

ГАСТРОИНТЕСТИНАЛЬНЫЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ЦИТОМЕГАЛОВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

А. М. Рюмин, О. Л. Соболевская, Н. Е. Волский

Цель – на основании анализа научной литературы дать представление об актуальности гастроинтестинальной цитомегаловирусной инфекции, ее возможных клинических проявлениях, способах диагностики и возможностях лечения. **Материалы и методы.** Проведен анализ литературных источников по базам данных eLIBRARY и EBSCO с глубиной поиска 7 лет. Поиск проводился по ключевым словам «цитомегаловирус», «диарея», а также их английским эквивалентам. Дополнительный поиск – по пристатейным спискам литературы для изучения первоисточников. **Результаты.** Описаны клинические проявления данного заболевания, способы лабораторной и инструментальной диагностики, их достоинства и недостатки в разных группах больных.

Ключевые слова: цитомегаловирус, диарея, иммуносупрессия, трансплантация, онкологические болезни, ВИЧ-инфекция.

ВВЕДЕНИЕ

Цитомегаловирусная инфекция (ЦМВИ) характеризуется широчайшей распространенностью и полиморфностью клиники. Не представляя существенной опасности для иммунокомпетентных людей, она может стать причиной развития жизнеугрожающих состояний у больных с иммуносупрессией различного генеза. Поражение желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) может быть причиной значительного ухудшения прогноза и даже повышения летальности у таких больных.

Цель – на основании анализа научной литературы дать представление об актуальности гастроинтестинальной цитомегаловирусной инфекции, ее возможных клинических проявлениях, способах диагностики и возможностях лечения.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведен анализ литературных источников по базам данных eLIBRARY и EBSCO с глубиной поиска 7 лет. Поиск проводился по ключевым словам «цитомегаловирус», «диарея», а также их английским эквивалентам. Затем проводился дополнительный поиск по пристатейным спискам литературы для изучения первоисточников.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Антитела к цитомегаловирусу (CMV) выявляются у 40–100 % населения развивающихся и развитых стран [1]. Однако ЦМВ-болезнь редко развивается у иммунокомпетентных пациентов, и описанные случаи обычно протекают в легких самоограничивающихся формах без развития жизнеугрожающих состояний [2]. В то же время уже к 2008 году было описано 89 иммунокомпетентных пациентов с острой ЦМВИ, в том числе с развитием ургентных состояний [1], а в 2013 году у двухнедельного иммунокомпетентного младенца впервые описан случай приобретенной ЦМВИ с энтероколитом, успешно излеченной ганцикловиром [3].

В зарубежной литературе используется понятие «синдром» CMV (CMV-синдром). Клиницист вправе заподозрить этот синдром при наличии у больного лихорадки, лейкопении, тромбоцитопении, при вовлечении печени. Также используется термин «болезнь» CMV (CMV-болезнь): это состояние определяется как признаки органного поражения в сочетании с выявлением CMV в биоптате органа [4].

ЦМВИ относится к оппортунистическим инфекциям, поэтому ее возникновение и тяжесть болезни очень трудно прогнозировать [1]. Поскольку реакти-

GASTROINTESTINAL FORMS OF CYTOMEGALOVIRUS INFECTION

A. M. Ryumin, O. L. Sobolevskaya, N. E. Volskii

The aim of the study is to present the relevance of gastrointestinal cytomegalovirus infection and its possible clinical evidence, diagnostic and treatment methods, based on literature review. **Materials and Methods.** The review of the literature in the scientific databases eLIBRARY.ru and EBSCO over the past 7 years is made. The used keywords are "cytomegalovirus", "diarrhea" and their Russian equivalents. Additional search based on the articles' references to study primary literature has been made. **Results.** Clinical evidence, methods of laboratory and instrumental diagnostics of the disease, as well as their advantages and disadvantages of application in different patients' groups are discussed.

