

И. Я. Гуцалюк, М. Л. Доценко

КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ОСТРОЙ ЦИТОМЕГАЛОВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ, СОПРОВОЖДАЮЩЕЙСЯ ТРОМБОТИЧЕСКИМИ ОСЛОЖНЕНИЯМИ, У ИММУНОКОМПЕТЕНТНЫХ ПАЦИЕНТОВ

Цель исследования. Выявление и анализ клинико-лабораторных особенностей у иммунокомпетентных пациентов с тромботическими осложнениями при острой цитомегаловирусной инфекции (ЦМВ). Разработка алгоритма прогнозирования и ранней диагностики тромботических осложнений с целью снижения риска тяжёлого течения заболевания и летального исхода.

Материалы и методы. В исследование включено 100 иммунокомпетентных взрослых пациентов, находившихся на стационарном лечении с лабораторно доказанной острой цитомегаловирусной инфекцией. У всех пациентов детально изучался клинико-эпидемиологический анамнез на предмет возможного наличия модифицируемых и/или немодифицируемых протромботических факторов риска; проводилось лабораторное и инструментальное обследование.

Результаты. Из 100 пациентов с острой цитомегаловирусной инфекцией, отобранных в исследование, тромботические заболевания наблюдались в 7 % случаев (у 7 пациентов). Средний возраст пациентов составил 41 (38; 42) лет. Пациенты госпитализировались в стационар в среднем на 12 (10; 14) сутки от начала болезни. Основными жалобами при поступлении были: длительная лихорадка до 38 °С и выраженная общая слабость. У пациентов отмечалось повышение АЛТ и АСТ в 88 % и 80 % случаев соответственно. Наличие реактивных лимфоцитов регистрировалось в 57 % случаев. Увеличение печени и селезёнки наблюдалось в 67 % и 70 % случаев соответственно. По сравнению с пациентами с неосложнённым течением острой цитомегаловирусной инфекции, у пациентов, имевших тромботические осложнения, статистически значимые лабораторные отличия наблюдались в показателях СРБ (С реактивный белок) ($p < 0,001$) и Д-димеров ($p < 0,05$). Все пациенты, имевшие генетический материал (ДНК) к ЦМВ в крови имели положительные тесты на антигеномию pp65. Полиморфизм гена фактора V G1691A (FVLeiden) был выявлен только у одного пациента, который являлся носителем гетерозиготного аллеля GA.

Заключение. Острая цитомегаловирусная инфекция у иммунокомпетентных пациентов включает в себя симптомокомплекс, состоящий из типичной клинической картины (длительный лихорадочно-интоксикационный синдром, гепатоспленомегалия, повышение печёночных трансаминаз, СРБ и уровня Д-димеров) и обязательной лабораторной детекцией вируса (положительные тесты ПЦР и/или на Ag pp65 к ЦМВ). Цитомегаловирус является самостоятельным протромботическим фактором риска, при котором тромботические осложнения встречаются в 7 % случаев. Пациентам, имеющим факторы риска тромботических осложнений, с верифицированной острой цитомегаловирусной инфекцией, рекомендовано назначение антикоагулянтной терапии в профилактических дозировках. Также пациентам, имеющим доказанный случай тромботического процесса на фоне острой цитоме-

галовирусной инфекции, рекомендовано проведение курса этиотропной противовирусной терапии.

Ключевые слова. Цитомегаловирус (ЦМВ). Острая цитомегаловирусная инфекция (ОЦМВ). Иммунокомпетентный пациент. Тромботические осложнения (ТО). Клинические особенности.

I. Hutsaliuk, M. Dotsenko

CLINICAL FEATURES OF ACUTE CYTOMEGALOVIRUS INFECTION ACCOMPANIED BY THROMBOTIC COMPLICATIONS IN IMMUNOCOMPETENT PATIENTS

Objective of the study. To identify and analyse clinical and laboratory features in immunocompetent patients with thrombotic complications in acute cytomegalovirus infection. Development of the algorithm of prognosis and early diagnosis of thrombotic complications in order to reduce the risk of severe course of the disease and lethal outcome.

Materials and Methods. The study included 100 immunocompetent adult patients undergoing inpatient observation and treatment with laboratory-proven acute cytomegalovirus infection. All patients had a detailed clinical and epidemiological history for the possible presence of modifiable and/or non-modifiable prothrombotic risk factors; a multifaceted laboratory and instrumental examination was performed.

Results. Out of one hundred patients with acute cytomegalovirus infection selected in the study, thrombotic diseases were observed in 7 % of cases (in 7 patients). The mean age of the patients was 41 (38; 42) years. Patients were hospitalised on average on 12 (10; 14) days from the onset of the disease. The main complaints on admission were: prolonged fever up to 38 °C and marked general weakness. The patients had elevated ALT and AST in 88 % and 80 % of cases, respectively. The presence of reactive lymphocytes was registered in 57 % of cases. Enlargement of liver and spleen was observed in 67 % and 70 % of cases, respectively. Compared to patients with uncomplicated course of acute cytomegalovirus infection, statistically significant laboratory differences were observed in SRB ($p < 0.001$) and D-dimers ($p < 0.05$) in patients who had thrombotic complications. All patients who had genetic material (DNA) to CMV in the blood had positive tests for rr65 antigenemia. The polymorphism of factor V gene G1691A (FVLeiden) was detected in only one patient, who was a carrier of heterozygous GA allele.

