170–172.
292. Moore S.W., Zabiegaj-Zwick C., Nel E. Problems related to CMV infection and biliary atresia//S. Afr. Med. J. – 2012. – №102(11 Pt 2). – P.890–892.
293. Morinet F., Leruez-Ville M., Pillet S., Fichelson S. Concise review: anemia caused by viruses //Stem. Cells. – 2011. –№11(29). – P. 1656–1660.
294. Mortensen P.B., Pedersen C.B., McGrath J.J., Hougaard D.M., Nørgaard-Petersen B., Mors O., Borglum A.D., Yolken R.H. Neonatal antibodies to infectious agents and risk of bipolar disorder: a population-based case-control study //Bipolar. Disord. – 2011. – №13. – P. 624–629.
295. Mun J.I., Shin S.J., Yu B.H., Koo J.H., Kim D.H., Lee K.M., Lee K.J. A case of hemophagocytic syndrome in a patient with fulminant ulcerative colitis //Korean J. Intern. Med. – 2013. – №28(3). – P.352–355.
296. Mundkur L.A., Rao V.S., Hebbagudi S., Shanker J., Shivanandan H., Nagaraj R.K., Kakkar V.V. Pathogen burden, cytomegalovirus infection and inflammatory markers in the risk of premature coronary artery disease in individuals of Indian origin //Exp. Clin. Cardiol. – 2012. – №17(2). – P.63–68.
297. Muntasell A., Costa-Garcia M., Vera A., Marina-Garcia N., Kirschning C.J., López-Botet M. Priming of NK cell anti-viral effector mechanisms by direct recognition of human //Front. Immunol. – 2013. – №4. –P.40.
298. Myhre H.A., Haug Dorenberg D., Kristiansen K.I., Rollag H., Leivestad T., Asberg A., Hartmann A. Incidence and outcomes of ganciclovir-resistant cytomegalovirus infections in 1244 kidney transplant recipients //Transplantation. – 2011. –№2(92). – P. 217–223.
299. Namnyak S., Uddin M., Ahmod N. Nocardia cyriacigeorgica bacteraemia presenting with cytomegalovirus disease and rapidly fatal pneumonia in a renal transplant patient: a case report //J. Med. Case. Reports. – 2011. – №5(1). – P.228.
300. Nastouli Eleni, Carrol Enitan, Malone Marian, Riordan Andrew, Lyall Hermione. Fatal histiocytic proliferative disorders in paediatric HIV infection with cytomegalovirus end-organ disease //Brit. J. Haematol. – 2009. – №5(146).– P. 580–582.



301. Nigro Giovanni, La Torre Renato, Pentimalli Henny, Taverna Paola, Lituania Mario, Martinez de Tejada Begoña, Adler Stuart P. Regression of fetal cerebral abnormalities by primary cytomegalovirus infection following hyperimmunoglobulin therapy //Prenat. Diagn. – 2008. –№ 6(28). – P. 512–517.
302. Ninomiya Ichiro, Nakashima Hitoshi, Gondo Hisashi, Eto Tetsuya, Seo Mitsuru, Saijyo Kanpei, Matsuura Takashi, Nagafuji Koji, Yao Takashi, Harada Mine. Local cytomegalovirus infection in patients with diarrhea following allogeneic stem cell transplantation //Fukuoka acta med.– 2007.– № 4(98). – P. 114–123.
303. Nogalski Maciej T., Chan Gary, Yurochko Andrew D. Activation of EGFR on monocytes is required for human cytomegalovirus entry and mediates cellular motility //Proc. Nat. Acad. Sci. USA. – 2009. –№ 52(106).– P. 22369–22374.
304. Norouzi S., Movahedi Z., Mamishi S., Monajemzadeh M., Rezaei N. Disseminated BCG as a unique feature of an infant with severe combined immunodeficiency //Turk J Pediatr. – 2011. –№ 3(53). – P. 328–332.
305. Novelli M., Pilato A., Bertello P., SourceS.C. Acute cytomegalovirus infection and venous thromboembolism //Recenti Prog. Med. – 2011. –№7-8(102). – P. 294–295.
306. Nyberg Anders, Skagius Elisabet, Nilsson Ingrid, Ljungh Esa, Henriksson Anders E. Abdominal aortic aneurysm and cytomegalovirus infection //J. Med. Virol. – 2008. –№ 4(80). – P. 667–669.
307. Oakley O.R., Garvy B.A., Humphreys S., Qureshi M.H., Pomeroy C. Increased weight loss with reduced viral replication in interleukin-10 knock-out mice infected with murine cytomegalovirus //Clin. and Exp. Immunol. – 2008. –№ 1(151). – P. 155–164.
308. Ocak Sabahattin, Zeteroglu Sahin, Ozer Cahit, Dolapcioglu Kenan, Gungoren Arif. Seroprevalence of Toxoplasma gondii, rubella and cytomegalovirus among pregnant women in southern Turkey //Scand. J. Infec. Diseases.– 2007.– №3(39).– P. 231–234.
309. Oliveira-Batista D.P., Janini M.E., Fernandes N.C., Santos N.Laboratory Diagnosis of Herpesvirus Infections in Patients with Pemphigus Vulgaris Lesions //Intervirolgy. – 2013. – May 30.
310. Owers D.S., Webster A.C., Strippoli G.F., Kable K., Hodson E.M.Pre-emptive treatment for cytomegalovirus viraemia to prevent cytomegalovirus disease in solid organ transplant recipients //Cochrane Database Syst. Rev. – 2013. – №28(2).
311. Paixo P., Almeida S., Gouveia P., Vilarinho L., Vaz Osyrio R. Prevalence of human cytomegalovirus congenital infection in Portuguese newborns //Eurosurveillance.– 2009.– №12(14).– P.12–14.

312. Park A.H., Mann D., Error M.E., Miller M., Firpo M.A., Wang Y., Alder S.C., Schleiss M.R. Comparative analysis of detection methods for congenital cytomegalovirus infection in a Guinea pig model // *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg.* – 2013. – №139(1). – P.82–86.
