

УДК: 616.831.9-002+616.988]+615.277.3

Е.А. Чебалина, А.И. Салоникиди, В.Н. Жидких

**СЛУЧАЙ CMV МЕНИНГОЭНЦЕФАЛИТА У ПАЦИЕНТКИ,  
ПОЛУЧАЮЩЕЙ ЦИТОСТАТИКИ***Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького*

**Резюме.** В статье описан случай CMV менингоэнцефалита у пациентки, получающей цитостатические препараты по поводу ревматоидного артрита. Учитывая сложность диагностики данного случая цитомегаловирусной инфекции, ее широкое распространение в популяции и возможные многосторонние проявления заболевания от бессимптомного течения до тяжелых генерализованных форм, авторами выполнен литературный обзор этой проблемы в помощь практикующему врачу.

**Ключевые слова:** CMV менингоэнцефалит, цитомегаловирус, цитостатики, лечение, диагностика

Больная 62 лет, была доставлена в Клинику инфекционных болезней бригадой Скорой медицинской помощи на 3-й день болезни в сопровождении родственников. Из анамнеза (со слов родственников) установлено, что заболевание началось на фоне полного здоровья с появления вялости, заторможенности, затем пациентка перестала контактировать с окружающими. За медицинской помощью впервые обратилась на 2-й день болезни и госпитализирована в неврологическое отделение.

Произведена спиральная компьютерная томография (СКТ) головного мозга. Дополнительных образований в веществе головного мозга не выявлено. На фоне снижения плотности белого вещества головного мозга до 26 едН, в перивентрикулярных зонах, определяются множественные участки пониженной плотности размером около 0,3–0,4 см. Срединные структуры не смещены. Боковые желудочки на уровне тел — 1,33 см, передних рогов — 0,65 см, III желудочек — 0,68 см, IV желудочек — 1,9 × 0,47 см. Субарахноидальные пространства всех уровней расширены. Ретробульбарные пространства без особенностей. Костно-деструктивных и травматических изменений не выявлено. Описанные изменения в перивентрикулярных зонах, вероятнее всего сосудистого генеза.

С диагностической целью произведена люмбальная пункция. Спинномозговая жидкость (СМЖ) вытекала частой каплей, цитоз — 2976 кл в мм<sup>3</sup>, нейтрофилы — 95 %, лимфоциты — 5 %, белок — 3,07 г/л, эритроциты свежие — 15–17 в п/зр, эритроциты изменённые — 0–1 в п/зр.

По линии центра экстренной медицинской помощи консультирована инфекционистом,

диагностирован: гнойный менингит. В связи с тяжестью состояния для дальнейшего лечения на 3-й день болезни переведена в клинику инфекционных болезней ЦГКБ № 1 г. Донецка.

Из анамнеза жизни известно, что с 2000 года страдает ревматоидным артритом. В течение последних 2 лет принимает преднизолон и метотрексат.

При поступлении в клинику: состояние тяжёлое,  $t = 38,5$  °C, уровень сознания — кома I, выражено психомоторное возбуждение, сопротивляется осмотру, продуктивному контакту не доступна, резко выражена ригидность мышц затылка, симптомы Кернига и Брудзинского. Мышечный тонус снижен. Остро нефритического синдрома нет. Парезов, параличей нет. Лицо симметрично, глазные щели  $D = S$ , зрачки умеренно сужены,  $D = S$ , фотореакция снижена. Кожные покровы бледно-розовые, сыпи нет, тургор соответствует возрасту. Периферические лимфоузлы мелкие. Склерит, конъюнктивит. Ротоглотку осмотреть невозможно из-за сопротивления. Дыхание ритмичное, самостоятельное. Частота дыхания — 32 в мин. Аускультативно над лёгкими дыхание везикулярное с жёстким оттенком, хрипов нет. АД = 150/90 мм рт. ст, Ps = 104 в мин. Тоны сердца ритмичные, глухие. Язык сухой, обложен белым налётом. Живот при пальпации мягкий, безболезненный, петли кишечника обычных пальпаторных свойств. Печень у края рёберной дуги, селезёнка не увеличена. Перистальтика вялая. Перитонеальных знаков нет. Симптом Пастернацкого отрицательный. Физиологические отправления не нарушены.

Учитывая острое начало заболевания, нарушение сознания, наличие менингеальных знаков, изменения выявленные при исследовании ликвора и СКТ диагностирован острый гнойный менингит. Больная госпитализирована в отделение интенсивной терапии клиники инфекционных болезней ЦГКБ № 1 г. Донецка.

В отделение больная обследована. Общий анализ крови: Эр —  $4,4 \times 10^{12}/л$ , Нб — 135 г/л, ЦП — 0,92, СОЭ — 45 мм/час, тромбоциты —  $292 \times 10^9/л$ , лейкоциты —  $6,0 \times 10^9/л$ , э — 3 %, п — 30 %, с — 40 %, л — 22 %, м — 5 %. Общий белок — 55 г/л, мочевины — 6,5 ммоль/л,

креатинин — 68 мкмоль/л, билирубин общий — 9,6 мкмоль/л, прямого нет, непрямой — 9,6 мкмоль/л, АЛТ — 32 мкмоль/л, АСТ — 32 мкмоль/л, глюкоза крови — 5,2 ммоль/л, ПТИ — 84 %, АЧТВ — 41 сек, фибриноген — 8,05 г/л. Общий анализ мочи: моча светло жёлтая, мутная, реакция слабокислая, удельный вес — 1018, белок — 0,7 г/л, сахар — нет, лейкоциты — 12–15 в п/зр, эритроциты — 5–6 в п/зр, цилиндры гиалиновые — 0–1, цилиндры зернистые — 0–1.

С диагностической целью произведена люмбальная пункция: СМЖ вытекала частой каплей, бесцветная, прозрачная, цитоз — 331 кл в мм<sup>3</sup>, нейтрофилы — 21 %, лимфоциты — 79 %, эритроциты не изменённые 1/3 поля зрения, белок — 2196 мг/л, глюкоза — 2,8 ммоль/л. Ликвор направлен для бактериологического исследования.

Произведена обзорная рентгенография грудной клетки: очагово-инфильтративных теней в лёгких не определяется, корни структурны, границы сердца, аорта в норме. Взяты смывы из зева на вирусы, парные сыворотки для проведения реакции непрямой гемагглютинации (РНГА) с вирусными антигеном (АГ).

Острое начало заболевания, резко выраженный менингеальный синдромокомплекс, изменения выявленные в ликворограмме (данные СМЖ, проведенные в разных ЛПУ противоречивы) дали основание считать, что больная переносит менингоэнцефлит, этиология которого нуждается в расшифровке. Однозначно исключить гриппозную этиологию заболевания (больная поступила в самый разгар эпидемии гриппа А/Н<sub>1</sub> N<sub>1</sub> pdm/09 2016 года) на момент поступления было нельзя.

С первых часов пребывания больной в стационаре проводилась терапия: оселтамивир, дезинтоксикационная терапия, цефотриаксон, левофлоксацин, также вводились цитохром С, L-лизин, аскорбиновая кислота, витамины В1, В6, В12, аскорбиновая кислота, реосорбилакт, актовегин, флюконазол, найз.

Консультирована невропатологом: менингоэнцефалит с рассеянной органической патологией. Консультирована кардиологом: гипертоническая болезнь II степени, ишемическая болезнь сердца (ИБС). Атеросклеротический кардиосклероз, Н-І. Ревматоидный артрит, полиартрит с поражением кистей, височно-нижнечелюстных, коленных суставов. ИФ-І.

На фоне проводимого лечения в течении пяти суток, выраженной положительной клинико-лабораторной динамики не наблюдалось. В спинномозговой жидкости: цитоз — 353 кл в мм<sup>3</sup>, нейтрофилы — 42 %, лимфоциты — 58 %, эритроциты не изменённые 1/3 поля зрения, белок — 2323 мг/л, глюкоза — 4,7 ммоль/л.

С учётом возраста пациентки (62 года) и длительного приёма цитостатических препаратов (метотрексад) и преднизолона, а также изменений выявленных при СКТ, высказано предположение о возможности герпетического менингоэнцефалита. К получаемой терапии на 6-й день лечения (9-й день болезни) добавлен зовиракс внутривенно из расчёта 11 мг на 1 кг веса. Назначено обследование на ВИЧ инфекцию и методом иммунофлюоресценции определены антитела класса IgM в ликворе к основным инфекционным заболеваниям поражающим центральную нервную систему (20 инфекций), так называемая «Инфекционная мозаика ЦНС».

На 10-й день болезни получен результат исследования «Инфекционная мозаика ЦНС» — выявлены Ig M CMV (к цитомегаловирусу) в крови и ликворе. Положительной клинико-лабораторной динамики состояния пациентки не отмечалось: сохраняется менингеальный синдромокомплекс, в спинномозговой жидкости: цитоз — 277 кл в мм<sup>3</sup>, нейтрофилы — 80 %, лимфоциты — 20 %, эритроциты не изменённые 1/2 поля зрения, белок — 2255 мг/л, глюкоза — 2,3 ммоль/л.

На основании наличия менингеального синдромокомплекса, изменений в ликворе, Ig M в крови и ликворе, возникших на фоне иммуносупрессии обусловленной возрастом и длительным приёмом цитостатиков и преднизолона диагностирован CMV менингоэнцефалит. На основании вышеперечисленного из терапии исключён зовиракс и назначен ганцикловир в дозе 500 мг 2 раза в сутки внутривенно. Направлены ликвор и кровь для проведения полимеразной цепной реакции (ПЦР) для выявления CMV.

К 16 дню болезни наметилось клинико-лабораторное улучшение состояния: больная в сознании, адекватна, менингеальные знаки сохраняются, на значительно уменьшились, угасла очаговая неврологическая симптоматика; начал санироваться ликвор: цитоз — 56 кл в мм<sup>3</sup>, нейтрофилы — 26 %, лимфоциты — 74 %, эритроциты не изменённые 20–30 в поле зрения, изменённые 8–10 в поле зрения, белок — 2189 мг/л, глюкоза — 2,8 ммоль/л.

На 24-й день болезни: цитоз — 28 кл в мм<sup>3</sup>, нейтрофилы — 40 %, лимфоциты — 60 %, эритроциты не изменённые 8–9 в поле зрения, белок — 1627 мг/л, глюкоза — 2,3 ммоль/л.

Методом ПЦР в крови и ликворе выявлен CMV, лечение ганцикловиром оказалось обоснованное и было продолжено, больная получила препарат внутривенно 18 дней с последующим переходом на пероральный приём по 1 г. 3 раза в сутки еще в течение двух недель. После двукратно отрицательного результата

ПЦР вируса CMV в крови специфическая терапия закончена.

При контрольном исследовании СКТ головного мозга (34-й день болезни и 24-й день противовирусной терапии) динамика оказалась положительной: размеры субарахноидального пространства пришли в норму, дополнительные образования и очаги патологической плотности не визуализировались в отличие от СКТ, проведенного на 3-й день болезни.

К 29 дню противовирусной терапии (39-й день болезни) ликвор санировался: цитоз — 12 кл в мм<sup>3</sup>, нейтрофилы — 10 %, лимфоциты — 90 %, белок — 290 мг/л, глюкоза — 2,4 ммоль/л.

Больная выписана из отделения на 45 день болезни, после 30 дневного курса специфической терапии в удовлетворительном состоянии с полностью регрессировавшей неврологической симптоматикой.

**Цитомегаловирусная инфекция (ЦМВИ)** — широко распространенная вирусная инфекция, которая характеризуется многосторонними проявлениями от бессимптомного течения до тяжелых генерализованных форм с поражением внутренних органов и центральной нервной системы (ЦНС) [2, 6, 7, 9, 12, 15, 16, 18, 26, 27, 32, 38, 39]. По данным серологических скрининговых исследований, серопревалентность увеличивается с возрастом: 21,5 % в возрасте 1–2 года, 32,0 % в возрасте 14–17 лет. Общий процент положительного ответа детей и подростков в возрасте 1–17 лет, живущих в Германии, составлял 66,6 % [39], а у лиц старше 40–50 лет этот показатель достигает 70–100 % [34, 35]. Заражение человека CMV обычно проходит незамеченным, а сама ЦМВИ протекает без выраженных клинических проявлений и остается нераспознанной [26, 35]. Обнаружение маркеров ЦМВИ нередко является диагностической находкой при проведении углубленного обследования. Хронический инфекционный процесс протекает с периодами обострений и длительных ремиссий [4]. Клинически значимые формы инфекции развиваются у лиц с измененной иммунологической реактивностью, обусловленной наличием ВИЧ инфекции [2, 34], при применении противоопухолевых препаратов, обладающих Т-супрессивным эффектом (цитарабин, высокие дозы циклофосфида, метотрексата или кортикостероидов, алемтузумаб, ритуксимаб, флударабин) [13, 24, 25, 34], возрастной иммуносупрессией [22], перенесших операции трансплантации органов [14, 19, 29], у женщин во время беременности в связи с физиологическим снижением иммунитета [23], а также другими иммуносупрессивными состояниями [9, 16, 31, 34]. К основным непрямым