Conclusion. Acute cytomegalovirus infection in immunocompetent patients includes a symptom complex consisting of a typical clinical picture (prolonged febrile intoxication, hepatosplenomegaly, elevated hepatic transaminases, CRP and D-dimer levels) and obligatory laboratory detection of the virus (positive PCR and/or Ag pp65 tests for CMV). Cytomegalovirus is an independent and reliable prothrombotic risk factor, with thrombotic complications occurring in 7 % of cases. Patients with risk factors for thrombotic complications with verified acute cytomegalovirus infection are recommended to be prescribed anticoagulant therapy at prophylactic doses. Also, patients with a proven case of thrombotic process on the background of acute cytomegalovirus infection are recommended a course of etiotropic antiviral therapy.

Key words: Cytomegalovirus (CMV). Acute cytomegalovirus infection (ACMV). Immunocompetent patient. Thrombotic complications (TC). Clinical features.

Возбудитель ЦМВ-инфекции представляет собой ДНК-содержащий вирус, из семейства Herpesviridae, рода Cytomegalovirus, виду Human herpesvirus 5. Вирус строго видоспецифичен – вызывает заболевание только у человека [1]. ЦМВ хо-

рошо сохраняется в трансплантируемых органах и тканях [2].

Цитомегаловирус широко распространён во всём мире. Серопревалентность к ЦМВ, согласно различным эпидемиологическим данным, может достигать 100 % [3].

При попадании вируса в организм, он способен сохраняться в различных клетках хозяина в латентном состоянии на протяжении всей жизни. Специфического лечения, приводящего к элиминации вируса из организма не существует в настоящее время. Длительная латентность вируса характеризуется наличием различных эпигенетических модификаций и различных вирусных паттернов с низким уровнем экспрессии генов [4].

Первичное инфицирование ЦМВ у здоровых иммунокомпетентных взрослых и детей происходит в большинстве случаев бессимптомно или проявляется лёгким мононуклеозоподобным синдромом [5]. Инфицирование реализуется путём бытового контакта с различными биологическими жидкостями носителя, наиболее часто – со слюной. Считается, что из-за низкой концентрации вируса в большинстве сред организма передача его другому человеку происходит лишь при тесных, длительных и часто повторяющихся контактах. Гораздо реже на практике наблюдается инфицирование ЦМВ при гемотрансфузиях, трансплантации органов и костного мозга, незащищенных половых контактах, а также вертикальным механизмом [6].

Взаимодействие ЦМВ и иммунной системы человека сложно и многогранно. С одной стороны, латентная ЦМВ-инфекция контролируется интерферонами I и II типов, натуральными киллерами (NK), CD8+, CD4+ клетками. С другой стороны, ЦМВ-инфекция может стимулировать и поддерживать каскад воспалительных реакций, обусловленных различными провоспалительными цитокинами (ФНО- α и др.) [7]. При ЦМВ развивается несколько эффективных механизмов, позволяющих ему уклоняться от действия иммунной системы хозяина. К таким механизмам относится модуляция рецепторов к NK клеткам, а также кодирование Fc-связывающих гликопротеинов, которые связываются с Fc-областью IgG хозяина [8].

На фоне большого количества бессимптомных форм течения и/или в виде лёгкого мононуклеозоподобного синдрома, в последнее время появляются сообщения о тяжёлых жизне-угрожающих формах ЦМВ-инфекции у иммунокомпетентных лиц. Такие состояния могут сопровождаться разнообразными осложнениями (пневмонитом, гепатитом, колитом, цитопеническим синдромом, энцефалитом, миокардитом, длительно сохраняющейся лихорадкой и т. д.) [9, 10]. Одним из самых серьёзных осложнений являются тромботические заболевания различных локализаций, с которыми все чаще сталкиваются специалисты [11, 12].

Целью нашего исследования было выявление и анализ клинико-лабораторных особенностей у иммунокомпетентных пациентов с тромботическими осложнениями (ТО) при ОЦМВ. Разработка алгоритма прогнозирования и ранней диагностики тромботических состояний с целью снижения риска тяжёлого течения заболевания и летального исхода.

Методы

На базе учреждения здравоохранения «Городская клиническая инфекционная больница» г. Минска была набрана группа иммунокомпетентных пациентов в количестве 100 человек, проходивших стационарное лечение с лабораторно доказанной ОЦМВ. Диагноз ОЦМВ выставлялся по совокупности клинической картины и лабораторного подтверждения (наличие ДНК ЦМВ в крови методом ПЦР). Пациенты, не имевшие первичных или вторичных иммунодефицитов; тяжёлых хронических заболеваний и коморбидности; не принимающие иммуносупрессивных препаратов; не являющиеся реципиентами трансплантации органов и/или тканей, гемопозитических стволовых клеток; онкологического заболевания в анамнезе, считались иммунокомпетентными. Из исследования исключались беременные женщины, несовер-

шеннолетние лица, не согласные на исследование пациенты.

Был выполнен ретроспективный анализ клинико-лабораторных и инструментальных данных этих пациентов с последующей статистической обработкой полученных данных. Статистический анализ выполнен с использованием открытой программной среды «R», версия 4.2.3 в интерфейсе RStudio. Непрерывные и категориальные переменные представлены как медиана (межквартильный интервал) и N (%) соответственно. Для категориальных переменных при доказательстве различий в сравниваемых группах применялся критерий χ^2 (с поправкой Йетса), точный критерий Фишера (для числа наблюдений менее 10), критерий Уилкоксона; при установлении статистически значимых различий в двух независимых группах – U-критерий Манна-Уитни; простой регрессионный анализ. Статистически значимым считался уровень $p < 0,05$.