313. Park U.C., Kim S.J., Yu H.G. Cytomegalovirus endotheliitis after fluocinolone acetonide (Retisert) implant in a patient with Behçet uveitis // *Ocul. Immunol. Inflamm.* – 2011. – №4(19). – P. 282–283.
314. Pastano R., Dell'Agnola C., Bason C., Gigli F., Rabascio C., Puccetti A., Tinazzi E., Cetto G., Peccatori F., Martinelli G., Lunardi C. Antibodies against human cytomegalovirus late protein UL94 in the pathogenesis of scleroderma-like skin lesions in chronic graft-versus-host disease // *Int. Immunol.* – 2012. – №24(9). – P.583–591.
315. Patel N., Khan T., Espinoza L.R. HIV Infection and Clinical Spectrum of Associated Vasculitides // *Curr. Rheumatol. Rep.* – 2011. – №6(13). – P.506–512.
316. Pathanapitoon K., Tesavibul N., Choopong P., Boonsopon S., Kongyai N., Ausayakhun S., Kunavisarut P., Rothova A. Clinical manifestations of cytomegalovirus-associated posterior uveitis and panuveitis in patients without human immunodeficiency virus infection // *JAMA Ophthalmol.* – 2013. – №131(5). – P.638–645.
317. Pathanapitoon K., Kongyai N., Sirirungsi W., de Groot-Mijnes J.D., Leechanachai P., Choovuthayakorn J., Kunavisarut P., Rothova A. The diagnostic value of intraocular fluid analysis by polymerase chain reaction in Thai patients with uveitis // *Trans R. Soc. Trop. Med. Hyg.* – 2011. – №11(105). – P. 650–654.
318. Pati S., Pinninti S., Novak Z., Chowdhury N., Patro R., Fowler K., Ross S., Boppana S. Genotypic Diversity and Mixed Infection in Newborn Disease and Hearing Loss in Congenital Cytomegalovirus Infection // *Pediatr. Infect. Dis. J.* – 2013. – May 20.
319. Patti A.M., Vulcano A., Gabriele A., della Rocca C. Cytomegalovirus (AD169) infection in human chondrocyte cell cultures // *Ann. ig.: Med. prev. e comunita.* – 2007. – № 3(19). – P. 177–180.
320. Pavan-Langston D., Welch C.L., Zegans M.E. Ganciclovir gel for cytomegalovirus keratouveitis // *Ophthalmology.* – 2012. – №119(11). – P.2411.
321. Penkert R.R., Kalejta R.F. Human embryonic stem cell lines model experimental human cytomegalovirus latency // *MBio.* – 2013. – №3(4)
322. Picone O., Vauloup-Fellous C., Cordier A.G., Guitton S., Senat M.V., Fuchs F., Ayoubi J.M., Grangeot Keros L., Benachi A. A series of 238 cytomegalovirus primary infections during pregnancy: description and outcome // *Prenat. Diagn.* – 2013. – №2. – P.1–8.

323. Picone Olivier, Sonigo Pascale, Cordier Anne-Gael, Vauloup-Fellous Christelle, Benachi Alexandra. The in utero natural history of a cytomegalovirus-related fetal cerebral periventricular halo //Prenat. Diagn. – 2010. – №12(30). – P. 1224–1225.
324. Piersigilli F., Catena G., De Gasperis M.R., Lozzi S., Auriti C. Active retinitis in an infant with postnatally acquired cytomegalovirus infection //J Perinatol. – 2012. – №32(7). – P. 559–562.
325. Polilli E., Parruti G., D'Arcangelo F., Tracanna E., Clerico L., Savini V., D'Antonio F., Rosati M., Manzoli L., D'Antonio D., Nigro G. Preliminary evaluation of the safety and efficacy of standard intravenous immunoglobulins in pregnant women with primary cytomegalovirus infection //Clin. Vaccine Immunol. – 2012. – №19(12). – P. 1991–1993.
326. Ponces Bento D., Esteves F., Matos O., Miranda A.C., Ventura F., Araújo C., Mansinho K. Unusual coexistence of opportunistic lung infections in a human immunodeficiency virus positive patient suffering from persistent *Pneumocystis jirovecii* pneumonia: A case report //Rev. Port. Pneumol. – 2013. – №19(3). – P. 129–133.
327. Pote Lindsey, Trofe Jenifer, Wade Erin, Blumberg Emily, Bloom Roy D. Maribavir: A novel antiviral agent with activity against cytomegalovirus //Ann. Pharmacother. – 2008. – № 10(42). – P. 1447–1457.
328. Prasad N., Gupta A., Sharma R.K., Gopalakrishnan S., Agrawal V., Jain M. Cytomegalovirus and *Leishmania donovani* coinfection in a renal allograft recipient //Indian J. Nephrol. – 2011. – №2(21). – P. 128–131.
329. Price R.L., Bingmer K., Harkins L., Iwenofu O.H., Kwon C.H., Cook C., Pelloski C., Chiocca E.A. Cytomegalovirus infection leads to pleomorphic rhabdomyosarcomas in Trp53<sup>±</sup>-mice //Cancer Res. – 2012. – №72(22). – P. 5669–5674.
330. Prichard M.N., Williams J.D., Komazin-Meredith G., Khan A.R., Price N.B., Jefferson G.M., Harden E.A., Hartline C.B., Peet N.P., Bowlin T.L. Synthesis and Antiviral Activity of Methylenecyclopropane Analogs with 6-alkoxy and 6-alkylthio Substitutions that Exhibit Broad Spectrum Antiviral Activity against Human Herpesviruses //Antimicrob. Agents Chemother. – 2013. – May 13.
331. Prochnau D., Straube E., Figulla H.R., Rödel J. Supra-additive expression of interleukin-6, interleukin-8 and basic fibroblast growth factor in vascular smooth muscle cells following coinfection with *Chlamydia pneumoniae* and cytomegalovirus as a novel link between infection and atherosclerosis //Can. J. Infect. Dis. Med. Microbiol. – 2012. – №23(2). – P. 26–30.