Keywords: cytomegalovirus, diarrhea, immunosuppression, transplantation, cancer, HIV-infection.

вазия ЦМВИ у иммунокомпетентных пациентов происходит редко, трудно проводить рандомизированные плацебо-контролируемые исследования эффективности противогерпетических препаратов. Поэтому при назначении противовирусных препаратов иммунокомпетентным пациентам нужно тщательно взвешивать их потенциальную токсичность и ожидаемую пользу [2].

У иммунокомпетентных больных CMV может поражать любой участок ЖКТ, но CMV-эзофагит встречается редко [1]. Наиболее часто поражается толстая кишка, за исключением прямой кишки [2]. Вероятный CMV-колит определяется как наличие клинических признаков поражения кишечника в сочетании с положительным анализом крови на ДНК CMV и/или выявлением язв при колоноскопии или выявлением ДНК CMV в стуле методом ПЦР. При этом у иммунокомпетентных пациентов CMV-колит может прекращаться самостоятельно [4].

Клинически ЦМВИ (первичная или реактивация) обычно проявляет себя у пациентов с иммуносупрессией: онкологических больных, получающих химиотерапию, ВИЧ-инфицированных больных и реципиентов органов и тканей. К факторам риска возникновения CMV-болезни у тяжелобольных пациентов относятся использование искусственной вентиляции легких (ИВЛ), гемотранфузии, длительное пребывание в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), ожоги, сепсис и лечение глюкокортикостероидами (ГКС) [5]. Описано множество случаев развития ЦМВИ на фоне лечения ингибиторами фактора некроза опухоли (ФНО)-α [6].

У пациентов с иммуносупрессией CMV может вызывать мононуклеозоподобный синдром, способствовать развитию оппортунистических инфекций и посттрансплантационного лимфопролиферативного заболевания [2]. Кроме того, CMV поражает сетчатку глаза, органы дыхания, центральную нервную систему (ЦНС) или желудочно-кишечный тракт (ЖКТ) [7]. При этом ЦМВИ существенно снижает трудоспособность и повышает летальность [2].

Гастроинтестинальная ЦМВИ обычно проявляется анорексией, тошнотой, рвотой, водянистым жидким стулом с возможной примесью крови, болями в животе, лихорадкой, потерей веса [8]. Для нее характерен широкий спектр морфологических проявлений от умеренного воспаления и эрозий до язв пищевода и кишечника [7].

CMV-энтерит регистрируется у больных с иммуносупрессией разного генеза. К этой категории больных могут быть отнесены пациенты, получающие лечение иммуносупрессорами, ВИЧ-инфицированные, реципиенты органов и гемопоэтических стволовых клеток [9].

У больных с иммуносупрессией CMV считается одной из наиболее частых причин кровотечений из нижних отделов ЖКТ. Интересно, что CMV-колит может манифестировать кровотечением без диареи. Кровотечение может возникнуть при панколите, сегментарном колите или изолированных язвах. Язвы при ЦМВИ безболезненные и характеризуются обильным кишечным кровотечением у пожилых «лежачих» пациентов, часто страдающих цереброваскулярными заболеваниями, сепсисом и хронической болезнью почек. В связи с этим диагностика острых кровоточащих язв прямой кишки должна включать исследование на CMV [4].

Наиболее опасным для жизни осложнением гастроинтестинальной ЦМВИ является перфорация, обычно возникающая между подвздошной кишкой и селезеночным перегибом толстой кишки. Редкими осложнениями считаются токсический мегаколон и острый аппендицит [7].

Для диагностики гастроинтестинальной ЦМВИ используют рентгенологические, эндоскопические, гистологические и серологические методы исследования. При этом очень важно выявление увеличенных клеток с внутриядерными включениями при гистологическом и иммуногистологическом исследованиях биоптатов слизистой [1].