У всех пациентов было взято письменное добровольное информированное согласие на участие в исследовании. Проведение исследования было одобрено локальным этическим комитетом.

По результатам выполненных исследований были сформированы две группы пациентов:

1. Пациенты с ОЦМВ + ТО ($n = 7$).
2. Пациенты с ОЦМВ без ТО ($n = 93$).

Результаты

Из ста пациентов с ОЦМВ выявлено семь случаев ТО (у мужчин – 6, у женщин – 1). ДНК ЦМВ была выделена из крови у всех пациентов. Тромботические состояния были представлены у 4 пациентов тромбоэмболией легочной артерии (ТЭЛА), у 2 – тромбозом глубоких вен нижней конечности и еще у 1 – тромбозом мезентериальных сосудов. Зарегистрирован один летальный случай вследствие стремительного развития ТЭЛА. У 5 пациентов присутствовал минимум один модифицируемый фактор риска ТО: 3 человека – выраженное нарушение жирового обмена, 1 – флеботромбоз в анамнезе, 1 – применение комбинированных оральных контрацептивов. Средний возраст пациентов с ТО составил 41 (38;42) год.

Согласно таблице 1 у пациентов не было различий по возрасту (рисунок 1) и полу, а также в сроках поступления в стационар (где 1 – это наличие признака, 0 – его отсутствие). У всех пациентов с тромбозами в крови была выявлена ДНК ЦМВ.

Показатели общего анализа крови (таблица 2, рисунок 2) также не имели достоверных статистических отличий: количество лейкоцитов, лимфоцитов и наличие реактивных лимфоцитов не отличалось по группам.

Показатели биохимического исследования крови, в целом, также не имели

Таблица 1. Общая характеристика пациентов с ОЦМВ и ТО

Показатель	ЦМВ / ТО		p-value ²
	0, N = 93 ¹	1, N = 7 ¹	
Возраст	37 (33; 42)	41 (38;42)	0,2
Пол			0,7
ж	24 / 93 (25,8 %)	1 / 7 (14,3 %)	
м	69 / 93 (74,2 %)	6 / 7 (85,7 %)	
День поступления	14 (11; 18)	12 (10; 14)	0,3
ПЦР			
1	93 / 93 (100,0 %)	7 / 7 (100,0 %)	

¹ Медиана (25 %; 75 %).

² Критерий суммы рангов Уилкоксона; критерий Хи-квадрат Пирсона; точный критерий Фишера.

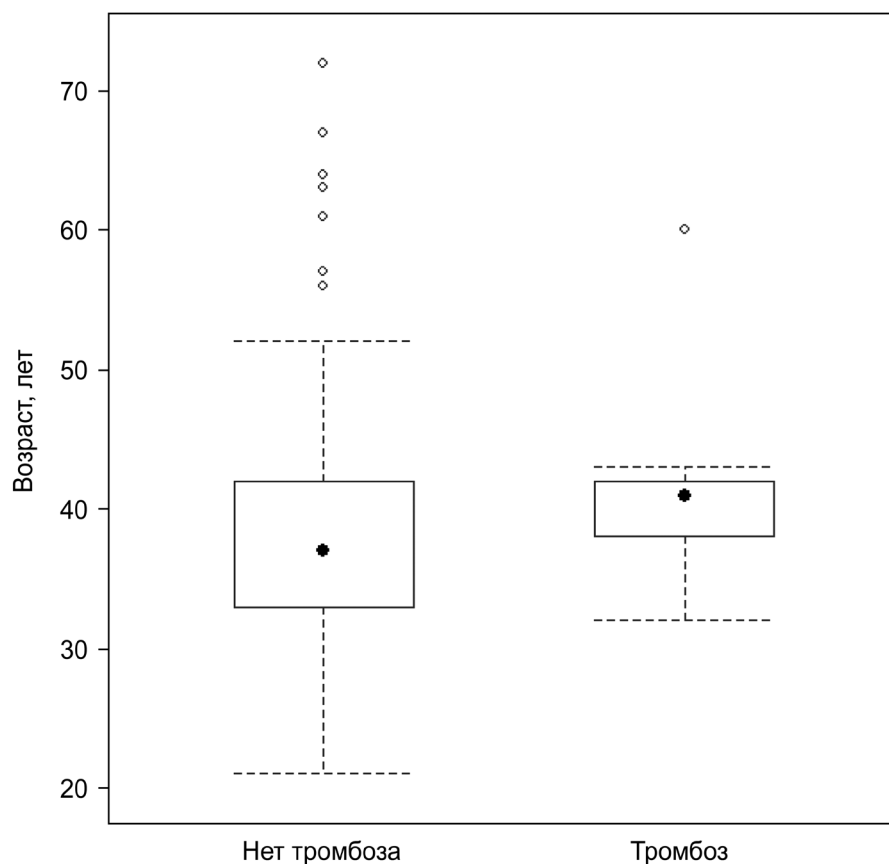


Рисунок 1. Распределение по возрасту пациентов с ОЦМВ в зависимости от ТО

Таблица 2. Сравнительные показатели общего анализа крови

Показатель	ЦМВ / ТО		p-value ²
	0, N = 93 ¹	1, N = 7 ¹	
Лейкоциты	8,7 (7,2; 11,3)	9,6 (7,4; 10,4)	0,7
Гемоглобин	144 (131; 150)	142 (138; 147)	>0,9
Тромбоциты	200 (168; 251)	203 (176; 212)	0,5
Базофилы	0,00 (0,00; 1,00)	0,00 (0,00; 0,50)	0,8
Эозинофилы	1,00 (1,00; 2,00)	1,00 (1,00; 1,50)	>0,9
Пал. нейтрофилы	8 (5; 11)	12 (9; 19)	0,084
Сегм. нейтрофилы	25 (17; 40)	29 (23; 40)	0,4
Лимфоциты	35 (28; 46)	40 (28; 45)	>0,9
Моноциты	5,00 (3,00; 7,00)	6,00 (3,00; 7,00)	0,8
Реакт. лимфоциты	13 (0; 26)	19 (0; 26)	>0,9

¹ Медиана (25 %; 75 %).