332. Pupaibool J., Limper A.H. Other HIV-Associated Pneumonias //Clin. Chest. Med. – 2013. – №34(2). – P. 43–54.

333. Qi Y., Liu X., Xu W., Ruan Q. Case of Reye's syndrome accompanied by hemolytic anemia and cardiac injury after cytomegalovirus infection // *J. Med. Virol.* – 2013. – №85(3). – P.490–492.
334. Rahbar A., Orrego A., Peredo I., Dzabic M., Wolmer-Solberg N., Strååt K., Stragliotto G., Söderberg-Nauclér C. Human cytomegalovirus infection levels in glioblastoma multiforme are of prognostic value for survival // *J. Clin. Virol.* – 2013. – №57(1). – P.36–42.
335. Rajasekariah H., Scott G., Robertson P.W., Rawlinson W.D. Improving diagnosis of primary cytomegalovirus infection in pregnant women using immunoblots // *J. Med. Virol.* – 2013. – №85(2). – P.315–319.
336. Razonable R.R. Management of viral infections in solid organ transplant recipients // *Expert Rev. Anti Infect. Ther.* – 2011. – №6(9). – P. 685–700.
337. Razonable R.R. Antiviral drugs for viruses other than human immunodeficiency virus // *Mayo Clin Proc.* – 2011. – №10(86). – P. 1009–1026.
338. Reggiani Bonetti L., Losi L., Di Gregorio C., Bertani A., Merighi A., Bettelli S., Scuri M., Maiorana A. Cytomegalovirus infection of the upper gastrointestinal tract: a clinical and pathological study of 30 cases // *Scand. J. Gastroenterol.* – 2011. – №10(46). – P. 1228–1235.
339. Reim N.I., Kamil J.P., Wang D., Lin A., Sharma M., Ericsson M., Pesola J.M., Golan D.E., Coen D.M. Inactivation of retinoblastoma protein does not overcome the requirement for human cytomegalovirus UL97 in lamina disruption and nuclear egress // *J. Virol.* – 2013. – №87(9). – P.5019–5027.
340. Renzette N., Bhattacharjee B., Jensen J.D., Gibson L., Kowalik T.F. Extensive genome-wide variability of human cytomegalovirus in congenitally infected infants // *PLoS. Pathog.* – 2011. – №5(7).
341. Revello Maria Grazia, Campanini Giulia, Piralla Antonio, Furione Milena, Percivalle Elena, Zavattoni Maurizio, Gerna Giuseppe. Molecular epidemiology of primary human cytomegalovirus infection in pregnant women and their families // *J. Med. Virol.* – 2008. – № 8(80). – P.1415–1425.
342. Riediger C., Beimler J., Weitz J., Zeier M., Sauer P. Cytomegalovirus infection of the major duodenal papilla in a renal allograft recipient with severe biliary obstruction and acalculous cholecystitis // *Transpl. Infect. Dis.* – 2013. – Jun 23.
343. Romo N., Fitó M., Gumá M., Sala J., García C., Ramos R., Muntasell A., Masiá R., Bruguera J., Subirana I., Vila J., de Groot E., Elosua R., Marrugat J., López-Botet M. Association of atherosclerosis with expression of the LILRB1 receptor by human NK and T-cells supports the infectious burden hypothesis // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2011. – №10(31). – P.2314–2321.

344. Roux A., Mourin G., Fastenackels S., Almeida J.R., Iglesias M.C., Boyd A., Gostick E., Larsen M., Price D.A., Sacre K., Douek D.C., Autran B., Picard C., Miranda Sd., Sauce D., Stern M., Appay V. CMV driven CD8(+) T-cell activation is associated with acute rejection in lung transplantation // *Clin. Immunol.* – 2013. – №148(1). – P.16–26.
345. Rubicz R., Leach C.T., Kraig E., Dhurandhar N.V., Grubbs B., Blangero J., Yolken R., Göring H.H. Seroprevalence of 13 common pathogens in a rapidly growing U.S. minority population: Mexican Americans from San Antonio, TX // *BMC. Res. Notes.* – 2011. – №4(1). – P.433.
346. Rubicz R., Leach C.T., Kraig E., Dhurandhar N.V., Duggirala R., Blangero J., Yolken R., Göring H.H. Genetic factors influence serological measures of common infections // *Hum. Hered.* – 2011. – №2(72). – P. 133–141.
347. Rubicz R., Zhu J., Laston S., Cole S.A., Voruganti V.S., Ebbesson S.O., Howard B.V., Maccluer J.W., Davidson M., Umans J.G., Comuzzie A.G., Göring H.H. Statistical Genetic Analysis of Serological Measures of Common, Chronic Infections in Alaska Native Participants in the GOCADAN Study // *Genet Epidemiol.* – 2013. – Jun 24.
348. Russell M.Y., Palmer A., Michaels M.G. Cytomegalovirus Infection in Pediatric Immunocompromised Hosts // *Infect. Disord. Drug. Targets.* – 2011. – Jun 30.
349. Rzepecki P., Barzal J., Sarosiek T., Oborska S., Szczylik C. Prevention of cytomegalovirus reactivation after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation with valganciclovir: Single center experience // *J. Chemother.* – 2008. – № 1(20). – P. 140–142.
350. Saitoh A., Sakamoto S., Fukuda A., Shigeta T., Kakiuchi T., Kamiyama S., Katsuta T., Shoji K., Ogimi C., Kasahara M. A universal preemptive therapy for cytomegalovirus infections in children after live-donor liver transplantation // *Transplantation.* – 2011. – №8(92). – P. 930–935.
351. Salzberger B., Hartmann P., Hanses F., Uyanik B., Cornely O.A., Wuhrmann A. Incidence and prognosis of CMV disease in HIV-infected patients before and after introduction of combination antiretroviral therapy // *Infection.* – 2005. – № 5-6(33). – P. 345–349.