эффектам ЦМВИ относятся отторжение трансплантата, вторичные бактериальные и грибковые инфекции, CMV-ассоциированный коронарный атеросклероз при трансплантации сердца [11, 17].

Смертность, ассоциированная с ЦМВИ, у иммунокомпетентных больных крайне низкая — менее 1 %. Однако она существенно повышается при ЦМВИ на фоне иммунодефицита и является значимой причиной в структуре смертности [1].

Проявления цитомегаловирусной болезни (ЦМВБ) разнообразны ввиду отсутствия тропности к какой-либо одной ткани организма, включают CMV-сиалоаденит, пневмонию, гепатит, нефрозонефрит, панкреатит, ретинит, поражения нервной системы (менинги, энцефалит, миелит, нейропатию).

ЦМВИ поражает все уровни центральной нервной системы, но чаще всего клинически проявляется синдромами менингита, энцефалита, полирадикуломиелит, мультифокальная нейропатия. Цитомегаловирусный энцефалит (ЦМВЭ) является редким проявлением цитомегалии и характеризуется тяжелым поражением мозга с высокой летальностью и инвалидизацией. ЦМВЭ характеризуется подостро развивающейся спутанностью сознания, дезориентацией или делирием. У больного нарушаются память, внимание и другие когнитивные функции [34]. Очаговая неврологическая симптоматика представлена нейропатиями черепных нервов, нистагмом, фокальной слабостью, спастикой и атаксией. Может наблюдаться фокальный энцефалит, сопровождающийся симптомами менингита. Симптоматика прогрессирует в течение нескольких недель. CMV-полирадикуломиелит (CMV-ПРМ) характеризуется подостро нарастающими периферическими парезами мышц с арефлексией и нарушением функций тазовых органов (преимущественно задержкой мочи). Заболевание развивается исподволь, достигая стадии развернутых симптомов только через 1–3 недели. При неврологическом обследовании можно обнаружить нарушения чувствительности, включая болевые парестезии в области промежности и нижних конечностях, а также признаки миелопатии, включая сенсорные расстройства с горизонтальным уровнем и симптом Бабинского. Обычно CMV-ПРМ в первую очередь поражает нижние конечности, а затем процесс распространяется вверх, напоминая синдром Гийена-Барре. CMV-мультифокальная нейропатия — подострый процесс, прогрессирующий в течение нескольких недель или даже месяцев. Он характеризуется периферическими парезами, снижением

глубоких рефлексов и нарушениями чувствительности вследствие асимметричного поражения нервов нижних и верхних конечностей. Двигательные нарушения обычно преобладают над чувствительными, хотя в некоторых случаях первыми признаками заболевания могут быть парестезии. В редких случаях CMV вызывает менингомиелит [5, 26, 32, 34, 36].

ЦМВЭ представлен некротическим характером процесса с образованием очагов деструкции, главным образом в субэпендимарных участках, и воспалительной реакцией, которая имеет разную степень выраженности. К типичным проявлениям относят также наличие кальцификатов и кист, что свидетельствует о давности процесса. Острый ЦМВЭ относят к первичным энцефалитам, связанным с непосредственным поражением вирусом мозговой ткани. При хронизации процесса и поражении периферической нервной системы включаются аутоиммунные реакции [21, 34].

Желудочки мозга расширены, вмещают увеличенное количество жидкости. Некротические очаги, кроме субэпендимарной локализации, могут находиться в веществе полушарий мозга (височные, теменные, затылочные доли), его стволе, мозжечке. Для ЦМВЭ характерно наличие выраженного геморрагического компонента: кровоизлияния под эпендиму желудочков, массивные кровоизлияния в очагах некроза. В редких случаях возможны субарахноидальные кровоизлияния [34].

Прямыми маркерами активной репликации CMV являются: вирусемия, выявление методикам, основанным на ПЦР, качественного и количественного ДНК возбудителя в биологических жидкостях и тканях, антигенемия [20, 21, 39, 30, 31].

Целью лабораторного подтверждения ЦМВБ является не установление самого факта наличия CMV в организме пациента, а доказательство этиологической роли CMV в развитии органной патологии. А косвенные признаки активности вируса дают возможность прогнозировать развитие ЦМВБ и вовремя начать терапию. Косвенными иммунологическими маркерами ЦМВИ являются сероконверсия (появление анти-CMV IgM и/или низкоавидных анти-CMV IgG у ранее серонегативных лиц), 4-кратное и более повышение титра анти-CMV IgG в парных сыворотках [7].

Выявление высокой концентрации ДНК CMV в лейкоцитах крови или плазме требует безотлагательного начала этиотропной терапии [3, 10, 33]. Real-time ПЦР более чувствительный и специфичный метод (для ранней диагностики) [10, 33, 40].

Таким образом, препаратами выбора для лечения и профилактики ЦМВБ являются

ганцикловир и валганцикловир, репараты второй линии — фоскарнет или цидофовир [4, 11, 30, 32].

*E.A. Chebalina, A.I. Salonikidi, V.N. Liquid*

#### THE CASE OF CMV MENINGOENCEPHALITIS PREVIOUS TREATMENT WITH CYTOSTATICS (AS A PROMPT FOR GP)

**Resume.** The results of self-monitoring case of CMV meningoencephalitis are described. The patient was treated by cytotoxic therapy for rheumatoid arthritis. These literary research on this issue are also presented.

**Key words:** CMV, meningoencephalitis, cytomegalovirus, cytostatics, treatment, diagnosis

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Akhter K., Cytomegalovirus Medscape / K. Akhter / Updated. – 2011. – Aug 17
2. Benjamin L.A. [Detection of herpes viruses in the cerebrospinal fluid of adults with suspected viral meningitis in Malawi](#) / L.A. Benjamin, V. Kelly, D. Cohen, F. Neuhann et al // Infection. – 2013. – 41(1). – P. 27-31
3. Boeckh M. Complications, Diagnosis, Management, and Prevention of CMV Infections: Current and Future / M. Boeckh // ASH Education Book. – 2011. – № 1. – P. 305-309
4. Britt W. [Manifestations of human cytomegalovirus infection: proposed mechanisms of acute and chronic disease](#) / W. Britt // Curr Top Microbiol Immunol. – 2008. – 325. – P. 417-470
5. Calvario A. [Herpes Consensus PCR test: a useful diagnostic approach to the screening of viral diseases of the central nervous system](#) / A. Calvario, A. Bozzi, M. Scarasciulli, C. Ventola et al. // J. Clin Virol. – 2002. – 25 Suppl 1. – P. 71-78
6. Cannon M.J. Review of cytomegalovirus seroprevalence and demographic characteristics associated with infection / M.J. Cannon, D.S. Schmid, T.B. Hyde // Rev Med Virol. – 2010. – 20 (4). – P. 202-13
7. Cohen J.I. Cytomegalovirus infection in the normal host / J.I. Cohen, G.R. Corey // Medicine (Baltimore). – 1985. – 64 (2). – P. 100-114
8. Collier A.C. Cytomegalovirus infection in homosexual men. Relationship to sexual practices, antibody to human immunodeficiency virus, and cell-mediated immunity / A.C. Collier, J.D. Meyers, L. Corey // Am. J. Med. – 1987. – 82 (3 Spec No). – P. 593-601
9. [Dzabic M. High prevalence of an active cytomegalovirus infection in the appendix of immunocompetent patients with acute appendicitis](#) / M. Dzabic, L. Boström, A. Rahbar // Inflamm Bowel Dis. – 2008. – 14 (2). – P. 236-241
10. Florescu D.F. Cytomegalovirus infections in non-immunocompromised and immunocompromised patients in the intensive care unit / D.F. Florescu, A.C. Kalil. // Infect. Disord. Drug Targets. – 2011. – 11 (4). – P. 354-64
11. Fujiwara S. [Intrathecal administration of high-titer cytomegalovirus immunoglobulin for cytomegalovirus meningitis](#) / S. Fujiwara, K. Muroi, R. Tatara, K. Ohmine et al. // Case Rep Hematol. – 2014. – 2014. – P. 272458
12. [Gaj Z. Seroprevalence of cytomegalovirus infection in the population of Polish pregnant women](#) / Z. Gaj, M. Ryceł, J. Wilczyński, D. Nowakowska // Ginekol Pol. – 2012. – 83 (5). – P. 337-341
13. Gallamini A. Alemtuzumab (Campath-1H) and CHOP chemotherapy as first-line treatment of peripheral T-cell lymphoma: results of a GITIL (Gruppo Italiano Terapie Innovative nei Linfomi) prospective multicenter trial / A. Gallamini, F. Zaja, C. Patti // Blood. – 2007. – 110. – P. 2316-23
14. Gupta P. Risk factors for chronic rejection after pediatric liver transplantation / P. Gupta, J. Hart, D. Cronin, S. Kelly, J.M. Millis, L. Brady // Transplantation. – 2001. – 72. – P. 1098-1102
15. Hamer M. [Obesity, Metabolic Health, and History of Cytomegalovirus Infection in the General Population](#) / M.

- Hamer, G.D. Batty, M. Kivimäki // *J. Clin Endocrinol Metab.* – 2016. – Feb 10: jc20154208
16. Heininger A. [Human cytomegalovirus infections in non-immunosuppressed critically ill patients](#) / A. Heininger, G. Jahn, C. Engel, T. Notheisen, K. Unertl, K. Hamprecht // *Crit Care Med.* – 2001. – 29 (3). – P. 541-7
  17. Hubel K. Suppressed neutrophil function as a risk factor for severe infection after cytotoxic chemotherapy in patients with acute nonlymphocytic leukemia / K. Hubel, K. Hegener, R. Schnell // *Ann. Hematol.* – 1999. – 78. – P. 73-77
  18. Jong de M.D. Summary of the II International Symposium on Cytomegalovirus / M.D. de Jong, G.J. Galasso, B. Gazzard, P.D. Griffiths, D.A. Jabs, E.R. Kern, S.A. Spector // *Antiviral Res.* – 1998. – 39. – P. 141-162
  19. [Khalafkhany D. Prevalence and genotype distribution of cytomegalovirus UL55 sequence in renal transplant recipients in north west of Iran](#) / D. Khalafkhany, K. Makhdoomi, A.T. Afshari, M. Motazakker // *J Med Virol.* 2016 Mar 4. doi: 10.1002 / jmv. 24509
  20. [Korndewal M.J.](#) Cytomegalovirus infection in the Netherlands: seroprevalence, risk factors, and implications / M.J. Korndewal, L. Mollema, I. Tcherniaeva, F. van der Klis, A.C. Kroes, A.M. Oudesluys-Murphy, A.C. Vossen, H.E. de Melker // *J. Clin Virol.* – 2015. – 63. – P. 53-58
  21. Ljungman P. Definitions of cytomegalovirus infection and disease in transplant recipients / P. Ljungman, P. Griffiths, C. Paya // *Clin Infect Dis. Apr.* – 2002. – 34 (8). – P. 1094-7
  22. Mekker A. [Immune senescence: relative contributions of age and cytomegalovirus infection](#) / A. Mekker, V.S. Tchang, L. Haeberli, A. Oxenius, A. Trkola, U. Karrer // *PLoS Pathog.* – 2012. – 8 (8): e1002850. doi: 10.1371 / journal.ppat. 1002850
  23. [Mustakangas P.](#) Human cytomegalovirus seroprevalence in three socioeconomically different urban areas during the first trimester: a population-based cohort study / P. Mustakangas, S. Sarna, P. Ammälä, M. Mutttilainen, P. Koskela, M. Koskiniemi // *Int J. Epidemiol.* – 2000. – 29 (3). – P. 587-91
  24. Nguyen D.D. Cytomegalovirus viremia during Campath-1H therapy for relapsed and refractory chronic lymphocytic leukemia and prolymphocytic leukemia / D.D. Nguyen, T.M. Cao, K. Dugan // *Clin. Lymphoma.* – 2002. – 3. – P. 105-10
  25. Nquyen Q. Cytomegalovirus pneumonia in adults with leukemia: an emerging problem / Q. Nquyen, E. Estey, I.Raad // *Clin. Infect. Dis.* – 2001. – 32. – P. 539-45
  26. Ory de F. [Viral infections of the central nervous system in Spain: a prospective study](#) / F. de Ory, A. Avellón, J.E. Echevarría, M.P. Sánchez-Seco et al. // *J. Med Virol.* – 2013. – 85 (3). – P. 554-62
  27. Pembrey L. Seroprevalence of cytomegalovirus, Epstein Barr virus and varicella zoster virus among pregnant women in Bradford: a cohort study / L. Pembrey, P. Raynor, P. Griffiths, S. Chaytor, J. Wright, A.J. Hall // *PLoS One.* 2013;8: e81881
  28. Peters M. [Combined and alternating ganciclovir and foscarnet in acute and maintenance therapy of human immunodeficiency virus-related cytomegalovirus encephalitis refractory to ganciclovir alone. A case report and review of the literature](#) / M. Peters, U. Timm, D. Schürmann, H.D. Pohle, B. Ruf // *Clin Investig.* – 1992. 70 (5). – P. 456-8
  29. Ponticelli C. [Neurological complications in kidney transplant recipients](#) / C. Ponticelli, M.R. Campise // *J. Nephrol.* – 2005. – 18 (5). – P. 521-8
  30. Price T.A. [Ganciclovir treatment of cytomegalovirus ventriculitis in a patient infected with human immunodeficiency virus](#) / T.A. Price, R.A. Digioia, G.L. Simon // *Clin Infect Dis.* – 1992. – 15 (4). – P. 606-8
  31. Pruitt A.A. [Central nervous system infections in cancer patients](#) / A.A. Pruitt // *Neurol Clin.* – 1991. – 9 (4) – P. 867-88
  32. Rafailidis P.I. [Cytomegalovirus meningitis in an immunocompetent patient](#) / P.I. Rafailidis, A. Kapaskelis, M.E. Falagas. // *Med Sci Monit.* – 2007. – 13 (9). – P. 107-109
  33. Reinhard B. Rapid quantitation of cytomegalovirus DNA in whole blood by a new molecular assay based on automated sample preparation and real-time PCR / B. Reinhard // *Medical Microbiology and Immunology.* – 2010. – Vol. 199, № 4. – P. 311-316
  34. Reuter J.D. [Systemic immune deficiency necessary for cytomegalovirus invasion of the mature brain](#) / J.D. Reuter, D.L. Gomez, J.H. Wilson, A.N. Van Den Pol // *J. Virol.* – 2004. – 78 (3). – P. 1473-87
  35. Römkens T.E. Cytomegalovirus in inflammatory bowel disease: A systematic review / T.E. Römkens, G.J. Bulte, L.H. Nissen, J.P. Drenth // *World J. Gastroenterol.* – 2016. – 22 (3). – P. 1321-1330
  36. Siennicka J. [Central nervous system viral infections- analysis of routine laboratory results](#) / J. Siennicka, A. Trzcińska // *Med Dosw Mikrobiol.* – 2008. – 60 (3). – P. 253-8
  37. Stals F.S. [Combinations of ganciclovir and antibody for experimental CMV infections](#) / F.S. Stals, S.S. Wagenaar, J.S. Kloover, W.Y. Vanagt, C.A. Bruggeman // *Antiviral Res.* – 1996. – 29 (1). – P. 61-4
  38. Vivolo M. [Prevalence of cytomegalovirus infection in pediatric patients with neurological disorders in Zulia state, Venezuela \(2007-2008\)](#) / M. Vivolo, A. Durán, L. Atacho, L. Porto, J. Bermúdez, N. Valero // *Invest Clin.* – 2012. – 53 (2). – P. 178-89
  39. Voigt S. [Cytomegalovirus Seroprevalence Among Children and Adolescents in Germany: Data From the German Health Interview and Examination Survey for Children and Adolescents \(KiGGS\), 2003-2006.](#) / S. Voigt, A. Schaffrath Rosario, A. Mankertz // *Open Forum Infect Dis.* – 2015. Dec 9; 3 (1): ofv193. doi: 10.1093/ofid/ofv193
  40. Watzinger F. Detection and monitoring of virus infections by real-time PCR / F. Watzinger, K. Ebner // *Mol Aspects Med.* – 2006. – 27 (2-3). – P. 254-98
  41. Yerly S. Cytomegalovirus quantification in plasma by an automated real-time PCR assay / S. Yerly // *Journal of Clinical Virology.* – 2007. – Vol. 38, Issue 4. – P. 298-303