² Критерий суммы рангов Уилкоксона; критерий Хи-квадрат Пирсона; точный критерий Фишера.

статистических отличий (таблица 3). Единственный показатель, имевший отличия – это СРБ, который в группе ЦМВ + ТО имел более высокие значения ($p < 0,001$).

Пациенты группы ОЦМВ + ТО имели статистически значимо более высокие уровни Д-димеров по сравнению с пациен-

тами группы ОЦМВ: 1442 нг/мл против 862 нг/мл соответственно, $p = 0,05$ (таблица 4, рисунок 3).

Пациенты обеих групп имели схожую частоту лимфаденопатии, гепато- и спленомегалии ($p = 0,7, 0,4$ и $0,7$ соответственно). Обе группы были схожи по уровню

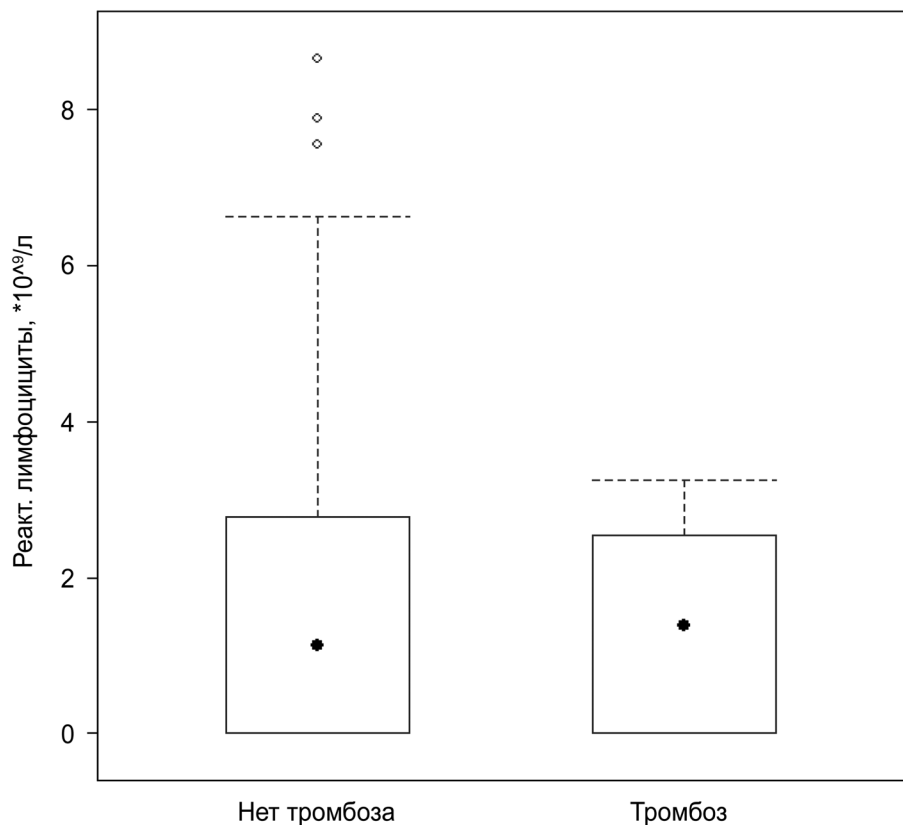


Рисунок 2. Распределение реактивных лимфоцитов у пациентов с ОЦМВ в зависимости от ТО

Таблица 3. Сравнительные показатели биохимического исследования крови

Показатель	ЦМВ / ТО		p-value ²
	0, N = 93 ¹	1, N = 7 ¹	
Билирубин общ.	12,2 (10,0; 16,0)	10,0 (8,4; 18,5)	0,7
АЛТ	175 (105; 250)	130 (108; 238)	0,7
АСТ	98 (65; 140)	89 (56; 144)	>0,9
ГГТП	90 (50; 166)	82 (66; 118)	>0,9
ЩФ	132 (93; 220)	130 (86; 232)	0,9
Холестерол	4,50 (3,40; 5,20)	4,90 (4,10; 6,45)	0,5
СРБ	8,00 (6,00; 10,00)	12,00 (10,50; 12,75)	<0,001
Креатинин	88 (69; 98)	86 (84; 100)	0,6

¹ Медиана (25 %; 75 %).² Критерий суммы рангов Уилкоксона; критерий Хи-квадрат Пирсона; точный критерий Фишера.

Таблица 4. Показатели гемостазиограмм пациентов с ОЦМВ в зависимости от ТО

Показатель	ЦМВ / ТО		p-value ²
	0, N = 93 ¹	1, N = 7 ¹	
АЧТВ	31 (29; 35)	31 (30; 31)	0,5
МНО	1,05 (0,97; 1,12)	1,11 (1,02; 1,17)	0,2
ПТИ	0,95 (0,90; 1,03)	0,89 (0,88; 0,91)	0,14
Д-димеры	862 (520; 1,388)	1,442 (1,082; 2,172)	0,05

¹ Медиана (25 %; 75 %).² Критерий суммы рангов Уилкоксона; критерий Хи-квадрат Пирсона; точный критерий Фишера.