352. Sanadgol N., Ramroodi N., Ahmadi G.A., Komijani M., Moghtaderi A., Bouzari M., Rezaei M., Kardi M.T., Dabiri S., Moradi M., Sanadgol E. Prevalence of cytomegalovirus infection and its role in total immunoglobulin pattern in Iranian patients with different subtypes of multiple sclerosis // *New. Microbiol.* – 2011. – №3(34). – P. 263–274.
353. Sandoval Claudio, Swift Michael. Cytomegalovirus pneumonitis in a patient with Hodgkin disease and ataxia-telangiectasia // *Pediat. Pulmonol.* – 2004. – № 6(37). – P. 559–560

354. Saracino A., Colucci R., Latorraca A., Muscaridola N., Procida C., Di Noia I., Santospirito V.E., Santarsia G. The effects of preemptive therapy using a very low threshold of pp65 antigenemia to prevent cytomegalovirus disease in kidney transplant recipients: a single-center experience. // *Transplant. Proc.* – 2013. – №45(1). – P.182–184.
355. Saraswathy T.S., Az-Ulhusna A., Asshikin R.N., Suriani S., Zainah S. Seroprevalence of cytomegalovirus infection in pregnant women and associated role in obstetric complications: a preliminary study // *J. Trop. Med. Public. Health.* – 2011. – №2(42). – P. 320–322.
356. Scalzo Anthony A., Corbett Alexandra J., Rawlinson William D., Scott Gillian M., Degli-Esposti Mariapia A. The interplay between host and viral factors in shaping the outcome of cytomegalovirus infection // *Immunol. and Cell Biol.* – 2007. – № 1(85). – P.46–54.
357. Scherer M., Reuter N., Wagenknecht N., Otto V., Sticht H., Stamminger T. Small ubiquitin-related modifier (SUMO) pathway-mediated enhancement of human cytomegalovirus replication correlates with a recruitment of SUMO-1/3 proteins to viral replication compartments // *J. Gen. Virol.* – 2013. – №94(6). – P.1373–1384.
358. Scherrenburg J., Schellens I.M., van Baarle D. Influence of HIV infection on cytomegalovirus-specific immunity: T-cell responses to pp65 and IE1 before and after HAART may reflect altered // *Antivir. Ther.* – 2011. – №4(16). – P. 565–575.
359. Schleiss M.R. Congenital Cytomegalovirus Infection: Molecular Mechanisms Mediating Viral Pathogenesis // *Infect. Disord. Drug. Targets.* – 2011. – Jun 30.
360. Schlub T.E., Sun J.C., Walton S.M., Robbins S.H., Pinto A.K., Munks M.W., Hill A.B., Brossay L., Oxenius A., Davenport M.P. Comparing the kinetics of NK cells, CD4 and CD8 T cells in murine cytomegalovirus infection // *J. Immunol.* – 2011. – №3(187). – P. 1385–1392.
361. Scott G.M., Naing Z., Pavlovic J., Iwasenko J.M., Angus P., Jones R., Rawlinson W.D. Viral factors influencing the outcome of human cytomegalovirus infection in liver transplant recipients // *Clin. Virol.* – 2011. – №4(51). – P. 229–233.
362. Seddon J., Bhagani S. Antimicrobial therapy for the treatment of opportunistic infections in HIV/AIDS patients: a critical appraisal // *HIV AIDS (Auckl).* – 2011. – №3 – P. 19–33.
363. Seminari E., Fronti E., Contardi G., Broglia F., Scevola D., Fiorina L., Baldanti F. Colitis in an elderly immunocompetent patient // *J. Clin. Virol.* – 2012. – №55(3). – P.187–190.
364. Seo T.H., Kim J.H., Ko S.Y., Hong S.N., Lee S.Y., Sung I.K., Park H.S., Shim C.S., Han H.S. Cytomegalovirus colitis in immunocompetent patients: a

- clinical and endoscopic study //Hepatogastroenterology. – 2012. – №59(119). – P.2137–2141.
365. Seok J.H., Ahn K., Park H.J. Diffusion MRI findings of cytomegalovirus-associated ventriculitis: a case report //Br. J. Radiol. – 2011. –№1005(84). – P. 179–181.
366. Sepúlveda C.S., Fascio M.L., García C.C., D'Accorso N.B., Damonte E.B. Acridones as antiviral agents: synthesis, chemical and biological properties //Curr. Med. Chem. – 2013. – №20(19). – P.2402–2414.
367. Shahani L. CMV infection complicating the diagnosis of Crohn's disease in an immunocompetent patient //BMJ Case Rep. – 2012. – №8.
368. Shapira Y., Agmon-Levin N., Renaudineau Y., Porat-Katz B.S., Barzilai O., Ram M., Youinou P., Shoenfeld Y. Serum markers of infections in patients with primary biliary cirrhosis: evidence of infection burden //Exp. Mol. Pathol. – 2012. – №93(3). – P.386–390.
369. Sheen Jiunn-Ming, Kuo Ho-Chang, Yu Hong-Ren, Huang Eng-Yen, Wu Chih-Chiang, Yang Kuender D. Prolonged acquired neutropenia in children //Pediat. Blood and Cancer. – 2009. –№7(53). – P. 1284–1288.
370. Shen Chun, Zheng Shan, Wang Wei, Xiao Xian-Min. Relationship between prognosis of biliary atresia and infection of cytomegalovirus //World J. Pediat. – 2008. – № 2(4). – P. 123–126.
371. Sherman S., Justo D., Engel T., Yossepowitch O., Bregman N., Gadoth A., Paran Y. Cytomegalovirus-associated cerebral sinus vein thrombosis //J. Med. Virol. – 2012. – №84(12). – P.1934–1936.
372. Shimamura M. The contribution of cytomegalovirus to atherosclerotic events after kidney transplantation //J. Infect. Dis. – 2013. – №207(10). – P.1487–1490.
373. Siewiera J., El Costa H., Tabiasco J., Berrebi A., Cartron G., Le Bouteiller P., Jabrane-Ferrat N. Human cytomegalovirus infection elicits new decidual natural killer cell effector functions //PLoS Pathog. – 2013. – №9(4).