Дифференциальный диагноз гастроинтестинальной ЦМВИ во многом базируется на эндоскопических данных, выявляются: пятнистая эритема, эксудаты, микроэрозии, диффузный отек слизистой, множественные эрозии слизистой и глубокие язвы. При этом у ЦМВИ нет патогномичных эндоскопических симптомов, а повреждения могут быть незначительными, что подчеркивает важность биопсии [10]. Эндоскопическая картина при CMV-колите может напоминать изменения при псевдомембранозном колите, неспецифическом язвенном колите или болезни Крона: выявляются единичные язвы, множественные язвы, ишемический колит, полиповидные образования [11–14].

CMV-колит может быть диагностирован при гистологическом исследовании биоптата язвы или нескольких биоптатов слизистой (при отсутствии язв). При микроскопии биопсийного материала выявляется воспаление и грануляционная ткань, содержащая крупные клетки с внутриядерными включениями в виде «совиного глаза» [7, 10]. Иммуногистохимическое исследование биоптата с использованием моноклональных антител к CMV повышает чувствительность гистологического исследования [5, 12].

Гистологическое исследование считается «золотым» стандартом диагностики CMV-энтерита, однако у него есть ряд ограничений. Во-первых, гистологические и иммуногистохимические методы исследования биоптатов, взятых при колоноскопии, обладают очень низкой чувствительностью. Во-вторых, пациенты по своему состоянию не всегда могут пройти инвазивное исследование (особенно если проводить его нужно неоднократно). В-третьих, изменения слизистой, видимые при колоноскопии, недостаточно специфичны, чтобы дифференцировать CMV-энтерит и, например, реакцию «трансплантат против хозяина» у реципиентов кишечника [9].

Из-за высокого риска перфорации или обильного кровотечения во время эндоскопического исследования биопсию слизистой обычно не выполняют при обнаружении кровоточащих язв толстой кишки. Соответственно, не проводится иммуногистохимическое исследование биоптатов язв толстой и прямой кишки. В такой ситуации при подозрении на CMV-колит рекомендуется исследовать кровь и/или стул методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) [15]. Однако следует учитывать, что ПЦР-исследование крови показывает репликацию CMV, но не может служить для диагностики органных поражений при ЦМВИ [5]. Кроме того, примерно у 15 % больных CMV-колитом ДНК CMV в крови методом ПЦР не определяется [16]. Поэтому отсутствие ДНК CMV в крови не может исключить CMV-колит: возможна локальная репликация ви-

руса в кишечнике с транзиторной или незначительной (ниже порога определения) вирусемией [17].

В пилотном исследовании была продемонстрирована высокая точность ПЦР при исследовании кала на ДНК CMV в диагностике гастроинтестинальной ЦМВИ у пациентов с прогрессирующими воспалительными заболеваниями кишечника [4]. Наиболее распространенными поводами для исследования кала на ДНК CMV методом ПЦР являются: CMV-синдром, обнаружение ДНК CMV в крови, хроническая диарея, коло ректальные язвы с повторным кровотечением или перфорацией, инфекционный колит и сопутствующий псевдомембранозный колит (или его рецидив) [4]. Чувствительность, специфичность и точность выявления ДНК CMV в стуле составили 67–83 %, 93–96 % и 90 % соответственно [18].

Однако в исследовании на однородной популяции с одновременным выполнением биопсии и исследованием кала на ДНК CMV было показано, что определение ДНК CMV в кале недостаточно для подтверждения или исключения CMV-энтерита [9]. Недостаточная специфичность ПЦР-исследования кала связана с возможностью появления ДНК CMV как при болезни, так и при шеддинге в кишечнике [9].

Хотя в большинстве центров для скрининговой диагностики ЦМВИ используют ПЦР, ее альтернативой может быть определение pp65-антигенемии. Этот метод основан на подсчете количества pp65-положительных лейкоцитов в образце периферической крови. Чувствительность соответствующим образом проведенного исследования pp65-антигенемии сопоставима с ПЦР, однако оно трудоемко, требует работы опытного лаборанта и не может быть использовано у больных с нейтропенией менее 2 000 клеток в мл [19].