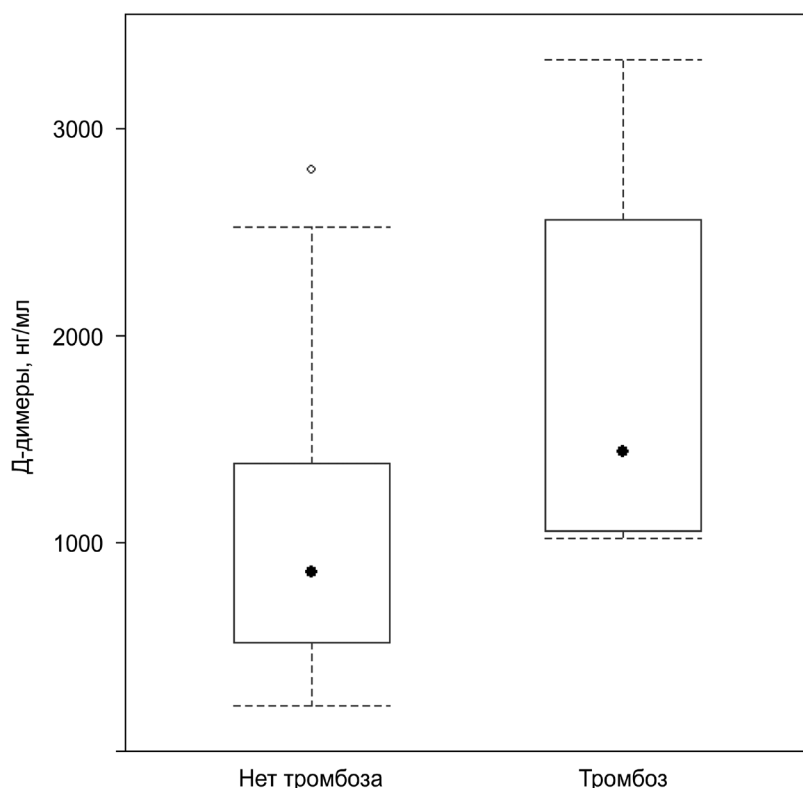


Рисунок 3. Распределение уровня Д-димеров у пациентов с ОЦМВ и ОЦМВ + ТО

Таблица 5. Клиническая характеристика пациентов групп ОЦМВ и ОЦМВ + ТО

Показатель	ЦМВ / ТО		p-value ²
	0, N = 93 ¹	1, N = 7 ¹	
Лихорадка	38,00 (37,40; 38,50)	38,00 (37,55; 38,00)	0,7
Печень			0,4
1	61 / 92 (66,3 %)	6 / 7 (85,7 %)	
2	31 / 92 (33,7 %)	1 / 7 (14,3 %)	
Селезёнка			0,7
1	64 / 92 (69,6 %)	6 / 7 (85,7 %)	
2	28 / 92 (30,4 %)	1 / 7 (14,3 %)	
Лимфаденопатия			0,7
1	34 / 93 (36,6 %)	3 / 7 (42,9 %)	
2	59 / 93 (63,4 %)	4 / 7 (57,1 %)	
Сыпь			0,6
1	13 / 93 (14,0 %)	0 / 7 (0,0 %)	
2	80 / 93 (86,0 %)	7 / 7 (100,0 %)	
Гепатит			>0,9
1	82 / 93 (88,2 %)	6 / 7 (85,7 %)	
2	11 / 93 (11,8 %)	1 / 7 (14,3 %)	
Нефрит			>0,9
1	25 / 93 (26,9 %)	2 / 7 (28,6 %)	
2	68 / 93 (73,1 %)	5 / 7 (71,4 %)	
Пневмония			0,05
1	4 / 93 (4,3 %)	2 / 7 (28,6 %)	
2	89 / 93 (95,7 %)	5 / 7 (71,4 %)	

¹ Медиана (25 %; 75 %).

² Критерий суммы рангов Уилкоксона; критерий Хи-квадрат Пирсона; точный критерий Фишера.

лихорадочного синдрома ($p = 0,7$). Единственный клинический признак, который не встречался у пациентов ОЦМВ + ТО – это сыпь. С одинаковой частотой случаев в обеих группах встречались явления гепатита ($p > 0,9$) и нефрита ($p > 0,9$). Имеет статистическое отличие частота развития пневмоний в обеих группах ($p = 0,05$) (таблица 5; где 1 – наличие показателя, 2 – его отсутствие).

Дискуссия

В последние годы появляется всё больше сообщений о сосудистых проявлениях ЦМВ-инфекции, связанных с рисками тромботических состояний у иммунокомпетентных пациентов, чаще молодого возраста, у которых на фоне острой ЦМВ инфекции развиваются тромбоэмболические осложнения [13].

В большинстве исследований по этой проблеме, показано статистически значимые особенности в серопозитивности к ЦМВ у пациентов с клиническими явлениями ТО: так в крупном одноцентровом проспективном исследовании «случай-контроль» выявлено 3,06 случая острых ТО на 1000 у лиц с положительным IgM по сравнению с 1,36 случаями острых ТО на 1000 у лиц с отрицательным IgM [14]; другой мета-анализ показал, что от 1,9 % до 9,1 % пациентов, госпитализированных с острой венозной тромбоэмболией, имели сопутствующую ОЦМВ [15].