374. Silva D.L., Medeiros R.L., Moraes M.M., Santo F.S. Restriction enzyme analysis of the human cytomegalovirus genome in specimens collected from immunodeficient patients in Belém, State of Pará, Brazil //Rev. Soc. Bras. Med. Trop. – 2011. –№5(44). – P. 551–554.
375. Simeone R.M., Rasmussen S.A., Mei J.V., Dollard S.C., Frias J.L., Shaw G.M., Canfield M.A., Meyer R.E., Jones J.L., Lorey F., Honein M.A. A pilot study using residual newborn dried blood spots to assess the potential role of cytomegalovirus and toxoplasma gondii in the etiology of congenital hydrocephalus //Birth. Defects Res A Clin. Mol. Teratol. – 2013. – May 28.

376. Sintra S.N., Tomé L., Cipriano M.A., Bento C., Furtado E. Long-term outcome of the first 150 liver transplant recipients: a single-center experience // *Transplant. Proc.* – 2013. – №45(3). – P.1119–1121.
377. Slots J. Herpesvirus periodontitis: infection beyond biofilm // *J. Calif. Dent. Assoc.* – 2011. – №6(39). – P. 393–399.
378. Song Li-xin, Zhao Wei-hua, Yu Hong-mei, Hu Jian. Zhongguo yike daxue xuebao // *J. China Med. Univ.* – 2006. – № 3(35). – P. 308–309.
379. Soroceanu L., Matlaf L., Bezrookove V., Harkins L., Martinez R., Greene M., Soteropoulos P., Cobbs C.S. Human Cytomegalovirus US28 Found in Glioblastoma Promotes an Invasive and Angiogenic Phenotype // *Cancer Res.* – 2011. – №21(71). – P. 6643–6653.
380. Spinner C.D., Vogelmann R., Hoffmann D., Nährig J., Schmid R.M., von Delius S. CMV-associated enterocolitis due to primary CMV infection in the immunocompetent // *Z. Gastroenterol.* – 2013. – Jan 9.
381. Staunton B.H., Crabbe D., Cullinane C., Smith D. Congenital cytomegalovirus infection associated with development of neonatal emphysematous lung disease // *BMJ Case Rep.* – 2012. – May 8.
382. Stewart M.W. Herpetic (Non-Cytomegalovirus) Retinal Infections In Patients With The Acquired Immunodeficiency Syndrome // *Curr HIV Res.* – 2013. – Apr 1.
383. Stratta Robert J., Pietrangeli Carolyn, Baillie G. Mark Defining. The risks for cytomegalovirus infection and disease after solid organ transplantation // *Pharmacotherapy.* – 2010. – № 2(30). – P. 144–157.
384. Subramanian A.K. Curr Antimicrobial prophylaxis regimens following transplantation. // *Opin. Infect. Dis.* – 2011. – №4(24). – P. 344–349.
385. Subramanian Venkataraman. Distinguishing primary CMV infection from reactivation of latent infection // *Dig. Diseases and Sci.* – 2008. – № 1(53). – P. 140.
386. Sudharshan S., Kaleemunnisha S., Banu A.A., Shrikrishna S., George A.E., Babu B.R., Devaleenal B., Kumarasamy N., Biswas J. Ocular lesions in 1,000 consecutive HIV-positive patients in India: a long-term study // *J. Ophthalmic Inflamm. Infect.* – 2013. – №3(1). – P.2.
387. Sugioka T., Kubota Y., Wakayama K., Kimura S. Severe steroid-resistant thrombocytopenia secondary to cytomegalovirus infection in an immunocompetent adult // *Intern. Med.* – 2012. – №51(13). – P.1747–1750.
388. Sugita S., Ogawa M., Shimizu N., Morio T., Ohguro N., Nakai K., Maruyama K., Nagata K., Takeda A., Usui Y., Sonoda K.H., Takeuchi M., Mochizuki M. Use of a Comprehensive Polymerase Chain Reaction System for Diagnosis of Ocular Infectious Diseases // *Ophthalmology.* – 2013. – May 7.



389. Sun J., Cao G., Zhang L., Zhang Y., Zhao Z., Hu J., Ji Y. Human cytomegalovirus (CMV) UL97 D605E mutation has a higher prevalence in infants with primary CMV infection compared with transplant recipients with CMV recurrence // *Transplant. Proc.* – 2012. – №44 (10). – P.3022–3025.
390. Sun Zheng-rong, Lu Ying, Ruan Qiang, Ji Yao-hua, He Rong, Ma Yan-ping, Qi Ying, Mao Zhi-qin, Huang Yu-jing. *Zhongguo yike daxue xuebao* // *J. China Med. Univ.* – 2006. – №6(35). – P. 561–563,567.
391. Sunami Y., Sato E., Ichikawa K., Yasuda H., Komatsu N. Hemorrhagic colitis caused by dasatinib following cytomegalovirus enterocolitis in a patient with chronic myelogenous leukemia in the second chronic phase // *Rinsho Ketsueki.* – 2011. – №5 (52). – P. 282–286.
392. Sungur C.M., Tang-Feldman Y.J., Ames E., Alvarez M., Chen M., Longo D.L., Pomeroy C., Murphy W.J. Murine natural killer cell licensing and regulation by T regulatory cells in viral responses // *Proc. Natl. Acad. Sci USA.* – 2013. – №110 (18). – P.7401–7406.
393. Szala A., Paradowska E., Nowakowska D., Swierzko A.S., Dzierzanowska-Fangrat K., Sokolowska A., Studzinska M., Gaj Z., Suski P., Kasztelewicz B., Wilczynski J., Cedzynski M. Mannan-binding lectin-2 (MBL2) gene polymorphisms in prenatal and perinatal cytomegalovirus infections // *Mol. Immunol.* – 2011. – №15-16(48). – P. 2203–2206.