Лечение гастроинтестинальной ЦМВИ проводят валганцикловиром или ганцикловиром до достижения следующих критериев: курс лечения не менее 2 недель; исчезновение клинических симптомов; неопределяемый уровень ДНК CMV (если до лечения она определялась) [19]. При непереносимости ганцикловира или резистентности к нему рекомендуется внутривенное введение фоскарнета и цидофовира [7].

У больных ревматоидным артритом противовирусная терапия сопутствующего цитомегаловирусного энтероколита может успешно проводиться без прерывания иммуносупрессивной терапии. Несмотря на широкое применение ганцикловира, при резистентности и в тяжелых случаях также можно использовать комбинацию валганцикловира и фоскарнета. Курс лечения составляет 2–4 недели [1].

ГАСТРОИНТЕСТИНАЛЬНАЯ ЦМВИ У РЕЦИПИЕНТОВ ОРГАНОВ И ТКАНЕЙ

Вирус-ассоциированная диарея все чаще рассматривается как распространенное осложнение трансплантации органов. Так, при обследовании реципиентов кишечника до 70 % энтеритов имели вирусную природу [20–21]. ЦМВИ – одно из наиболее распространенных инфекционных осложнений у пациентов, перенесших трансплантацию, ассоциированное с выраженной заболеваемостью и повышающее летальность.

Риск развития ЦМВ-болезни варьируется в зависимости от пересаженного органа: реципиенты легкого, тонкого кишечника и поджелудочной железы находятся в группе высокого риска, а реципиенты печени и почки – в группе низкого риска [10].

CMV может вызывать у реципиентов органов широкий спектр клинических проявлений от бессимптомной вирусемии до органной недостаточности. Наиболее часто органом-мишенью выступает ЖКТ: в патологический процесс может быть вовлечена любая его часть, но чаще всего диагностируются эзофагит и колит [17]. CMV-энтерит и колит клинически манифестируют в виде диареи и болей в животе, зачастую с лихорадкой. В тяжелых случаях также наблюдаются изъязвление, кровотечение и перфорация [17]. У реципиентов почки с цитомегаловирусным энтероколитом (с лихорадкой или без нее) возможно развитие желудочно-кишечного кровотечения, перфорации и токсического мегаколона [22].

После трансплантации кишечника реакция «трансплантат против хозяина» также может проявляться тошнотой, рвотой, болью в животе, диареей и/или желудочно-кишечным кровотечением. Наличие реакции «трансплантат против хозяина» резко ухудшает состояние больного и повышает риск летального исхода до 50–70 % [23]. У реципиентов гематопоэтических клеток реакция «трансплантат против хозяина» и ЦМВИ являются ведущими причинами смерти, если не считать рецидива болезни [24].

ЦМВИ и CMV-болезнь остаются серьезными осложнениями после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток [25–26]. Несмотря на достигнутые успехи в лечении, осложнения, связанные с ЦМВИ, все еще занимают важное место в структуре смертности на фоне этого вида лечения [27]. До 80 % пациентов демонстрируют реактивацию ЦМВИ после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток, а цитомегаловирусный энтерит, частота которого оценивается в 2–6,87 %, является одним из наиболее значимых органных поражений. У пациентов с реакцией «трансплантат кишечника против хозяина» CMV-энтерит регистрируется наиболее часто и может неблагоприятно отразиться на прогнозе [28–30]. Поскольку ЦМВИ и реакция «трансплантат против хозяина» требуют диаметрально противоположного лечения, верификация диагноза особенно важна для данной категории больных [9].

Хотя у реципиентов органов данные серологических исследований важны для стратификации риска, они не могут служить основой для диагностики CMV-болезни, поскольку не отражают репликацию вируса в органе-мишени. Кроме того, имеется возможность ложноположительных и ложноотрицательных результатов как следствие иммунологических нарушений. Методами диагностики CMV-болезни служат ПЦР и выявление pp65-антигенемии [10].