Исследования, изучавшие патологию артерий при ЦМВ-инфекции, условно разделили пациентов на две группы: IgG-серопозитивные к ЦМВ и хронический ЦМВ-эндотелиит были связаны с патогенезом атеросклероза, в то время как ОЦМВ была связана с острым коронарным синдромом [16].

В последующих исследованиях были высказаны предположения о патогенезе протромботического эффекта ЦМВ. Было продемонстрировано увеличение высво-

бождения фактора Виллебранда и экспрессии тканевого фактора на клеточной поверхности при прямом инфицировании эндотелиальных клеток сосудов [17], что, в свою очередь, приводит к ингибированию и истощению природных антикоагулянтов, а также ингибированию антитромбина III и фибринолізу [17, 18]. Цитомегаловирусная инфекция также увеличивает адгезию лейкоцитов к инфицированным вирусом эндотелиальным клеткам, что способствует созданию прокоагулянтного эффекта. Прямое инфицирование моноцитов приводит к повышенной секреции тканевого фактора, что также способствует тромбозу [17]. Также описан эффект фосфатидилсерина из фосфолипидной оболочки ЦМВ, который обладает свойствами прокоагулянтной протромбиназы, тем самым сокращая время свертывания фактора Ха [17], на коагуляцию может также влиять временное повышение уровня антифосфолипидных антител [19].

ЦМВ – является значимым и независимым фактором риска сосудистых катастроф, на что указано в исследовании 2020 года, где авторы описали достоверно более частое развитие венозных тромбоэмболий и острого коронарного синдрома в течение одного года после заражения у серопозитивных лиц к ЦМВ [20].

Помимо собственного протромботического действия ЦМВ, у человека выделены основные наследственные и приобретённые факторы риска, предрасполагающие к развитию тромботических осложнений. К этим факторам относятся применение оральных контрацептивов, постоянное или периодическое наличие антифосфолипидных антител в крови и мутация фактора V Лейдена [15]. Было показано, что наследственные факторы риска гораздо более распространены у иммунокомпетентных пациентов, но наряду с основными факторами риска, в исследовании описаны сопутствующие факторы, которые в той

или иной степени могут увеличивать риск тромботических осложнений при ЦМВИ: недавнее оперативное вмешательство, злокачественное новообразование, иммобилизация, тромбоз любой локализации в анамнезе, ожирение, дефицит С-белка, гетерозиготная мутация РТ20210 [15].

Многие авторы, изучающие проблему ТО при ЦМВ-инфекции, приходят к единому мнению о том, что подходы к антикоагулянтной и, в особенности, противовирусной терапии в этой группе пациентов, чётко не разработаны [13, 15, 17, 19, 20].

Проведённое исследование с анализом клинико-лабораторных показателей доказывает наличие высокого риска ТО у иммунокомпетентных пациентов с ОЦМВ.

Мы рекомендуем обследовать пациентов к ЦМВ при наличии комплекса симптомов и синдромов, таких как: длительный необъяснимый лихорадочно-интоксикационный синдромом, гепатоспленомегалия, повышение печёночных трансаминаз, наличия реактивных лимфоцитов. Всем пациентам с доказанной ОЦМВ необходимо проводить стратификацию факторов риска развития тромботических состояний. У пациентов с наличием факторов риска рекомендовано проведение антикоагулянтной терапии (АКТ) по следующему алгоритму:

Состояние	Рекомендации
ОЦМВ без факторов риска	АКТ не назначается
ОЦМВ + факторы риска	Профилактическая АКТ
ОЦМВ + ТО	НПОАК, или варфарин, или НМГ в течение 3 месяцев
ОЦМВ + ТО + необратимый ФР	НПОАК, или варфарин, или НМГ в индивидуальных режимах

ОЦМВ – острая цитомегаловирусная инфекция, АКТ – антикоагулянтная терапия, ТО – тромботические осложнения, ФР – фактор риска, НПОАК – новые пероральные антикоагулянты.

Назначение этиотропной противовирусной терапии рассматривается строго с каждым пациентом в индивидуальном порядке:

Состояние	Показатель
ОЦМВ + ТО в среднетяжёлой форме	Не назначается
ОЦМВ + ТО в тяжёлой форме и/или лечение в ОРИТ	Назначается

ОЦМВ – острая цитомегаловирусная инфекция, ТО – тромботические осложнения, ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии.

Литература

1. *Международный комитет по таксономии вирусов – ICTV*. URL: <https://ictv.global/report/chapter/orthoherpesviridae/orthoherpesviridae/cytomegalovirus>.
2. *Dioverti, M. V., Razonable R. R.* Cytomegalovirus // *Microbiol Spectr.* – 2016. – № 4(4). – doi: 10.1128/microbiolspec.DMIH2-0022-2015.
3. *Fowler, K., Mucha J., Neumann M., Lewandowski W., Kaczanowska M., Grys M., Schmidt E., Natenshon A., Talarico C., Buck P. O., Diaz-Decaro J.* A systematic literature review of the global seroprevalence of cytomegalovirus: possible implications for treatment, screening, and vaccine development // *BMC Public Health.* – 2022. – Vol. 22(1). – P. 1659. – doi: 10.1186/s12889-022-13971-7.
4. *DiNardo, A. R., Netea M. G., Musher D. M.* Postinfectious epigenetic immune modifications – a double-edged sword // *N Engl J Med.* – 2021. – Vol. 384(3). – P. 261–270. – doi: 10.1056/NEJMr2028358.
5. *Ishii, T., Sasaki Y., Maeda T., Komatsu F., Suzuki T., Urita Y.* Clinical differentiation of infectious mononucleosis that is caused by Epstein-Barr virus or cytomegalovirus: A single-center case-control study in Japan // *J Infect Chemother.* – 2019. – Vol. 25(6). – P. 431–436. – doi: 10.1016/j.jiac.2019.01.012. Epub 2019 Feb 15.
6. *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. – Vol. 21(4). – P. 240–55. – doi: 10.1002/rmv.695. Epub 2011 Jun 15.
7. *Forte, E., Zhang Z., Thorp E. B., Hummel M.* Cytomegalovirus Latency and Reactivation: An Intricate Interplay With the Host Immune Response // *Front Cell Infect Microbiol.* – 2020. – Vol. 10. – P. 130. – doi: 10.3389/fcimb.2020.00130.

8. Lam, V. C., Lanier L. L. NK cells in host responses to viral infections // *Curr Opin Immunol.* – 2017. – Vol. 44. – P. 43–51. – doi: 10.1016/j.coi.2016.11.003. Epub 2016 Dec 13.

9. Basinger, J., Kapp M. E. Cytomegalovirus pneumonia presenting as pulmonary nodules // *Autops Case Rep.* – 2021. – Vol. 12. – P. e2021362. – doi: 10.4322/acr.2021.362.

10. Gugliesi, F., Pasquero S., Griffante G., Scuteri S., Albano C., Pacheco S. F. C., Riva G., Dell'Oste V., Biolatti M. Human cytomegalovirus and autoimmune diseases: where are we? // *Virus-es.* – 2021. – Vol. 13(2). – P. 260. – doi: 10.3390/v13020260.

11. De Rooij, E., Verheul R., de Vreede M., de Jong Y. Cytomegalovirus infection with pulmonary embolism, splenic vein thrombosis and monoclonal gammopathy of undetermined significance: a case and systematic review // *BMJ Case Rep.* – 2019. – Vol. 12(3). – P. e226448. – doi: 10.1136/bcr-2018-226448.

12. Blackwood, G. A., Danta M., Gett R. Acute cytomegalovirus infection associated with splenic infarction: a case report and review of the literature // *Cureus.* – 2022. – Vol. 14(3). – P. e23404. – doi: 10.7759/cureus.23404.

13. Walter, G., Richert Q., Ponnampalam A., Sharma A. Acute superior mesenteric vein thrombosis in the setting of cytomegalovirus mononucleosis: a case report and review of the literature // *Lancet Infect Dis.* – 2021. – Vol. 21(7). – P. e202–e207. – doi: 10.1016/S1473-3099(20)30782-9. Epub 2021 May 14.

14. Paran, Y., Shalev V., Steinvil A., Justo D., Zimmerman O., Finn T., Berliner S., Zeltser D., Weitzman D., Raz R., Chodick G. Thrombosis following acute cytomegalovirus infection: a community prospective study // *Ann Hematol.* – 2013. – Vol. 92(7). – P. 969–74. – doi: 10.1007/s00277-013-1715-3. Epub 2013 Mar 1.

15. Justo, D., Finn T., Atzmony L., Guy N., Steinvil A. Thrombosis associated with acute cytomegalovirus infection: a meta-analysis // *Eur J Intern Med.* – 2011. – Vol. 22(2). – P. 195–9. – doi: 10.1016/j.ejim.2010.11.006.

16. Nikitskaya, E., Lebedeva A., Ivanova O., Maryukhnich E., Shpektor A., Grivel J. C., Margolis L., Vasilieva E. Cytomegalovirus-productive infection is associated with acute coronary syndrome // *J Am Heart Assoc.* – 2016. – № 5(8). – P. e003759. – doi: 10.1161/JAHA.116.003759.

17. Squizzato, A., Gerdes V. E., Büller H. R. Effects of human cytomegalovirus infection on the coagulation system // *Thromb Haemost.* – 2005. – Vol. 93(3). – P. 403–10. – doi: 10.1160/TH04-08-0523.

18. Visseren, F. L., Bouwman J. J., Bouter K. P., Diepersloot R. J., de Groot P. H., Erkelens D. W. Procoagulant activity of endothelial cells after infection with respiratory viruses // *Thromb Haemost.* – 2000. – Vol. 84(2). – P. 319–24.

19. Uthman, I. W., Gharavi A. E. Viral infections and antiphospholipid antibodies // *Semin Arthritis Rheum.* – 2002. – Vol. 31(4). – P. 256–63. – doi: 10.1053/sarh.2002.28303.

20. Kelkar, A. H., Loc B. L., Tarantino M. D., Rajasekhar A., Wang H., Kelkar M., Farrell J. Cytomegalovirus-Associated Venous and Arterial Thrombotic Disease // *Cureus.* – 2020. – Vol. 12(12). – P. e12161. – doi: 10.7759/cureus.12161.

References

1. *Mezhdunarodnyj komitet po taksonomii virusov – ICTV.* URL: <https://ictv.global/report/chapter/orthoherpesviridae/orthoherpesviridae/cytomegalovirus>.

2. Dioverti, M. V., Razonable R. R. Cytomegalovirus // *Microbiol Spectr.* – 2016. – № 4(4). – doi: 10.1128/microbiolspec.DMIH2-0022-2015.

3. Fowler, K., Mucha J., Neumann M., Lewandowski W., Kaczanowska M., Gryś M., Schmidt E., Natenshon A., Talarico C., Buck P. O., Diaz-Decaro J. A systematic literature review of the global seroprevalence of cytomegalovirus: possible implications for treatment, screening, and vaccine development // *BMC Public Health.* – 2022. – Vol. 22(1). – P. 1659. – doi: 10.1186/s12889-022-13971-7.

4. DiNardo, A. R., Netea M. G., Musher D. M. Postinfectious epigenetic immune modifications – a double-edged sword // *N Engl J Med.* – 2021. – Vol. 384(3). – P. 261–270. – doi: 10.1056/NEJMr2028358.

5. Ishii, T., Sasaki Y., Maeda T., Komatsu F., Suzuki T., Urita Y. Clinical differentiation of infectious mononucleosis that is caused by Epstein-Barr virus or cytomegalovirus: A single-center case-control study in Japan // *J Infect Chemother.* – 2019. – Vol. 25(6). – P. 431–436. – doi: 10.1016/j.jiac.2019.01.012. Epub 2019 Feb 15.

6. 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. – Vol. 21(4). – P. 240–55. – doi: 10.1002/rmv.695. Epub 2011 Jun 15.

7. Forte, E., Zhang Z., Thorp E. B., Hummel M. Cytomegalovirus Latency and Reactivation: An Intricate Interplay With the Host Immune Response // *Front Cell Infect Microbiol.* – 2020. – Vol. 10. – P. 130. – doi: 10.3389/fcimb.2020.00130.

8. Lam, V. C., Lanier L. L. NK cells in host responses to viral infections // *Curr Opin Immunol.* – 2017. – Vol. 44. – P. 43–51. – doi: 10.1016/j.coi.2016.11.003. Epub 2016 Dec 13.
9. Basinger, J., Kapp M. E. Cytomegalovirus pneumonia presenting as pulmonary nodules // *Autops Case Rep.* – 2021. – Vol. 12. – P. e2021362. – doi: 10.4322/acr.2021.362.
10. Gugliesi, F., Pasquero S., Griffante G., Scutera S., Albano C., Pacheco S. F. C., Riva G., Dell'Oste V., Biolatti M. Human cytomegalovirus and autoimmune diseases: where are we? // *Viruses.* – 2021. – Vol. 13(2). – P. 260. – doi: 10.3390/v13020260.
11. De Rooij, E., Verheul R., de Vreede M., de Jong Y. Cytomegalovirus infection with pulmonary embolism, splenic vein thrombosis and monoclonal gammopathy of undetermined significance: a case and systematic review // *BMJ Case Rep.* – 2019. – Vol. 12(3). – P. e226448. – doi: 10.1136/bcr-2018-226448.
12. Blackwood, G. A., Danta M., Gett R. Acute cytomegalovirus infection associated with splenic infarction: a case report and review of the literature // *Cureus.* – 2022. – Vol. 14(3). – P. e23404. – doi: 10.7759/cureus.23404.
13. Walter, G., Richert Q., Ponnampalam A., Sharma A. Acute superior mesenteric vein thrombosis in the setting of cytomegalovirus mononucleosis: a case report and review of the literature // *Lancet Infect Dis.* – 2021. – Vol. 21(7). – P. e202–e207. – doi: 10.1016/S1473-3099(20)30782-9. Epub 2021 May 14.
14. Paran, Y., Shalev V., Steinvil A., Justo D., Zimmerman O., Finn T., Berliner S., Zeltser D., Weitzman D., Raz R., Chodick G. Thrombosis following acute cytomegalovirus infection: a community prospective study // *Ann Hematol.* – 2013. – Vol. 92(7). – P. 969–74. – doi: 10.1007/s00277-013-1715-3. Epub 2013 Mar 1.
15. Justo, D., Finn T., Atzmony L., Guy N., Steinvil A. Thrombosis associated with acute cytomegalovirus infection: a meta-analysis // *Eur J Intern Med.* – 2011. – Vol. 22(2). – P. 195–9. – doi: 10.1016/j.ejim.2010.11.006.
16. Nikitskaya, E., Lebedeva A., Ivanova O., Maryukhnich E., Shpektor A., Grivel J. C., Margolis L., Vasilieva E. Cytomegalovirus-productive infection is associated with acute coronary syndrome // *J Am Heart Assoc.* – 2016. – № 5(8). – P. e003759. – doi: 10.1161/JAHA.116.003759.
17. Squizzato, A., Gerdes V. E., Büller H. R. Effects of human cytomegalovirus infection on the coagulation system // *Thromb Haemost.* – 2005. – Vol. 93(3). – P. 403–10. – doi: 10.1160/TH04-08-0523.
18. Visseren, F. L., Bouwman J. J., Bouter K. P., Diepersloot R. J., de Groot P. H., Erkelens D. W. Procoagulant activity of endothelial cells after infection with respiratory viruses // *Thromb Haemost.* – 2000. – Vol. 84(2). – P. 319–24.
19. Uthman, I. W., Gharavi A. E. Viral infections and antiphospholipid antibodies // *Semin Arthritis Rheum.* – 2002. – Vol. 31(4). – P. 256–63. – doi: 10.1053/sarh.2002.28303.
20. Kelkar, A. H., Loc B. L., Tarantino M. D., Rajasekhar A., Wang H., Kelkar M., Farrell J. Cytomegalovirus-Associated Venous and Arterial Thrombotic Disease. *Cureus.* – 2020. – Vol. 12(12). – P. e12161. – doi: 10.7759/cureus.12161.

Поступила 19.10.2023 г.