394. Tabll A., Shoman S., Ghanem H., Nabil M., El Din N.G., El Awady M.K. Assessment of human cytomegalovirus co-infection in Egyptian chronic HCV patients // *Viol. J.* – 2011. – №8(10). – P.343.
395. Tang-Feldman Y.J., Lochhead S.R., Lochhead G.R., Yu C., George M., Villablanca A.C., Pomeroy C. Murine cytomegalovirus (MCMV) infection upregulates P38 MAP kinase in aortas of Apo E KO mice: a molecular mechanism for MCMV-induced acceleration of atherosclerosis // *J. Cardiovasc. Transl. Res.* – 2013. – №6(1). – P.54–64.
396. Teh B.W., Khot A.S., Harrison S.J., Prince H.M., Slavin M.A. A messenger at the door: cytomegalovirus retinitis in myeloma patients with progressive disease // *Transpl. Infect. Dis.* – 2013. – Jun 23.
397. Terlizzi M.E., Costa C., Astegiano S., Sidoti F., Vendrame R., Segoloni G.P., Bergallo M., Cavallo R. Monitoring of human Cytomegalovirus infection by antigenemia and viremia in the first 100 days following renal transplantation and relation to antiviral strategies // *Minerva med.* – 2008. – № 3(99). – P. 231–239.
398. Tleyjeh I.M., Georgescu G., Virk A., Barajas E.D., Mirzoyev Z., Anavekar N., Baddour L.M. Cytomegalovirus cholangitis presenting with recurrent hemobilia // *Eur. J. Clin. Microbiol. and Infec. Diseases.* – 2005. – № 9(24). – P. 634–636.

399. Tomasik T., Zawilińska B., Pawlik D., Ferek J., Ferek J., Wójtowicz A., Rybak-Krzyszowska M., Lauterbach R., Pietrzyk J.J. Congenital cytomegaly in one twin - a case report // *Med. Wieku Rozwoj.* – 2012. – №16 (3). – P.252 – 260.
400. Tran L., Ferris M., Norori J., Stark M., Craver R., Dowd S., Penn D. Necrotizing enterocolitis and cytomegalovirus infection in a premature infant // *Pediatrics.* – 2013. – №131 (1). – P.318–322.
401. Traylen C.M., Patel H.R., Fondaw W., Mahatme S., Williams J.F., Walker L.R., Dyson O.F., Arce S., Akula S.M. Virus reactivation: a panoramic view in human infections // *Future Virol.* 2011. – №4 (6). – P.451–463.
402. Trilling M., Le V.T., Fiedler M., Zimmermann A., Bleifuss E., Hengel H. Identification of DNA-damage DNA-binding protein 1 as a conditional essential factor for cytomegalovirus replication in interferon- $\gamma$ -stimulated cells // *PLoS Pathog.* – 2011. – №6 (7).
403. Tryphonopoulos P., Wepler D., Morris M.I., Russo C., Nishida S., Levi D.M., Moon J., Tekin A., Selvaggi G., Island E., Arosemena L., Ruiz P., Tzakis A.G. The effect of donor-recipient cytomegalovirus serology on adult liver transplantation: a single center experience // *Transplantation.* – 2011. – №92 (9). – P. 1051–1057.
404. Tufano A., Di Capua M., Coppola A., Conca P., Cimino E., Cerbone A.M., Di Minno G. The infectious burden in atherothrombosis // *Semin Thromb Hemost.* – 2012. – №38(5). – P.515–523.
405. Tun N., London N., Kyaw M.K., Smithuis F., Ford N., Margolis T., Drew W.L., Lewallen S., Heiden D. CMV retinitis screening and treatment in a resource-poor setting: three-year experience from a primary care HIV/AIDS programme in Myanmar // *J. Int. AIDS Soc.* – 2011. – №14(15). – P.41.
406. Turava N. Morphology of placenta during cytomegalovirus infection // *Bull. Georg. Acad. Sci.* – 2005. – № 2(171). – P. 371–373.
407. Tyagi I., Puri A.S., Sakhuja P., Majumdar K., Lunia M., Gondal R. Co-occurrence of cytomegalovirus-induced vanishing bile duct syndrome with papillary stenosis in HIV infection // *Hepatol. Res.* – 2013. – №43(3). – P.311–314.
408. Tzavella Konstantina, Zantidis Anestis, Economou Ippolyti, Mandraveli Kalliopi, Alexiou-Daniel Stella, Dimitriadis Athanasios, Karamitsos Dimitrios. Portal hypertension caused by acute cytomegalovirus infection with liver involvement in an immunocompetent patient // *Scand. J. Infect. Diseases.* – 2007. – № 2(39). – P. 177–178.
409. Umranikar Shalini, Glanc Phyllis, Unger Sheila, Keating Sarah, Fong Katherine, Trevors Christopher D., Myles-Reid Diane, Chitayat David. X-linked dominant chondrodysplasia punctata: Prenatal diagnosis and autopsy findings // *Prenat. Diagn.* – 2006. – № 13(26). – P. 1235–1240.

410. Vanstechelman F., Vandekerckhove H. Cytomegalovirus myocarditis in an immunocompetent patient // *Acta Cardiol.* – 2012. – №67(2). – P.257–260.
411. Varma V., Perera M.T., Olliff S., Taniere P., Isaac J., Mirza D.F. Cytomegalovirus ileitis causing massive gastrointestinal haemorrhage in a patient following hepatic resection // *Trop. Gastroenterol.* – 2011. – №2(32). – P. 145–147.
412. Vastag L., Koyuncu E., Grady S.L., Shenk T.E., Rabinowitz J.D. Divergent effects of human cytomegalovirus and herpes simplex virus-1 on cellular metabolism // *PLoS Pathog.* – 2011. – №7(7).
413. Vauloup-Fellous C., Berth M., Heskia F., Dugua J.M., Grangeot-Keros L. Re-evaluation of the VIDAS(®) cytomegalovirus (CMV) IgG avidity assay: determination of new cut-off values based on the study of kinetics of CMV-IgG maturation // *J. Clin. Virol.* – 2013. – №56(2). – P.118–123.