Некоторые авторы полагают, что высокая вирусная нагрузка ЦМВИ в плазме крови может быть предиктором CMV-болезни. Однако другие исследования показывают, что ДНК CMV в плазме крови определяется лишь у 50 % больных с CMV-энтеритом, а частота ее выявления у больных с реакцией «трансплантат против хозяина» и больных CMV-энтеритом не отличается [9].

ГАСТРОИНТЕСТИНАЛЬНАЯ ЦМВИ У ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ

Гастроинтестинальная ЦМВИ у взрослых онкологических больных впервые описана в конце 1980-х годов. К 2014 году было описано более 40 случаев тяжелого течения гастроинтестинальной ЦМВИ [31–32].

Распространенность гастроинтестинальной ЦМВИ определяется показателем 52,5 случаев на 100 000 больных раком [32]. При этом она чаще встречается у онкогематологических больных, чем у больных с очаговыми новообразованиями (распространенность 710,3 и 23,7 на 100 000 соответственно). Одномерный анализ показал достоверную связь гастроинтестинальной ЦМВИ с молодым возрастом, мужским полом, низким индексом массы тела, лимфопенией, сопутствующей патологией почек, опухолями крови, пребыванием в ОРИТ, химиотерапией в течение 3 месяцев, применением глюкокортикостероидов (ГКС), переливанием эритроцитарной массы в течение 1 месяца, предшествовавшего заболеванию, ассоциированному с ЦМВИ. При многомерном анализе независимыми факторами риска развития гастроинтестинальной ЦМВИ у взрослых онкологических больных были: мужской пол, низкий индекс массы тела, лимфопения, использование ГКС, переливание эритроцитарной массы в течение 1 месяца, предшествовавшего заболеванию ЦМВИ. Независимым фактором риска также были онкогематологические болезни (по сравнению с солидными опухолями). Среди этих факторов переливание эритроцитарной массы показало самое высокое отношение шансов ($OR = 5,09$) риска инфицирования. Не выявлено статистических связей между гастроинтестинальной ЦМВИ и достижением ремиссии или, напротив, смертности у пациентов с острой лейкоемией и лимфомой [32].

В целом гастроинтестинальная ЦМВИ у онкологических больных проявляется болью в животе, диареей и желудочно-кишечным кровотечением [31]. Чаще всего поражается колоректальный отдел, реже – пищевод, тонкий кишечник, желудок. Наиболее частым клиническим проявлением эзофагита является дисфагия, для гастрита – диспепсия и абдоминальная боль, для энтерита – абдоминальная боль, для проктоколита – диарея [32].

Диагностика CMV-болезни у онкологических больных осуществляется с применением эндоскопии, ПЦР и выявлением антигена вируса. При этом эндоскопическая диагностика может быть затруднена при сочетании рака толстой кишки с CMV-колитом [4]. Исследование на наличие антигенов вируса характеризуется низкой чувствительностью: CMV-антигенемия определяется только у 58 % обследованных пациентов [32].

ГАСТРОИНТЕСТИНАЛЬНАЯ ЦМВИ У ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ

Гастроинтестинальная ЦМВИ широко распространена у ВИЧ-инфицированных больных. Может

быть поражен любой участок желудочно-кишечного тракта от ротовой полости до прямой кишки. Чаще всего поражается толстая кишка (47 %), реже – двенадцатиперстная кишка (21,7 %), ротовая полость (17,4 %), пищевод (8,7 %) и иногда тонкая кишка (4,3 %) [7].

У ВИЧ-инфицированных пациентов (особенно с количеством CD4+ менее 50) риск развития жизнеугрожающих осложнений наиболее велик. Чаще всего у них наблюдаются желудочно-кишечные кровотечения и перфорация толстой кишки. Перфорации тонкой кишки при CMV-энтерите у ВИЧ-инфицированных больных встречаются редко [7], однако CMV-энтерит с ишемией и некрозом распространен у больных СПИДом и, по мнению А. К. Gupta и др., легко распознается [3].

