

*Jerzy Janeczko*

ZMIANY BIOCHEMICZNE WYKŁADNIKÓW USZKODZENIA WĄTROBY  
W ZESPOLE MONONUKLEOZOPODOBNYM WYWOŁANYM  
PRZEZ WIRUS CYTOMEGALII

Klinika Chorób Zakaźnych dla Dorosłych  
Instytutu Chorób Zakaźnych i Pasożytniczych AM w Warszawie  
Kierownik Kliniki: prof. dr hab. med. *Jerzy Janeczko*

*Omówiono dynamikę zmian biochemicznych wykładników uszkodzenia wątroby w zespole mononukleozopodobnym wywołanym przez wirus cytomegalii.*

WSTĘP

Wirus cytomegalii (CMV) należy do chorobotwórczych dla człowieka DNA wirusów rodziny Herpesviridae, podrodziny Betaherpesvirinae. Wywołuje zakażenia wrodzone i nabyte, pierwotne i wtórne (reinfekcja lub reaktywacja), naturalne i jatrogenne. Rezerwuarem i źródłem zakażenia jest wyłącznie człowiek. Zakażenie szerzy się zwykle drogą parenteralną, płciową lub przez intymne, agresywne pocałunki. Wirusy wykrywa się we krwi, w moczu, kale, ślinie, wydzielinie dróg rodnych, płynie mózgowo-rdzeniowym, mleku kobiecym, nasieniu, łzach itp. (3, 16, 24).

Zakażenia nabyte z reguły przebiegają bezobjawowo lub skąpoobjawowo, ale niekiedy, najczęściej u osób z obniżoną odpornością, wywołują określone objawy kliniczne i przebieg choroby nie zawsze jest łagodny (2, 8). Najczęściej jest to zapalenie siatkówki i zespół mononukleozopodobny (zmp.), rzadziej śródmiąższowe zapalenie płuc i zapalenie wątroby, jeszcze rzadziej zapalenie mózgu itp. (4, 5, 11, 13, 19, 22). Zakażenia CMV wykrywa się bardzo często u osób po przeszczepach różnych narządów, najczęściej nerek i po wielokrotnych przetoczeniach krwi oraz rzadko w wielu innych chorobach takich jak: zapalenie błony śluzowej przełyku i żołądka, wrzodziejące zapalenie jelita grubego, zapalenie nerek, trzustki, mięśnia sercowego, choroba wieńcowa, niedokrwistość hemolityczna, małopłytkowość, zapalenie śród-błonek naczyń, zespół Guillaina-Barre'ego itp. (1, 5, 12, 14, 15, 18, 19, 20).

CMV zaliczany jest do grupy wirusów względnie hepatotropowych i dlatego celem pracy była ocena dynamiki zmian biochemicznych wykładników uszkodzenia wątroby w zmp.

MATERIAŁ I METODY

Badania wykonano u 30 chorych z zmp. (12 mężczyzn i 18 kobiet) w wieku od 15 do 44 lat. Rozpoznanie choroby ustalono na podstawie objawów klinicznych (nieregularna gorączka, pobolewania w prawym podżebrzu, bóle głowy, mięśni, stawów,

uogólnione lub regionalne powiększenie węzłów chłonnych, wątroby, rzadziej śledziony), zmian hematologicznych (liczba leukocytów od 12 do  $18 \times 10^9/l$ , a w rozmazie odsetek limfocytów od 42% do 72%, w tym odsetek limfocytów atypowych od 11% do 42%) i dodatnich wyników badań serologicznych. Swoiste przeciwciała u 22 chorych oznaczono metodą immunoenzymatyczną ELISA (miano przeciwciał w klasie IgG wahało się od 1:80 do 1:320 iu/ml, a wartość indeksu przeciwciał klasy IgM od 1,8 do 12,5) i u 8 chorych metodą fluorescencyjno-immunoenzymatyczną (ELFA) w klasie IgM i IgG za pomocą komercyjnych zestawów Vidas CMV IgM i Vidas CMV IgG firmy bioMerieux (Lyon, Francja) (wartość fluorescencji świadcząca o obecności przeciwciał anty CMV IgM była co najmniej cztero-krotnie wyższa od wartości cut – off (0,9), a u niektórych chorych przekraczała ją dwudziestokrotnie). U wszystkich chorych wykluczono zakażenia wirusami zapalenia wątroby typu A, B i C oraz wirusem Epsteina-Barr (wyniki badań serologicznych były ujemne).

W badanej grupie przez 2 miesiące jeden raz w tygodniu oznaczano w surowicy stężenie bilirubiny (norma do 21  $\mu\text{mol/l}$ ), aktywność aminotransferazy asparaginianowej – AspAT (norma do 40 j.), alaninowej – AlAT (norma do 40 j.), fosfatazy alkalicznej – FA (norma do 117 j.), beta-glukuronidazy – B-GR (norma do 250 j.) i gamma-glutamylotranspeptydazy – GGTP (norma do 40 j.).

#### WYNIKI

Stężenie bilirubiny w surowicy, aktywność AspAT, AlAT, FA, B-GR i GGTP przedstawiono w tabelach I–VI.

Bardzo nieznaczny wzrost stężenia bilirubiny w surowicy stwierdzono u 6,5% chorych w 2 tygodniu choroby i tylko u jednego chorego wartość 85  $\mu\text{mol/l}$ . Niższe wartości i u mniejszego odsetka chorych wykrywano w 3, 4 i 1 tygodniu choroby. W 5 tygodniu zmp. u wszystkich badanych stężenie bilirubiny było prawidłowe.

Najwyższą aktywność AspAT w surowicy i u największego odsetka chorych (70%) stwierdzono w 2 tygodniu choroby. Najczęściej był to wzrost 3–5-krotny, niekiedy tylko 12-krotny (najwyższa wartość 484 j.). Niższe wartości i u mniejszego

Tabela I. Stężenie bilirubiny

Table I. Bilirubin concentration

Okres choroby (tydzień)	n	Stężenie bilirubiny w surowicy ( $\mu\text{mol/l}$ )					
		$\leq 21$		22–63		$> 63$	
		n	%	n	%	n	%
1	30	29	96,7	1	3,3	0	0
2	30	28	93,3	1	3,3	1	3,3
3	28	27	96,4	1	4,6	0	0
4	25	24	96,0	1	4,0	0	0
5	25	25	100	0	0	0	0
6	23	23	100	0	0	0	0
7	22	22	100	0	0	0	0
8	21	21	100	0	0	0	0

Tabela II. Aktywność aminotransferazy asparaginianowej

Table II. Activity of aspartate aminotransferase

Okres choroby (tydzień)	n	Aktywność AspAT w surowicy (j.)							
		≤40		41-160		161-320		> 320	
		n	%	n	%	n	%	n	%
1	30	15	50,0	9	30,0	4	13,3	2	6,7
2	30	9	30,0	14	46,7	4	13,3	3	10,0
3	28	16	57,1	8	28,6	3	10,7	1	3,6
4	25	18	72,0	4	16,0	2	8,0	1	4,0
5	25	22	88,0	2	8,0	1	4,0	0	0
6	23	22	95,7	1	4,3	0	0	0	0
7	22	22	100	0	0	0	0	0	0
8	21	21	100	0	0	0	0	0	0

Tabela III. Aktywność aminotransferazy alaninowej

Table III. Activity of alanine aminotransferase

Okres choroby (tydzień)	n	Aktywność AIAT w surowicy (j.)							
		>40		41-160		161-320		320	
		n	%	n	%	n	%	n	%
1	30	11	36,7	11	36,7	5	16,7	3	10,0
2	30	8	26,7	11	36,7	6	20,0	5	16,7
3	28	14	50,0	9	32,1	3	10,7	2	7,1
4	25	18	72,0	4	16,0	2	8,0	0	0
5	25	23	92,0	2	8,0	1	4,0	0	0
6	23	22	95,7	1	4,3	0	0	0	0
7	22	22	100	0	0	0	0	0	0
8	21	21	100	0	0	0	0	0	0

Tabela IV. Aktywność fosfatazy alkalicznej

Table IV. Activity of alkaline phosphatase

Okres choroby (tydzień)	n	Aktywność FA w surowicy (j.)					
		≤117		118-235		> 235	
		n	%	n	%	n	%
1	30	24	86,7	4	13,3	0	0
2	30	23	76,7	6	20,0	1	3,3
3	28	21	75,0	4	14,3	3	10,7
4	25	23	92,0	1	4,0	1	4,0
5	25	24	96,0	1	4,0	0	0
6	23	22	95,6	1	4,4	0	0
7	22	22	100	0	0	0	0
8	21	21	100	0	0	0	0

Tabela V. Aktywność beta-glukuronidazy

Table V. Activity of beta-glucuronidase

Okres choroby (tydzień)	n	Aktywność $\beta$ -GR w surowicy (j.)					
		$\leq 250$		251-500		$> 500$	
		n	%	n	%	n	%
1	30	26	86,7	4	13,3	0	0
2	30	25	83,3	4	13,3	1	3,3
3	28	25	89,3	3	10,7	0	0
4	25	23	92,0	2	8,0	0	0
5	25	24	96,0	1	4,0	0	0
6	23	22	95,7	1	4,3	0	0
7	22	22	100	0	0	0	0
8	21	21	100	0	0	0	0

Tabela VI. Aktywność gamma-glutamylotranspeptydazy

Table VI. Activity of gamma-glutamyltranspeptidase

Okres choroby (tydzień)	n	Aktywność GGTP w surowicy (j.)					
		$\leq 40$		41-120		$> 120$	
		n	%	n	%	n	%
1	15	12	80,0	2	13,3	1	6,7
2	15	8	53,3	4	26,7	3	20,0
3	15	7	46,7	4	26,7	4	26,7
4	13	8	61,5	3	23,1	2	15,4
5	13	9	69,2	3	23,1	1	7,7
6	12	9	75,0	2	16,7	1	8,3
7	11	10	90,9	1	9,1	0	0
8	10	10	100	0	0	0	0

odsetka chorych wykrywano w 1 i 3 tygodniu choroby. W 7 tygodniu zmp. u wszystkich badanych aktywność AspAT była prawidłowa.

Najwyższą aktywność ALAT w surowicy i u największego odsetka chorych (73,5%) stwierdzono w 2 tygodniu choroby. Najczęściej był to wzrost 3-7-krotny, niekiedy tylko 16-krotny (najwyższa wartość 652 j.). Niższe wartości i u mniejszego odsetka chorych wykrywano w 1 i 3 tygodniu choroby. W 7 tygodniu zmp. u wszystkich badanych aktywność ALAT była prawidłowa.

Najwyższą aktywność FA w surowicy i u największego odsetka chorych (25%) stwierdzono w 3 tygodniu choroby. Najczęściej był to wzrost 1,5-krotny i niekiedy tylko 2 1/2-krotny (najwyższa wartość 294 j.). Nieznacznie niższe wartości wykrywano w 2 tygodniu choroby oraz wyraźnie niższe i u mniejszego odsetka chorych w 1 i 4 tygodniu choroby. W 7 tygodniu zmp. u wszystkich badanych aktywność FA była prawidłowa.

Najwyższą aktywność B-GR w surowicy i u największego odsetka chorych (16,5%) stwierdzono w 2 tygodniu choroby. Najczęściej był to nieznaczny wzrost i tylko u jednego chorego 2-krotnie przewyższał wartość prawidłową. Niższe wartości

i u nieznacznie mniejszego odsetka chorych wykrywano w 1 i 3 tygodniu choroby. W 7 tygodniu zmp. u wszystkich badanych aktywność B-GR była prawidłowa.

Najwyższa aktywność GGTP w surowicy i u największego odsetka chorych (53,4%) stwierdzono w 3 tygodniu choroby. Najczęściej był to wzrost 2,5–3-krotny, niekiedy tylko 4-krotny (najwyższa wartość 166 j.). Nieznacznie tylko niższe wartości i u niewiele mniejszego odsetka chorych wykrywano w 2, 4 i 5 tygodniu choroby. W 8 tygodniu zmp. u wszystkich badanych aktywność GGTP była prawidłowa.

### OMÓWIENIE WYNIKÓW

Cytomegalowirusy są bardzo rozpowszechnione w przyrodzie i dlatego w badanych populacjach swoiste przeciwciała wykrywa się w 40–100%, częściej u mieszkańców Azji i Afryki, rzadziej Europy, Australii i niektórych stanów USA np. u 40% mieszkańców Lyonu, 45% Albany, 54% Melbourne, 79% Houston, 81% Buenos Aires, 94% Hong Kongu, 100% Manili i Entebbe (Uganda) (6). Podkreśla się istnienie korelacji pomiędzy częstością występowania przeciwciał i warunkami społeczno-ekonomicznymi (im gorsze warunki, tym częściej się je wykrywa), strefą klimatyczną, aktywnością seksualną itp. (6, 7, 10). Przeciwciała wykrywa się różnymi metodami, najczęściej immunoenzymatyczną ELISA, immunofluorescencji pośredniej, OWD, pośredniej hemaglutynacji, neutralizacji itp.

W Polsce nie prowadzono dotychczas kompleksowych badań seroepidemiologicznych. W badaniach przesiewowych dawców krwi przeciwciała anty CMV wykrywano u 80–90% osób (23). W latach 1995–1999 wśród 20 025 pierwszorazowych wojskowych krwiodawców w wieku 19–22 lat wykryto przeciwciała anty-CMV IgG u ok. 60%, odsetek ten wzrastał z wiekiem i u osób 60-letnich wynosił ok. 80%, a odsetek przeciwciał anty-CMV IgM wahał się od 0,13% do 0,41% (dane uzyskane od M. Kłosa\*). Inni spośród 241 krwiodawców i 70 zdrowych ciężarnych kobiet w wieku 18–42 lat z Poznania wykryli przeciwciała anty-CMV total u ok. 75% osób, i anty-CMV IgM u 0,7%, a spośród 119 kobiet w wieku 17–54 lat trudniących się nierządem anty-CMV total u ok. 96% i anty-CMV IgM u żadnej osoby (10). Jeszcze inni spośród 1644 zdrowych dziewcząt i kobiet z całego kraju wykryli przeciwciała anty-CMV total także u ok. 75% badanych; odsetek ten wzrastał z wiekiem i w grupie wiekowej 15–19 lat wynosił ponad 71%, 30–34 lat ponad 91%, a powyżej 40 roku życia ok. 97% (7).

W piśmiennictwie coraz więcej jest doniesień omawiających różne aspekty zakażeń CMV, ale bardzo mało jest publikacji poświęconych zespołowi mononukleozopodobnemu wywołanemu przez te wirusy (2, 8, 9, 11, 13), chociaż w Polsce zespół ten wykrywa się u ok. 5% chorych z typowymi objawami klinicznymi i hematologicznymi dla mononukleozy zakaźnej (8). Nie ma natomiast doniesień omawiających kompleksowe, systematyczne badania biochemicznych wskaźników uszkodzenia wątroby.

W badaniach własnych u 70% chorych z zmp. stwierdzono wzrost aktywności AspAT i AlAT, najczęściej 3–7-krotny, niekiedy jednak 12–16-krotny, u prawie 55% wzrost aktywności GGTP, najczęściej 2,5–3-krotny, u 25% wzrost aktywności FA,

\* Za udostępnienie danych, składam serdeczne podziękowania P. Prof. Mirosławowi Kłosowi kierownikowi Zakładu Transfuzjologii i Transplantologii CSK WAM w Warszawie

najczęściej 1,5-krotny, u 16% bardzo nieznaczny wzrost aktywności B-GR i u 6% bardzo nieznaczny wzrost stężenia bilirubiny. Najwyższą aktywność AspAT, AlAT, B-GR i stężenia bilirubiny stwierdzono w 2 tygodniu choroby, a najwyższą aktywność FA i GGTP w 3 tygodniu. U wszystkich chorych najwcześniej następowała normalizacja stężenia bilirubiny (5 tydzień choroby), później aktywność AspAT, AlAT, B-GR i FA (7 tydzień choroby), a najpóźniej aktywność GGTP (8 tydzień choroby).

Z nielicznych badań prowadzonych w innych ośrodkach i w różnych okresach choroby, ale określających niektóre tylko próby wątrobowe wynika, że najczęściej największy wzrost stężenia bilirubiny i aktywności AspAT i AlAT stwierdzano także najczęściej w pierwszych 2 tygodniach choroby, najwyższą aktywność GGTP i FA w 3 tygodniu oraz normalizację w 4-6 tygodniu choroby (2, 13, 14, 22).

W badaniach własnych u 50% chorych obserwowano cholestazę wewnątrzwątrobową, najbardziej nasiloną w 2-4 tygodniu choroby, co zgodne jest z doniesieniami innych autorów (4, 13, 23), chociaż niektórzy jej nie stwierdzali (1).

Śledzenie dynamiki zmian biochemicznych wykładników uszkodzenia wątroby w przebiegu zmp. wykazało, że zmiany w wątrobie były niewielkie i przemijające, że najczęściej ustępowały wraz z objawami klinicznymi (4-6 tydzień choroby) i nie pozostawiały trwałych następstw. Były one spowodowane efektem cytopatogennym CMV. Przemawiają za tym wykrywane w hepatocytach komórki olbrzymie o średnicy 8-10 mm, z wtrętami wewnątrzjądrowymi i cytoplazmatycznymi tzw. „sowie oczka”, charakterystyczne dla zakażeń CMV (1, 8). Wtręty jądrowe są konglomeratem kapsydów CMV, a wtręty cytoplazmatyczne są skupiskiem osłonek wirionów. Etiologię cytomegalowirusową zmian w wątrobie potwierdzają dodatnie wyniki badań serologicznych.

U niektórych chorych z zmp. aktywność AspAT i AlAT wahała się w granicach 400-600 j i stwierdzano u nich nieznacznie podwyższone stężenie bilirubiny. Przypadki te wymagają różnicowania z nietypowo przebiegającym wirusowym zapaleniem wątroby typu C, A i B i wykluczenia zakażenia wirusami zapalenia wątroby typu A, B i C.

Zakażenia cytomegalowirusami u ok. 98% przebiegają bezobjawowo i tylko u ok. 2% zakażonych występują różnie nasilone objawy kliniczne. Dotychczas nie wyjaśniono dlaczego u jednych osób po zakażeniu CMV rozwija się zapalenie siatkówki, u innych zespół mononukleozopodobny, jeszcze u innych zapalenie wątroby, śródmiąższowe zapalenie płuc itp. Nie wiadomo też czy zmiany te spowodowane są pierwotnym zakażeniem, reaktywacją utajonego zakażenia, czy też reinfekcją, co wydaje się być najmniej prawdopodobne. Być może, poszczególne serotypy CMV wywołują ściśle określone zmiany chorobowe np. zapalenie siatkówki, zmp., zapalenie wątroby itp. Nie można też wykluczyć, że zmiany chorobowe mogą być wywołane reaktywacją utajonego pierwotnego zakażenia CMV, gdyż wiadomo, że wirusy te, po pierwotnym, zwykle bezobjawowym zakażeniu, mogą przez wiele lat przetrwać w formie latentnej, niereplikującej się i w okresie obniżonej odporności immunologicznej, głównie komórkowej, może dojść do ich reaktywacji i pojawienia się różnych objawów chorobowych, w zależności od narządu, w którym doszło do reaktywacji (wątroba, płuca itp.).

Wprowadzenie nowych technik badawczych np. polimerazowej reakcji łańcuchowej (PCR), która pozwala na ujawnienie sekwencji DNA CMV (17, 21) oraz analiza DNA CMV być może pozwolą na ustalenie typu serologicznego wirusa, wywołującego ściśle określone objawy chorobowe i rozstrzygnięcia, czy jest to pierwotne zakażenie, reaktywacja, czy też reinfekcja.

## WNIOSKI

1. U chorych z zespołem mononukleozopodobnym najczęściej stwierdza się nieznaczny wzrost aktywności AspAT i AlAT, rzadziej GGTP, jeszcze rzadziej B-GR i FA oraz najrzadziej stężenia bilirubiny.
2. Najwyższe wartości aktywności AspAT, AlAT, B-GR i stężenia bilirubiny występują w 2, a GGTP i FA w 3 tygodniu choroby.
3. U połowy chorych z zmp. występuje cholestaza wewnątrzwątrobowa, najbardziej nasilona w 2-4 tygodniu choroby.
4. Najwcześniej ulega normalizacji stężenie bilirubiny, nieznacznie później aktywność AspAT, AlAT, B-GR i FA, a najpóźniej GGTP.
5. W zespole mononukleozopodobnym wywołanym przez wirus cytomegalii występuje niewielkiego stopnia uszkodzenie wątroby, które jest krótkotrwałe, przemijające, ustępuje wraz z objawami klinicznymi choroby i nie pozostawia trwałych następstw.
6. Niektóre przypadki zmp. przebiegające ze znacznie podwyższoną aktywnością AspAT i AlAT oraz z nieznacznie podwyższonym stężeniem bilirubiny wymagają różnicowania z wirusowym zapaleniem wątroby typu C, A i B.

*J. Janeczko*

## CHANGES OF BIOCHEMICAL MARKERS OF HEPATIC DAMAGE IN THE COURSE OF MONONUCLEOSIS-LIKE SYNDROME CAUSED BY CYTOMEGALOVIRUS

## SUMMARY

In 30 patients with mononucleosis-like syndrome (MLS) caused by cytomegalovirus (CMV), diagnosed on the basis of clinical symptoms, haematological & serological changes (after excluding Epstein-Barr virus, HAV, HBV and HCV infections), the following measurements were done weekly during consecutive two months: bilirubin concentration, aspartate & alanine aminotransferases (AST & ALT), alkaline phosphatase (ALP), beta-glucuronidase (B-GR), and gamma-glutamyltranspeptidase (GGTP) activity.

Increase in bilirubin concentration was found in 6% of patients, increase of AST and ALT activity-in 70%, GGTP-in 50%, ALP-in 25%, and of B-GR-in 16% of the subjects. The highest bilirubin concentration, and high levels of AST, ALT, and B-GR were noted in the 2nd week of infection, whereas the peak activity of ALP and GGTP was found in the 3rd week of the disease.

In all patients normalization of bilirubin concentration was earliest (5th week of infection); followed by decrease of AST, ALT, B-GR, and ALP activity (7th week), and subsequently – that of GGTP (8th week of the disease).

The results of the investigations have shown that in the course of MLS the changes of hepatic activity are limited and transient; they return to normal synchronously with the withdrawal of clinical symptoms (4th-6th week of the disease), without permanent measurable consequences.

In patients with MLS and increase AST & ALT activity (400-600 iu) as well as slight increased of bilirubin concentrations hepatitis C, A and B should be excluded.

It has not been established so far whether the changes of hepatic function during MLS are the consequence of direct infection by CMV, reactivation of the primary occult infection (asymptomatic), or re-infection by a different serotype.

## PIŚMIENNICTWO

1. Barankiewicz G, Juszczyk J. Zakażenie wirusem cytomegalii – przegląd zagadnienia. *Hepatol Pol* 1996; 3, 239-44

2. Bentata-Pessayre M, Krivitzky A, Sterin D i wsp. L'infection a cytomegalovirus chez les adultes sains. Etude clinique, anatomopatologique, hepatique et virologique des six observations. *Rev Med Int* 1981; 3, 265-71
3. Falagas ME, Snyderman DR, Rythazer R i wsp. Primary cytomegalovirus infection in liver transplant recipients: comparison of infections transmitted via donor organs and via transfusions. *Clin Infect Dis* 1996; 23, 292-7
4. Flisiak R, Drapało-Wiercińska A, Grzeszczuk A i wsp.: Zapalenie wątroby wywołane wirusem cytomegalii. *Hepatol Pol* 1998; 5, 117-20
5. Golden MP, Hammer SM, Wanke CA i wsp. Cytomegalovirus vasculitis. Case reports and review of the literature. *Medicine* 1994; 73, 246-55
6. Ho M. Epidemiology of cytomegalovirus infections. *Rev Inf Dis* 1990; 12, suppl. 7, 701-10
7. Imbs D, Rudnicka H. Seroepidemiologiczne badania w kierunku cytomegalii (CMV) i herpes simplex (HSV) wśród dziewcząt i kobiet w Polsce. *Przegl Epidemiol* 1987; 41, 286-94
8. Janeczko J. Zespół mononukleozo-podobny wywołany wirusami cytomegalii. *Przegl Epidemiol* 1991; 45, 257-61
9. Janeczko J. Zmiany w wątrobie u chorych z zespołem mononukleozopodobnym wywołanym przez wirusy cytomegalii. *Materiały Naukowe XIII Zjazdu PTE i LChZ, Poznań, 1994*, 482-4
10. Karaś Z, Blok R, Zabel J i wsp. Seroepidemiologiczne badania w kierunku cytomegalii i różyczki u kobiet ciężarnych i trudniących się nierządem. *Przegl Epidemiol* 1992; 46, 303-307
11. Klemola E, Käärisinen J. Cytomegalovirus as a possible cause of a disease resembling infections mononucleosis. *Brit Med J* 1965; 2, 1099-102
12. Kudlicka A.: Zakażenie wirusem cytomegalii ludzkiej. *Przegl Lek* 1986; 43, 472-475
13. Laskus T, Lupa E, Cianciara J i wsp. Zapalenie wątroby wywołane zakażeniem wirusami cytomegalii. *Pol Arch Med Wewn* 1991; 85, 70-7
14. Lebensztejn DM, Kaczmariski M, Sienkiewicz D i wsp. Obraz kliniczny zakażeń wirusem cytomegalii u dzieci. *Ped Pol* 1999 74; 171-5
15. Mutimer D: CMV infection of transplant recipients. *J Hepatol* 1996; 25, 259-69
16. Nenycz-Grabiec Z. Zakażenia wirusem cytomegalii (CMV) w „Postępy w epidemiologii, zapobieganiu i leczeniu chorób zakaźnych” pod red. R. Brzozowskiego i J. Januszkiewicza, Warszawa, 1988, 64-74
17. Patel R, Smith TF, Espy M i wsp. A prospective comparison of molecular diagnostic techniques for the early detection transplant recipients. *J Infect Dis* 1995; 171, 1010-14
18. Rao KV, Hafner GP, Cray GS i wsp. De novo immunotactoid glomerulopathy of the renal allograft: possible association with cytomegalovirus infection. *Am J Kidney Dis* 1994; 24, 97-103
19. Roberts TC, Brennan D, Buller R i wsp. Quantitive polymerase chain reaction to predict occurrence of symptomatic cytomegalovirus infection and assess response to ganciclovir therapy in renal transplant recipients. *J Inf Dis* 1998; 178, 626-35
20. Rothenbacher D, Hoffmeister A, Bode G i wsp. Cytomegalovirus infection and coronary heart disease: Results of a German Case-Control Study. *J Inf Dis* 1999; 179, 690-696
21. Smith KL, Kulski JU, Cobain T i wsp. Detection of cytomegalovirus in blood donors by the polymerase chain reaction. *Transfusion* 1993; 33, 497-503
22. Świątkowska E, Jankowska I, Socha P i wsp. Zakażenie wirusem cytomegalii u niemowląt z cholestazą – diagnostyka i leczenie gancyklowirem. *Ped Pol* 1999; 74, 27-36
23. Woźniakowska-Gęsicka T, Wróblewska W, Syncerek D i wsp. Hepatitis cytomegalica u dzieci – opis własnych przypadków. *Hepatol Pol* 1998; 5, 55-9
24. Zawilińska B. Zakażenie wirusem cytomegalii u osób dorosłych i noworodków. Diagnostyka, leczenie i postępowanie praktyczne. *Pol Tyg Lek* 1992; 47, 776-80

Adres autora:

Jerzy Janeczko

Klinika Chorób Zakaźnych dla Dorosłych

Instytutu Chorób Zakaźnych i Pasożytniczych AM

ul. Wolska 37, 01-201 Warszawa