414. Velu P.P., Gravett C.A., Roberts T.K., Wagner T.A., Zhang J.S., Rubens C.E., Gravett M.G., Campbell H., Rudan I. Epidemiology and aetiology of maternal bacterial and viral infections in low- and middle-income countries // *J. Glob. Health.* – 2011. – №2(1). – P. 171–188.
415. Venton G., Crocchiolo R., Fürst S., Granata A., Oudin C., Faucher C., Coso D., Bouabdallah R., Berger P., Vey N., Ladaique P., Chabannon C., le Merlin M., Blaise D., El-Cheikh J. Risk factors of Ganciclovir-related neutropenia after allogeneic stem cell transplantation: a retrospective monocentre study on 547 patients // *Clin. Microbiol. Infect.* – 2013. – Mar 20.
416. von Ranke F.M., Zanetti G., Hochegger B., Marchiori E. Infectious diseases causing diffuse alveolar hemorrhage in immunocompetent patients: a state-of-the-art review // *Lung.* – 2013. – №191(1). – P.9–18.
417. Wan C.K., Teoh S.C. Autoimmune retinopathy in benign thymoma after good syndrome-associated cytomegalovirus retinitis // *Ocul. Immunol. Inflamm.* – 2013. – №21(1). – P.79–81.
418. Wang Dong, Yang Shun-liang, Wu Wei-zhen, Lin Wen-hong, Tan Jian-ming. Zhongguo xiandai yixue zazhi // *China J. Mod. Med.* – 2006. – № 21(16). – P. 3284–3286,3289.
419. Wang Feng, Lai Bi-yun, Zhou Bin, Wang Yi-ping. Zhongguo ertong baojian zazhi // *Chin. J. Child Health Care.* – 2006. – № 2(14). – P.144–146.
420. Wang N., Ma Y., Sun Z., Qi Y., Ji Y., He R., Li M., Ruan Q. Transcriptional features and transcript structure of UL145 in different strains of human cytomegalovirus // *J. Med. Virol.* – 2011. – №12 (83). – P. 2151–2156.
421. Wang Shih-Chien, Tsai I-Lun, Lin Hsiao-Chen, Kuo Li-Lin, Tsai Ching-Yao, Liou Shiow-Wen. Recurrent cytomegalovirus corneal endotheliitis after penetrating keratoplasty // *Eur. J. Ophthalmol.* – 2010. – №2 (20). – P. 457–459.

422. Wang Y.P., Qi Y., Huang Y.J., Qi M.L., Ma Y.P., He R., Ji Y.H., Sun Z.R., Ruan Q. Identification of immediate early gene X-1 as a cellular target gene of hcmv-mir-UL148D // *Int. J. Mol. Med.* – 2013. – №31(4). – P.959–966.
423. Warner J.A., Zvezdaryk K.J., Day B., Sullivan D.E., Pridjian G., Morris C.A. Human cytomegalovirus infection inhibits CXCL12- mediated migration and invasion of human extravillous cytotrophoblasts // *Viol. J.* – 2012. – №1(9). – P.255.
424. Waubant E., Mowry E.M., Krupp L., Chitnis T., Yeh E.A., Kuntz N., Ness J., Chabas D., Strober J., McDonald J., Belman A., Milazzo M., Gorman M., Weinstock-Guttman B., Rodriguez M., Oksenberg J.R., James J.A. Common viruses associated with lower pediatric multiple sclerosis risk // *Neurology.* – 2011. – №23(76). – P. 1989–1995
425. Welten S.P., Redeker A., Franken K.L., Benedict C.A., Yagita H., Wensveen F.M., Borst J., Melief C.J., van Lier R.A., van Gisbergen K.P., Arens R. CD27-CD70 Costimulation Controls T Cell Immunity during Acute and Persistent Cytomegalovirus Infection // *J. Virol.* – 2013. – №87(12). – P.6851–6865.
426. Wen Liang-zhen, Yuan Hui, Li Dan. Zhongguo zhongxiyi jiehe zazhi // *Chin. J. Integr. Tradit. and West. Med.* – 2005. – № 8(25). – P. 734–737.
427. Williams E.J., Embleton N.D., Clark J.E., Bythell M., Ward Platt M.P., Berrington J.E. Viral Infections: Contributions to Late Fetal Death, Stillbirth, and Infant Death // *J. Pediatr.* – 2013. – Mar 16.
428. Winston D.J., Saliba F., Blumberg E., Abouljoud M., Garcia-Diaz J.B., Goss J.A., Clough L., Avery R., Limaye A.P., Ericzon B.G., Navasa M., Troisi R.I., Chen H., Villano S.A. Efficacy and safety of maribavir dosed at 100 mg orally twice daily for the prevention of cytomegalovirus disease in liver transplant recipients: a randomized, double-blind, multicenter controlled trial // *Am. J. Transplant.* – 2012. – №12(11). – P.3021–3030.
429. Witkin Steven S. IgM antibodies to the 70 kDa heat shock protein as a marker for cytomegalovirus infection // *Cornell Research Foundation.* – № 10/394491.
430. Wu Z., Zhou J., Wei X., Wang X., Li Y., Peng B., Niu T. The role of Epstein-Barr virus (EBV) and cytomegalovirus (CMV) in immune thrombocytopenia // *Hematology.* – 2013. – Mar 22.
431. Wussow F., Yue Y., Martinez J., Deere J.D., Longmate J., Herrmann A., Barry P.A., Diamond D.J. A vaccine based on the rhesus cytomegalovirus UL128 complex induces broadly neutralizing antibodies in rhesus macaques // *J. Virol.* – 2013. – №87 (3). – P.1322–1332.
432. Xu X., Bergman P., Willows T., Tammik C., Sund M., Hökfelt T., Söderberg-Naucler C., Varani S. CMV-associated encephalitis and antineuronal autoantibodies—a case report // *BMC Neurol.* – 2012. – №4 (12). – P.87.

433. Xu Xiao-hua, Huang Lian-sheng, Zhang Xiao-hong, Zhu Kang-er, Xu Yang, Wu Dong, Zhao Xiao-ying. Cytomegalovirus interstitial pneumonitis following allogeneic peripheral blood stem cell transplantation //Chin. J. Cancer Res. – 2005.– № 4(17). – P. 294–297.
434. Xue Wujun, Yan Hang, Tian Puxun. Xi'an jiaotong daxue xuebao. Yixueban //J. Xi'an Jiaotong Univ. Med. Sci. – 2006.– № 4(27). – P. 383–386.
435. Yamada H., Morizane M., Tanimura K., Morioka I., Ebina Y., Matsuda H., Yoshida M., Wakamatsu H., Furuya K., Murotsuki J., Saito S., Kawabata I., Takahashi Y., Ueda T., Sato Y., Kamitomo M., Maruyama Y., Hirano H., Yamada T., Minakami H., Yaegashi N., Minematsu T., Matsuoka R., Banzai M., Ikenoue T. A trial of immunoglobulin fetal therapy for symptomatic congenital cytomegalovirus infection //J. Reprod. Immunol. – 2012. – №95(1-2). – P.73–79.
436. Yokogawa H., Kobayashi A., Yamazaki N., Sugiyama K. Identification of cytomegalovirus and human herpesvirus-6 DNA in a patient with corneal endotheliitis //Jpn. J. Ophthalmol. – 2013. – №57(2). – P.85–90.
437. Yokoo E., Tsuji T., Yamasaki H., Tsuda H. Spontaneous remission of cytomegalovirus-related immune thrombocytopenia in unhealthy adult //Rinsho Ketsueki. – 2012. – №53 (5). – P. 543–545.
438. Yu M.A., Park J.M. Valganciclovir: therapeutic role in pediatric solid organ transplant recipients //Expert. Opin. Pharmacother. – 2013. – №14 (6). – P.807–815.
439. Zaia John A. Prevention of cytomegalovirus disease in hematopoietic stem cell transplantation //Clin. Infect. Diseases.– 2002.– № 8(35). – P. 999–1004.
440. Zaucha-Prażmo Agnieszka, Wyjckik Beata, Drabko Katarzyna, Choma Marta, Kowalczyk Jerzy R. Neurological manifestation of CMV disease after allogeneic haematopoietic stem cells transplantation. A case report //Ann. UMCS. D. – 2004. –№ 2 (54). – P. 198–200.
441. Zawilinska B., Kopec J., Szostek S., Piatkowska-Jakubas B., Skotnicki A.B., Kosz-Vnenchak M. Lymphotropic herpesvirus DNA detection in patients with active CMV infection - a possible role in the course of CMV infection after hematopoietic stem cell transplantation //Med. Sci. Monit. – 2011. – №8(17). – P.432–441.
442. Zawislak C.L., Beaulieu A.M., Loeb G.B., Karo J., Canner D., Bezman N.A., Lanier L.L., Rudensky A.Y., Sun J.C. Stage-specific regulation of natural killer cell homeostasis and response against viral infection by microRNA-155 //Proc. Natl. Acad. Sci USA. – 2013. – №110 (17). – P.6967–6972.
443. Zhang M.G., Wang H.B., Wang Y.Z., Pan Q. Human cytomegalovirus glycoprotein B genotypes in congenitally infected neonates //Zhonghua Shi Yan He Lin Chuang Bing Du Xue Za Zhi. – 2011. –№4 (25) – P.262–264.
444. Zhang X., Fan J., Yang M.F., Chen X.M., Gao H.N., Zhao H., Ma W.H., Li

- L.J. Monitoring of human cytomegalovirus infection in bone marrow and liver transplant recipients by antigenaemia assay and enzyme-linked immunosorbent assay //J. Int. Med. Res. – 2009. –№ 1(37). – P. 31–36.
445. Zhang Xin-wen, Li Fen, Shi Xiao-wei, Yu Xue-wen, Zhang Jian-ping, Shi Jian Di-san. Junyi daxue xuebao //Acta acad. med. mil. tertiae. – 2006.– №24(28). – P. 2475–2477.
446. Zhang Yan, Liu Hua-Lin, Wang Bin, Qian Dong-Meng, Yan Zhi-Yong, Ding Shou-Yi, Song Xu-Xia, Song Guang-Hui. Shijie huaren xiaohua zazhi //World Chin. J. Dig. – 2005. – №21(13).– P. 2549–2553.
447. Zhang Yang-De, Liu Hui, Li Hao, Zhu Qin, Peng Jian, Zhang Jian-Jun, Wang Xiao-Chun. Zhongguo xiandai yixue zazhi //China J. Mod. Med. – 2007. – №1(17). – P. 73–75,79.
448. Zhang Yi-ying, Mo Wei, Lei Yun-qiu. Zhejiang daxue xuebao. Yixue ban //J. Zhejiang Univ. Med. Sci. – 2005. –№ 4(34).– P. 358–360.
449. Zheng Q., Tao R., Shang S.Q.Modulation of host immune defenses by cytomegalovirus: advanced insights from evolutionary game theory //Bing Du Xue Bao. – 2013. – №29 (1). – P.85–91.
450. Ziemann M., Heuft H.G., Frank K., Kraas S., Görg S., Hennig H.Window period donations during primary cytomegalovirus infection and risk of transfusion-transmitted infections//Transfusion. – 2013. – №53 (5). – P.1088–1094.
451. Ziemann M., Juhl D., Görg S., Hennig H.The impact of donor cytomegalovirus DNA on transfusion strategies for at-risk patients //Transfusion. – 2013. – Apr 15.
452. Zinkernagel M.S., Chinnery H.R., Ong M.L., Petitjean C., Voigt V., McLenachan S.,McMenamin P.G., Hill G.R., Forrester J.V., Wikstrom M.E., Degli-Esposti M.A.Interferon  $\gamma$ -dependent migration of microglial cells in the retina after systemic cytomegalovirus infection //Am. J. Pathol. – 2013. – №182 (3). – P.875–885.