Об актуальности гастроинтестинальной ЦМВИ у ВИЧ-инфицированных больных свидетельствует тот факт, что большинство экстренных лапаротомий в данной категории пациентов производится в связи с CMV-илеocolитом. Кроме того, среди ВИЧ-инфицированных пациентов, прошедших лапаротомию, 54–87 % умерших имели CMV-илеocolит [7].

Основная особенность специфической лабораторной диагностики ЦМВИ у ВИЧ-инфицированных пациентов касается метода ИФА: серологическая диагностика ЦМВИ затруднена из-за нарушения выработки антител [7].

Поскольку ключевую роль в патогенезе ЦМВИ играет иммуносупрессия, при лечении больного необходимо в первую очередь улучшить его иммунный статус. В случае ВИЧ-инфицированных пациентов это достигается назначением антиретровирусной терапии.

ВЫВОДЫ

- Гастроинтестинальная ЦМВИ наиболее распространена среди отдельных категорий больных (ВИЧ-инфицированные, больные онкозаболеваниями, реципиенты органов и тканей). У этих больных ЦМВИ не просто ухудшает прогноз основного заболевания, но и может стать непосредственной причиной развития urgentных состояний.
- Лабораторная диагностика гастроинтестинальной ЦМВИ затруднена не только из-за технических ограничений описанных методов, но и из-за иммунологических особенностей больных. Однако при использовании всего комплекса клинико-лабораторных и инструментальных данных возможны своевременная диагностика и лечение ЦМВИ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Dag M. S., Turkbeyler I. H., Ozturk Z. A., Kısacık B., Tutar E., Kadayıfçı A. Cytomegalovirus Ileocolitis in a Rheumatoid Arthritis Patient: Case Report and Literature Review // *Reumatismo*. 2015. Vol. 67 (1). P. 13–16.
2. Lee C. Y., Chen Y. H., Lu P. L. Reactivated Cytomegalovirus Proctitis in an Immunocompetent Patient Presenting as Nosocomial Diarrhea: A Case Report and Literature Review // *BMC Infectious Diseases*. 2017. Vol. 17. P. 113.
3. Gupta A. K., Maria A., Goyal D., Verma A. Intractable Diarrhoea Caused by Cytomegalovirus Enterocolitis in an Immunocompetent Term Neonate // *Journal of Tropical Pediatrics*. 2013. Vol. 59 (6). P. 509–511.
4. Chan K. S., Yang C. C., Chen C. M., Yang H. H., Lee C. C., Chuang Y. C., Yu W. L. Cytomegalovirus Colitis in Intensive Care Unit Patients: Difficulties in Clinical Diagnosis // *Journal of Critical Care*. 2014. Vol. 29. P. 474–474.

5. Jain M., Duggal S., Chugh T. D. Cytomegalovirus infection in non-immunosuppressed critically ill patients // *J Infect Dev. Ctries.* 2011. Vol. 5. P. 571–579.
6. Sari I., Birlik M., Gonen C., Akar S., Gurel D., Onen F. et al. Cytomegalovirus Colitis in a Patient with Behcet's Disease Receiving Tumor Necrosis Factor Alpha Inhibitory Treatment // *World J Gastroenterol.* 2008. Vol. 14. P. 2912–2914.
7. Michalopoulos N., Triantafillopoulou K., Beretouli E., Laskou S., Papavramidis T. S., Pliakos I., Hytioglou P., Papavramidis S. T. Small Bowel Perforation due to CMV Enteritis Infection in an HIV-positive Patient // *BMC Research Notes.* 2013. Vol. 6. P. 45.
8. Vallet H., Houitte R., Azria A., Mariette X. Cytomegalovirus Colitis and Hypo-IgG after Rituximab Therapy for Rheumatoid Arthritis // *J Rheumatol.* 2011. Vol. 38. P. 965–966.
9. Sun Y. Q., Xu L. P., Han T. T., Zhang X. H., Wang Y., Han W. et al. Detection of Human Cytomegalovirus (CMV) DNA in Feces has Limited Value in Predicting CMV Enteritis in Patients with Intestinal Graft-Versus-Host Disease after Allogeneic Stem Cell Transplantation // *Transplant Infectious Disease.* 2015. Vol. 17. P. 655–661.
10. Lee L. Y., Ison M. G. Diarrhea Caused by Viruses in Transplant Recipients // *Transplant Infectious Disease.* 2014. Vol. 16. P. 347–358.
11. Momin N., Telisinghe P. U., Chong V. H. Cytomegalovirus Colitis in Immunocompetent Patients // *Singapore Med J.* 2011. Vol. 52. P. 170–172.
12. Seo T. H., Kim J. H., Ko S. Y. et al. Cytomegalovirus Colitis in Immunocompetent Patients: a Clinical and Endoscopic Study // *Hepatogastroenterology.* 2012. Vol. 59. P. 2137–2141.
13. Chen Y. M., Hung Y. P., Huang C. F. et al. Cytomegalovirus Disease in Nonimmunocompromised, Human Immunodeficiency Virus Negative Adults with Chronic Kidney Disease // *J Microbiol Immunol Infect.* 2014. Vol. 47. P. 345–349.
14. Agaimy A., Mudter J., Markl B. et al. Cytomegalovirus Infection Presenting as Isolated Inflammatory Polyps of the Gastrointestinal Tract // *Pathology.* 2011. Vol. 43. P. 440–446.
15. Dellinger R. P., Levy M. M., Rhodes A. et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Severe Sepsis and Septic Shock // *Crit Care Med.* 2013. Vol. 41. P. 580–637.
16. Durand C. M., Marr K. A., Arnold C. A. et al. Detection of Cytomegalovirus DNA in Plasma as an Adjunct Diagnostic for Gastrointestinal Tract Disease in Kidney and Liver Transplant Recipients // *Clin Infect Dis.* 2013. Vol. 57 (11). P. 1550–1559.
17. Lemonovich T. L., Watkins R. R. Update on Cytomegalovirus Infections of the Gastrointestinal System in Solid Organ Transplant Recipients // *Curr Infect Dis. Rep.* 2012. Vol. 14 (1). P. 33–40.
18. Ganzenmueller T., Kluba J., Becker J. U., Bachmann O., Heim A. Detection of Cytomegalovirus (CMV) by Real-Time PCR in Fecal Samples for the Non-Invasive Diagnosis of CMV Intestinal Disease // *J Clin Virol.* 2014. Vol. 61 (4). P. 517–522.
19. Razonable R. R. Management Strategies for Cytomegalovirus Infection and Disease in Solid Organ Transplant Recipients // *Infect Dis Clin North Am.* 2013. Vol. 27 (2). P. 317–342.
20. Kowalsky S., Arnon R., Posada R. Prevention of Cytomegalovirus Following Solid Organ Transplantation: a Literature Review // *Pediatr Transplant.* 2013. Vol. 17 (6). P. 499–509.
21. Kotton C. N., Kumar D., Caliendo A. M. et al. Transplantation Society International CMV Consensus Group. Updated International Consensus Guidelines on the Management of Cytomegalovirus in Solid-Organ Transplantation // *Transplantation.* 2013. Vol. 96 (4). P. 333–360.
22. Ensaroğlu F., Harmancı Ö., Öcal S., Korkmaz M., Moray G., Özdemir H., Çolak T., Selçuk H., Haberal M. Significance of Colonoscopic Findings in Patients After Kidney Graft // *Experimental and Clinical Transplantation.* 2015. № 3. P. 55–57.
23. Liu A., Meyer E., Johnston L., Brown J., Gerson L. B. Prevalence of Graft Versus Host Disease and Cytomegalovirus Infection in Patients Post-Haematopoietic Cell Transplantation Presenting with Gastrointestinal Symptoms // *Aliment Pharmacol Ther.* 2013. Vol. 38. P. 955–966.
24. Martin-Pena A., Aguilar-Guisado M., Espigado I., Parody R., Miguel Cisneros J. Prospective Study of Infectious Complications in Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipients // *Clin Transplant.* 2011. Vol. 25. P. 468–474.
25. Sharma S. K., Kumar S., Agrawal N. et al. Cytomegalovirus Reactivation Following Hematopoietic Stem Cell Transplantation // *J Infect Dev Ctries.* 2013. Vol. 7 (12). P. 1003–1007.
26. Ariza-Heredia E. J., Nesher L., Chemaly R. F. Cytomegalovirus Diseases after Hematopoietic Stem Cell Transplantation: a Minireview // *Cancer Lett.* 2014. Vol. 342 (1). P. 1–8.
27. Boeckh M., Murphy W. J., Peggs K. S. Recent Advances in Cytomegalovirus: An Update on Pharmacologic and Cellular Therapies // *Biol Blood Marrow Transplant.* 2015. Vol. 21 (1). P. 24–29.
28. Bhutani D., Dyson G., Manasa R., et al. Incidence, Risk Factors, and Outcome of Cytomegalovirus Viremia and Gastroenteritis in Patients with Gastrointestinal Graft-Versus-Host Disease // *Biol Blood Marrow Transplant.* 2015. Vol. 21 (1). P. 159–164.
29. Pala C., Kaynar L., Buyukoglan R., et al. Diarrhea in Peripheral Stem Cell Transplant Recipients: a Developing Country's Experience // *J Infect Dev Ctries.* 2014. Vol. 8 (5). P. 635–641.
30. Montfrans J. van, Schulz L., Versluys B. et al. Viral PCR Positivity in Stool Before Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation is Strongly Associated with Acute Intestinal Graft-Versus-Host Disease // *Biol Blood Marrow Transplant.* 2015. Vol. 21 (4). P. 772–774.
31. Saito M., Ishino A., Ito T., Sakuma T., Matsuzaki M., Katagata N., Watanabe F., Takenoshita S., Nomizu T. Hemorrhagic Cytomegalovirus Colitis in a Postoperative Colon Cancer Patient // *Case Rep Oncol.* 2013. Vol. 6. P. 109–113.
32. Ko J. H., Peck K. R., Lee W. J., Huh K., Yoo J. R., Kim K., Cho S. Y., Ha Y. E., Kang C. I., Chung D. R., Jung C. W., Kim Y. H., Lee N. Y., Kim K. M., Song J. H. Risk Factors for Cytomegalovirus Gastrointestinal Diseases in Adult Patients with Cancer // *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2014. Vol. 33. P. 1847–1853.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Рюмин Александр Михайлович – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры инфекционных болезней, Приволжский исследовательский медицинский университет, г. Нижний Новгород; e-mail: selearion@mail.ru

Соболевская Оксана Львовна – доктор медицинских наук, профессор кафедры инфекционных болезней, Приволжский исследовательский медицинский университет, г. Нижний Новгород.

Волский Николай Евгеньевич – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры инфекционных болезней, Приволжский исследовательский медицинский университет, г. Нижний Новгород.

ABOUT THE AUTHORS

Aleksandr M. Ryumin – PhD (Medicine), Assistant Professor, Infectious Diseases Department, Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod; e-mail: selearion@mail.ru.

Oksana L. Sobolevskaya – Doctor of Science (Medicine), Professor, Infectious Diseases Department, Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod.

Nikolai E. Volskii – PhD (Medicine), Assistant Professor, Infectious Diseases Department, Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod.