

ЦИТОМЕГАЛОВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ ПРИ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ КИШЕЧНИКА (обзор литературы)

Халиф И.Л.¹, Александров Т.Л.¹, Кистенева Л.Б.²

¹ ФГБУ «ГНЦК им. А.Н.Рыжих» Минздрава России, г. Москва, Россия
(директор – чл. корр. РАН, профессор, д.м.н. Ю.А.Шелыгин)

² НИИ вирусологии имени Д.И.Ивановского ФГБУ НИЦЭМ им. Н.Ф.Гамалеи МЗ РФ, г. Москва, Россия
(директор – академик РАН А.Л.Гинцбург)

Клинически выраженная цитомегаловирусная инфекция (ЦМВИ) является серьезной проблемой у лиц с иммуносупрессией, в частности у пациентов воспалительными заболеваниями кишечника (ВЗК), длительно находящихся на терапии кортикостероидами и другими препаратами, подавляющими иммунитет. Клиническая активность ЦМВ-ассоциированного ВЗК, длительность и степень заболевания, а также использование стероидов и анти-TNF- α -агентов были идентифицированы как факторы риска. В диагностике ЦМВИ важно не просто выявить наличие вируса в организме пациента, но и установить его этиологическую роль в развитии данного заболевания. Наиболее значимыми здесь являются вирусологические и серологические методы. В настоящее время рекомендуется проведение скрининга на ЦМВИ у всех пациентов с ВЗК при гормональной резистентности, потере эффекта от проводимой поддерживающей терапии и при тяжелых атаках заболевания. Вероятно, присоединение активной ЦМВИ к ВЗК может являться одной из причин гормональной резистентности и резистентности к терапии иммуносупрессорами и биологическими препаратами, однако этот вопрос требует дальнейших исследований.

[Ключевые слова: цитомегаловирусная инфекция, воспалительные заболевания кишечника, ЦМВИ, ВЗК, язвенный колит, болезнь Крона]

CYTOMEGALOVIRUS INFECTION IN INFLAMMATORY BOWEL DISEASES (REVIEW)

Khalif I.L.¹, Alexandrov T.L.¹, Kisteneva L.B.²

¹ State Scientific Center of Coloproctology, Moscow, Russia

² Ivanovsky Institute of Virology FSBI «N.F.Gamaleya RCEM», Ministry of Health of Russian Federation, Moscow, Russia

Cytomegalovirus infection (CMVI) with clinical manifestations is a valuable problem in patients with immunosuppression, particularly in patients with inflammatory bowel disease (IBD) treated with steroids and other immunosuppressive drugs. Clinical activity of cytomegalovirus-associated IBD, natural history and stage of IBD, steroids use and anti TNF- α -agents were identified as risk factors. CMVI diagnostics should clarify not only the presence of CMV but its etiological role in clinical features of the disease. The most significant are the virologic and serological methods. All patients with steroid resistance, loss of effect and severe IBD should undergo CMVI screening. It is likely that joining CMVI to IBD is one of the main causes of resistance to steroids, immunosuppressive and biological treatment. requires further studies.

[Key words-cytomegalovirus infection, inflammatory bowel disease, CMV, IBD, ulcerative colitis, Crohn's disease]

Адрес для переписки: Александров Тимофей Леонидович, ФГБУ «ГНЦК им.А.Н.Рыжих» Минздрава России, ул. Саляма Адиля, д. 2, Москва, 123423, тел.: +79175188294, e-mail: alexandrov_tl@mail.ru

Цитомегаловирусная инфекция (ЦМВИ) – антропо-нозное вирусное заболевание, вызываемое цитомегаловирусом (ЦМВ) человека, является в настоящее время одной из важных проблем здравоохранения. ЦМВ характеризуется полигистиотропностью с образованием в тканях и органах цитомегалов – гигантских клеток с внутриядерными включениями, что обуславливает многообразие клинических форм болезни с вовлечением в патологический процесс различных органов и систем организма. Это обстоятельство придает проблеме ЦМВИ междисциплинарный характер [12].

Эпидемиология

Источником инфекции является человек. Первичное инфицирование чаще происходит в детстве, поэтому большинство взрослого населения имеют специфические антитела IgG к ЦМВ.

Показатель инфицированности населения Европы, Азии, Америки, по данным ВОЗ, составляет 40-100%. Доля серопозитивных лиц в РФ составляет 77-90%, при этом региональные различия существенны. Уровень заболеваемости ЦМВИ в РФ – 1,16 на 100000 населения [1].

ЦМВ может содержаться в любой биологической

среде человеческого организма. Наиболее частым путем проникновения вируса является орофарингеальный, входными воротами вируса являются слизистые оболочки. После проникновения через входные ворота возникает кратковременная виремия. Вирус захватывается лимфоцитами и моноцитами и распространяется по органам и тканям. При острой ЦМВИ вирус поражает эпителиальные клетки, в том числе, энтероциты и колоноциты. ЦМВ депонируется и размножается в эндотелиоцитах, которые разрушаются с образованием тромбов в сосудах микроциркуляторного русла.

ЦМВ вызывает клеточный и гуморальный иммунные ответы, и индуцирует латентную инфекцию. ЦМВ угнетает синтез ИНФ-альфа, что снижает активность макрофагов в представлении антигена иммунокомпетентным клеткам и является предрасполагающим фактором к персистенции инфекционного агента. Возможны периоды реактивации инфекции с выделением вируса с секретом из носоглотки и в уrogenитальном тракте [19].

Этиология

ЦМВ человека (*Cytomegalovirus hominis*) относится к семейству *Herpesviridae*, подсемейству *Betaherpesvirinae*, имеет видовое официальное название HHV-5 (*human herpes virus type 5*) и поражает только человека.

ЦМВ отличают медленная репликация, относительно низкая патогенность, пожизненная персистенция в организме человека с периодической реактивацией, способность подавлять клеточный иммунитет вследствие репликации вируса в клетках иммунной системы [12].

ЦМВ термолабилен, инактивируется при температуре 56°C, быстро теряет свою инфекционность при замораживании. В международных каталогах зарегистрировано 3 штамма вируса: AD 169, Davisi Kerr [12]. Вирусная оболочка состоит из белков, в том числе гликопротеинов Н и В, которые участвуют в формировании иммунного ответа [8].

Факторы риска

Клинически выраженная ЦМВИ является серьезной проблемой у лиц с иммуносупрессией, в частности у пациентов, длительно находящихся на терапии кортикостероидами и другими препаратами, подавляющими иммунитет.

С ЦМВИ связан широкий спектр органических поражений, в том числе и органов пищеварительной системы. При посмертных исследованиях таких пациентов обнаруживают обширные язвенно-некротические поражения пищевода, толстой кишки, реже тонкой кишки и желудка. Специфичность поражения определяют гигантские клетки – цитомегалы, лимфо-гисти-

оцитарные инфильтраты, продуктивный васкулит с поражением всех слоев стенки сосудов и исходом в склероз. Подобное поражение сосудов служит основой для тромбообразования, которое ведет к ишемическому поражению органов и тканей, что и является основной патогенеза. Поражение часто носит генерализованный характер [6].

Согласно современной **классификации** приобретенной ЦМВИ [12] существуют:

1. Приобретенная ЦМВ инфекция:
 - i) Острая ЦМВ инфекция:
 - (1) Бессимптомная форма
 - (2) Острый мононуклеозоподобный синдром
 - (3) ЦМВ-болезнь
 - ii) Латентная ЦМВ инфекция
 - iii) Активная ЦМВ инфекция:
 - (1) Бессимптомная форма
 - (2) ЦМВ-ассоциированный синдром
 - iv) ЦМВ-болезнь

Инкубационный период заболевания составляет 4-12 недель. Клиническая картина у пациентов зависит от формы инфекции, путей заражения и состояния иммунной системы [12].

Патогенез и клинические аспекты. Связь с соматическими заболеваниями. ЦМВ-ассоциированные ВЗК.

Инфицирование ЦМВ часто протекает бессимптомно. У 5% пациентов инфекция может протекать в виде мононуклеозоподобного синдрома с высокой лихорадкой, миалгиями, артралгиями, полилимфаденопатией, гепатоспленомегалией. Возможна желтуха и повышение АЛТ, АСТ. При повторном заражении или реактивации ЦМВ на фоне иммуносупрессии начинается активная репликация вируса, возможна манифестация заболевания с тенденцией к генерализации процесса [15].

При остром мононуклеозоподобном синдроме в печени могут возникать гранулемы, исчезающие самостоятельно. ЦМВ-гепатит характеризуется легким течением с редким развитием желтухи. При поражении ЦМВ желчных протоков может возникать клиническая картина, напоминающая первичный склерозирующий холангит. ЦМВ-панкреатит обычно протекает бессимптомно или с изолированной гиперамилаземией [15]. Поражение кроветворной системы характеризуется панцитопенией разной степени выраженности. Лейкопения довольно часто встречается при ЦМВИ [14].

ЦМВИ может быть причиной язвенных дефектов пищеварительного тракта. Типичными признаками ЦМВ-эзофагита является лихорадка, затруднение при глотании, сильная загрудинная боль при прохождении пищевого комка, отсутствие эффекта противо-

грибковой терапии, наличие неглубоких округлых язв или эрозий в дистальном отделе пищевода. Клиническая картина ЦМВ-колита или энтероколита включает сильные абдоминальные боли, диарею, слабость, выраженное похудание. Эндоскопически выявляют эрозии на слизистой оболочке толстой и, реже, тонкой кишки. Возможно выделение крови с калом, перфорация кишки. По данным Барышникова Е.Н с соавт. (2010), ЦМВИ у больных язвенным колитом ассоциируется с тяжелым течением заболевания и гормональной зависимостью [2].

Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК) характеризуются эпизодами рецидива и периодами ремиссии. Однако клинические признаки, такие как боль в животе, диарея и ректальное кровотечение, не являются специфическими. Поэтому дифференциальный диагноз должен включать широкий спектр воспалительных или инфекционных заболеваний, которые имитируют ВЗК, а также другие, которые могут усложнить существующий ВЗК. Суперинфекция ЦМВ или *Clostridium difficile* может усугубить воспаление кишечника, особенно у иммунокомпрометированных лиц. Gecse KB, Vermeire S. (2018) подчеркивают важность точного определения причины, утяжеляющей течение ВЗК [23]. ЦМВ тропен к активно пролиферирующим тканям желудочно-кишечного тракта, поэтому у пациентов с ВЗК повышен риск ЦМВ-колитов [3].

В Китае Li Y. с соавторами было проведено ретроспективное исследование случаев ВЗК, ассоциированных с *C. Difficile* у пациентов, госпитализированных с января 2010 года по декабрь 2015 года, и сделан вывод, что при смешанном инфицировании (ЦМВ и *C. Difficile*) основное заболевание связано с худшими исходами [28].

Цитомегаловирусная болезнь у пациентов с ВЗК часто является результатом вирусной реактивации. При первичном инфицировании ЦМВ может развиться тяжелая форма заболевания, особенно у пациентов, находящихся на иммуносупрессивной терапии. Rowan C. с соавт. (2018) рекомендуют проводить диагностические тесты на обнаружение маркеров ЦМВИ у всех пациентов с ВЗК, протекающей с фебрилитетом [33].

В 2015 г. в Национальном Центре Здоровья Детей РАН было проведено исследование 43 детей с ВЗК, и у 88,4% пациентов подтверждены активные формы герпесвирусной инфекции, что обуславливало более тяжелое течение заболевания. В 16,3% случаев документирована активная ЦМВИ [3].

Исследование, проведенное Nowacki T.M. с соавт., также подтверждает патогенную значимость ЦМВ при язвенном колите. Доказана связь обострения язвенного колита с реактивацией ЦМВИ, особенно у пациентов с ослабленным иммунитетом. ЦМВ-

этиология заболевания распространена у пациентов с тяжелым течением ВЗК. Клиническая активность ЦМВ-ассоциированного ВЗК, длительность и степень заболевания, а также использование стероидов и анти-TNF- α -агентов были идентифицированы как факторы риска ($p < 0,05$ каждый) [35].

Принципы диагностики

Многоликость ЦМВИ не позволяет диагностировать инфекцию клинически, поэтому решающая роль принадлежит специфической лабораторной диагностике, которая основывается на различных методах выявления возбудителя, его антигенов, специфических антител, морфологической картине, идентификации вирусной ДНК.

Тканевые реакции при ЦМВИ однотипны. Обнаружение в материале специфичных гигантских клеток – цитомегалов на фоне лимфогистиоцитарной инфильтрации стромы позволяет установить диагноз ЦМВИ без применения других методов диагностики [9]. Однако, характерные патоморфологические изменения появляются через 2 месяца и более после манифестации заболевания, а обнаружение цитомегалов в биопсийном материале возможно лишь в 33-50% случаев даже при клинически выраженной ЦМВИ [12,14]. Это снижает эффективность морфологической диагностики ЦМВИ. В настоящее время данный метод практически не используется.

В диагностике ЦМВИ важно не просто установить наличие вируса в организме пациента, но и установить его этиологическую роль в развитии данного заболевания. Наиболее значимыми в наше время являются вирусологические (изоляция ЦМВ, детекция его антигенов) и серологические методы (определение специфических IgM и IgG-антител иммуноферментным анализом (ИФА)), авидности IgG анти-ЦМВ). Иммуноферментный анализ позволяет определить форму инфекции. Специфические антитела класса IgM, являющиеся маркерами острой и/или активной инфекции, появляются на 5-7 сутки острой инфекции и могут циркулировать в кровеносном русле до 3-6 месяцев.

Низкоавидные специфические антитела класса IgG начинают определяться через 10-14 дней. Индекс авидности отражает продолжительность иммунного ответа и характеризует прочности связи «антиген-антитело». Показатель индекса авидности IgG анти-ЦМВ, превышающий 50-60%, свидетельствует о наличии в сыворотке высокоавидных антител – маркеров перенесенной в прошлом инфекции или персистирующей инфекции позволяет исключить первичное инфицирование ЦМВ в течение последних 3-4 месяцев.

Высокоавидные антитела класса IgG сохраняются пожизненно. О реактивации ЦМВ судят по появлению

IgM анти-ЦМВ. Очень важно принимать во внимание, что уровень специфических антител и их титр не являются показателями, определяющими степень активности инфекции, так как зависят от индивидуальной иммунной реактивности.

В последнее десятилетие лидирующее место в диагностике ЦМВИ принадлежит молекулярно-генетическому методу определения ДНК ЦМВ (полимеразная цепная реакция, ПЦР). ПЦР используют для выявления и определения количества ДНК ЦМВ в разных биологических жидкостях и тканях пациента. Так, согласно выводам Tsuchido Y. с соавт. (2018), использование ПЦР для биопсий показало хорошие диагностические показатели для выявления ЦМВ у пациентов [35].

Сочетание вирусологических и серологических методов диагностики является оптимальным для диагностики ЦМВИ и определения степени ее активности. Этиологическая роль вируса в ЦМВ-ассоциированном соматическом заболевании определяется на основании корреляции результатов лабораторных и клинических методов исследования [27].

Современные принципы лечения

Лечение ВЗК проводится препаратами, подавляющими иммунитет, что увеличивает риск развития инфекционных осложнений [32]. На фоне такой терапии часто происходит реактивация латентных вирусных инфекций, в том числе ЦМВИ. Считается, что ассоциация с ЦМВИ может быть одной из причин тяжелого течения ВЗК и гормональной резистентности, а также резистентности к другой проводимой терапии, в том числе и препаратами анти-ФНО [10].

Пациентам с ВЗК и клинически выраженной ЦМВИ крайне важным является проведение специфической противовирусной терапии. Такая терапия не ухудшает течение основного заболевания, а наоборот, даже улучшает его. Перед началом специфического лечения иммуносупрессивная терапия должна быть отменена. Контроль осуществляется по завершении основного курса терапии с помощью ИФА или ПЦР. Иммуносупрессивную терапию можно возобновить после получения отрицательных результатов тканевой ПЦР [32].

В качестве противовирусных химиопрепаратов для лечения ЦМВИ используются аналоги нуклеотидов (ганцикловир, валганцикловир). Принцип действия пуриновых и пиримидиновых аналогов состоит в том, что они препятствуют включению нуклеотидов в ДНК ЦМВ и, следовательно, являются эффективными ингибиторами репликации вирусной ДНК [14,10,4].

Противовирусный эффект ганцикловира связан с образованием ганцикловиртрифосфата и конкурентного ингибирования ДНК-полимеразы, а также прямого встраивания в вирусную ДНК, что препят-

ствует репликации вируса. Препарат сохраняется в цитоплазме заряженных вирусом клеток в течение нескольких дней [10,4]. Валганцикловир – пролекарство, которое, под действием кишечных ферментов, метаболизируется с образованием ганцикловира.

Стандартный курс терапии представляет собой применение ганцикловира из расчета 5 мг/кг 2 раза в день или валганцикловира по 900 мг 2 раза в день в течение 14-21 дня до исчезновения симптомов заболевания и элиминации ДНК вируса из крови пациента. С целью профилактики рецидива заболевания у пациентов, находящихся в состоянии иммуносупрессии проводится поддерживающий курс валганцикловиrom 900 мг 2 раза в сутки в течение месяца [16].

Применение интерферонов и индукторов интерферонов (лейкинферон, циклоферон, Виферон) в комплексе с противовирусными препаратами приводит к позитивным результатам [4,13].

Целью иммунокорригирующей терапии является оптимизация иммунного ответа и постепенное снижение вирусной репликации. В настоящее время для пассивной иммунопрофилактики и лечения используются гипериммунные препараты, содержащие антитела к ЦМВ [24,32]. Титр антител ЦМВ-гипериммунного глобулина в 4-8 раз выше титра неселекционированного иммуноглобулина. ЦМВ-гипериммунный глобулин человека нейтрализует активность вируса и ингибирует индуцируемую ЦМВ внутриклеточную активность NF- κ B, Sp-1 и P13-K, то есть аномальные клеточные сигналы, обуславливающие клеточную пролиферацию [16]. В качестве ЦМВ – гипериммунного глобулина применяют препарат Неоцитотект для внутривенного введения – 10% раствор иммуноглобулина с высоким содержанием антител к ЦМВ [17]. Было установлено, что препараты иммуноглобулинов обладают не только иммуномодулирующим и анти-токсическим действием, но и активируют фагоцитарные реакции [24].

Специфической профилактики ЦМВИ у больных ВЗК в настоящее время не существует. В группах риска проводится ПЦР-исследование на ЦМВ [5,15,16].

Ассоциация ВЗК с ЦМВИ составляет 21-34% при тяжелых атаках и 31-36% – при гормонрезистентных формах [5]. По данным Fafjr A. et al, этот показатель составляет 40-57%. Было показано, что все ассоциированные с ЦМВ ВЗК были резистентны к терапии иммуносупрессорами [21].

Ford A.C. et al. был проведен метаанализ 20563 публикаций о терапии ВЗК анти-ФНО препаратами в сравнении с плацебо. Получена достоверная разница встречаемости оппортунистических инфекций, в том числе и ЦМВ в группе пациентов, получающих препараты анти-ФНО [22].

Ciccocioppo R. et al. в 2016 году провели исследова-

ние по обнаружению ЦМВ и вируса Эпштейна-Барр методом ПЦР в биоптатах толстой кишки у пациентов с ВЗК. В группе пациентов, резистентных к терапии ВЗК, вирусная ДНК выявлялась достоверно чаще, чем в группе пациентов, ответивших на лечение. В группе контроля – с синдромом раздраженного кишечника – не выявлялась совсем. Было установлено статистически достоверно более частое выявление ДНК вируса в биоптатах из воспаленных участков, чем в биоптатах из участков слизистой, не вовлеченной в воспалительный процесс [20].

Марковой Д.О. с соавт. в 2013 г. описан случай болезни Крона в форме колита. Пациент 16 лет с клиникой тяжелой атаки получал системную гормональную терапию и инфликсимаб с положительным эффектом. Через 6 месяцев на поддерживающей терапии отмечена потеря эффекта. Эндоскопически: множественные эрозии и язвы в толстой кишке, сужение в сигмовидной ободочной кишке. В биоптате слизистой оболочки толстой кишки обнаружен антиген ЦМВ иммунофлуоресцентным методом. Пациенту назначена противовирусная терапия ганцикловиром с выраженным положительным эффектом [12].

В 2008-2014 гг. Князевым О.В. с соавт. проводилось исследование по изучению эффективности и безопасности длительной терапии инфликсимабом у 48 пациентов с гормонрезистентной или гормонзависимой формами язвенного колита. Наличие ЦМВ в биоптатах слизистой оболочки толстой кишки определялось ПЦР. У 3 (6,3%) пациентов с тяжелой гормонрезистентной формой ДНК ЦМВ обнаружена до начала индукционного курса инфликсимабом. В связи с отсутствием эффекта двоим пациентам (66,7%) выполнена колэктомия. Один пациент после курса неэффективной противовирусной терапии ганцикловиром погиб. При проведении повторной ПЦР-диагностики у 4 (8,3%) пациентов с потерей ответа на инфликсимаб был обнаружен ЦМВ. Авторы делают вывод о прогностически неблагоприятном влиянии активной ЦМВИ на терапию язвенного колита [8].

В 2018 году был опубликован ретроспективный анализ Johnson J. с соавт., которые оценивали результаты лечения ВЗК пациентов с ПЦР-подтвержденной ЦМВИ с 2005-2013 гг. Авторами сделан вывод об абсолютной эффективности специфического противовирусного лечения ЦМВИ больных ВЗК [26].

Специалисты ЕССО [32] рекомендуют проведение скрининга на ЦМВ инфекцию у всех пациентов с ВЗК при гормональной резистентности, потере эффекта от проводимой поддерживающей терапии и при тяжелых атаках заболевания.

Общество гастроэнтерологов Китайской медицинской ассоциации на основании данных клинических исследований в Китае и других странах опубликовало в 2018 году консенсусное мнение о том, что пациенты

с ВЗК относятся к группе высокого риска для оппортунистических инфекций [25].

Были сформулированы следующие положения:

1. Скрининг на ЦМВИ рекомендуется пациентам с острым тяжелым язвенным колитом с резистентностью к глюкокортикоидам.
2. Обнаружение специфических антител IgM анти-ЦМВ и/или ЦМВ pp65 (≥ 1 CMV-позитивные клетки в каждых 150 000 лейкоцитов) и/или ДНК ЦМВ в крови количественной ПЦР в реальном времени (qPCR) предполагает активную форму ЦМВИ.
3. Золотым стандартом для диагностики колита ЦМВ-этиологии является положительное патоморфологическое исследование по Н и Е-окраске в сочетании с положительной иммуногистохимией и / или положительным qPCR для ДНК ЦМВ в тканях слизистой толстой кишки.
4. Противовирусная терапия рекомендована при ДНК ЦМВ > 1200 копий / мл крови (qPCR).
5. Типичные эндоскопические особенности, включая дефект слизистой оболочки, перфорированную язву, продольные язвы, по типу «булыжной мостовой» и дискретность поражения, предполагают колит ЦМВ-этиологии, и требуют рутинную биопсию и проведение дифференциальной диагностики.
6. Антивирусная терапия должна быть начата вовремя у пациентов с тяжелыми стероид-резистентными ВЗК, ассоциированными с ЦМВИ. Решение о прекращении приема, либо снижении дозы иммунодепрессантов, следует рассматривать, исходя из оценки всех «плюсов и минусов».
7. Рекомендуется трех-шестинедельный курс противовирусной терапии для пациентов ВЗК, ассоциированными с ЦМВИ.

Приемлемая вакцина против ЦМВ до сих пор не создана, хотя в последнее время проводятся работы по разработке субъединичной вакцины, приготовленной из белка вирусной оболочки. Во многих медицинских центрах мира стандартной является пассивная иммунопрофилактика ЦМВИ с помощью иммуноглобулинов [10,17,29,34].

ВЫВОДЫ

ЦМВИ встречается в популяции очень часто. Реактивация инфекции происходит, как правило, у пациентов со сниженной реактивностью иммунной системы. Пациенты с ВЗК являются группой повышенного риска реактивации инфекции в связи с использованием в базисной терапии ВЗК иммуносупрессоров. Вероятно, присоединение активной ЦМВИ к ВЗК может являться одной из причин гормональной резистентности и резистентности к терапии иммуносупрессорами и биологическими препаратами, одна-

ко этот вопрос требует дальнейших исследований. В настоящее время очевидно, что специфическая противовирусная терапия ганцикловиром и его про-

изводными является лечением, существенно улучшающим прогноз при ЦМВ-ассоциированных ВЗК.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аглямова, Т.А. Популяционные аспекты эпидемиологии герпесвирусных инфекций в крупном промышленном городе / Т.А.Аглямова, И.М.Хаертынова, Р.Т.Нугманов и соавт. // Практическая медицина. – 2017. – №4 (105) – с. 56-62.
2. Барышников Е.Н. Цитомегаловирусная инфекция у больных язвенным колитом. / Е.Н.Барышников, В.Н.Дроздов, И.С.Шулятьев и соавт. // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2010. – №10. – с. 25-28.
3. Волюнец, Г.В. Воспалительные заболевания кишечника и хронические активные герпесвирусные инфекции у детей / Г.В.Волюнец, Д.Л.Беляев, Ф.П.Филатов и соавт. // Детские инфекции. – 2015. – т. 14, №2 – с. 16-22.
4. Галегов, Г.А. Химиотерапия вирусных инфекций. / Г.А.Галегов, В.Л.Андропова // Мед. вирусология. – 2008. – с. 87-92.
5. Ершов, Ф.И. Прогнозирование эффективности интерферонотерапии при различных формах патологии. / Ф.И.Ершов, Н.В.Касьянова // Иммунология. – 2001. – №4. – с. 3-7.
6. Жукова, Л.И. Острая цитомегаловирусная инфекция у взрослых не ВИЧ-инфицированных пациентов / Л.И.Жукова, В.В.Лебедев, В.Н.Городин и соавт. // Инфекционные болезни. – 2013. – т. 11. – №1 – с. 37-43.
7. Извекова, И. Я. Цитомегаловирусная инфекция в практике врача: современный алгоритм диагностики и лечения / И.Я.Извекова, М.А.Михайленко, Е.И.Краснова // Лечащий врач. – 2018. – №4. – с. 90.
8. Князев, О.В. Длительная терапия язвенного колита инфликсимабом в реальной клинической практике / О.В.Князев, А.И.Парфенов, А.В.Каграманова и соавт. // Терапевтический архив. – 2016. – т. 88. – №8 – с. 6-52.
9. Кочкина, С.С. Особенности цитомегаловирусной инфекции: обзор литературы / С.С.Кочкина, Е.П.Ситникова // Доктор.ру. – 2016. – №6 (123). – с. 62-67.
10. Маркова, Д.О., Цитомегаловирусная инфекция у больных с воспалительными заболеваниями кишечника / Д.О.Маркова, Р.А.Насыров, М.О.Реванова // Педиатр. – 2013. – т. 4. – №1. – с. 95-99.
11. Петров, В.И. Противовирусные средства / В.И.Петров, Э.Б.Белан // Москва, 2012. – 223 с.
12. Руководство по вирусологии. Вирусы и вирусные инфекции человека и животных. / под редакцией Д.К.Львова – Москва, 2013. – 1197 с.
13. Трахтман, П.Е. Современные подходы к лечению цитомегаловирусной инфекции (клиническая лекция) / П.Е.Трахтман, Балашов Д.И., Кошаков Е.Д // Проблемы репродукции. – 2005. – т. 11. – №4. – с. 47-50.
14. Церах, Т.М. Цитомегалия, ассоциированная с иммуносупрессией / Т. М. Церах, А. В. Полянская // Военная медицина. – 2016. – №2 (39) – с. 145-146.
15. Цитомегаловирусная инфекция у взрослых (исключая больных ВИЧ-инфекцией): клинические рекомендации по ред. Шестаковой, И.В. – Москва: 2014. – 74 с.
16. Andreoni, K.A. Human cytomegalovirus hyperimmune globulin not only neutralizes HCMV infectivity, but also inhibits HCMV-induced intracellular NF-kappa B, Sp1, and PI3-K signaling pathways. / K.A.Andreoni, X.Wang, S.M.Huang et al. // J. Med. Virol. – 2002. – №67 (1). – p. 33-40.
17. Biron, K.K. Antiviral drugs for cytomegalovirus diseases. / K.K.Biron // Antiviral. Res. – 2006. – 71 (2-3). – p. 154-63.
18. Carbone, J. Potential Immunomodulatory Role of Specific Anticytomegalovirus Intravenous Immunoglobulin in Heart Recipients. / J.Carbone, A.Gallego, J.Fernandez Yañez, et al. // Transplant. Proc. – 2016. – №48 (9). – p. 3027-3029.
19. Chakravarti, A. Relationship of IgG avidity index and IgM levels for the differential diagnosis of primary from recurrent cytomegalovirus infections. / A.Chakravarti, B.Kashyap, A.Wadhwa // Iran J. Allergy Asthma Immunol. – 2007. – №6 (4). – p. 197-201.
20. Ciccocioppo, R. Differential cellular localization of Epstein-Barrvirus and human cytomegalovirus in the colonic mucosa of patients with active or quiescent inflammatory bowel disease / R.Ciccocioppo, F.Racca, P.Formangana et al. // Immunologic Research. – 2016. – v. 64. – №1. – p. 191-203.
21. Fajfr, M. Cytomegalovirus and its relationship to chronic inflammatory bowel diseases and tumors / M.Fajfr, V.Štěpánová // Klinická Mikrobiologie a Infekční Lekarství. – 2013. – v. 19. – №3 – p. 106-109.
22. Ford A.C., Opportunistic infections with anti-necrosis factor- α therapy in inflammatory bowel disease: meta-analysis of randomized controlled trials / A.C.Ford, L.Peyrin-Biroulet // The American Journal of Gastroenterology. – 2013. – v. 108. – №8. – p. 1268-1276.

23. Gecse, K.B. Differential diagnosis of inflammatory bowel disease: imitations and complications. / K.B.Gecse, S.Vermeire // *Lancet Gastroenterol. Hepatol.* – 2018. – №3 (9). – p. 644-653.
24. Hamprecht, K. Human cytomegalovirus and congenital virus infection. / K.Hamprecht, G.Jahn // *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz.* – 2007. – 50 (11). – p. 1379-1392.
25. Inflammatory Bowel Disease Group Chinese Society of Gastroenterology, Chinese Medical Association. Evidence-based consensus on opportunistic infections in inflammatory bowel disease (republication). // *Intest. Res.* – 2018. – 16 (2). – p. 178-193.
26. Johnson, J. CMV Disease in IBD: Comparison of Diagnostic Tests and Correlation with Disease Outcome. / J.Johnson, K.Affolter, K.Boynton et al. // *Inflamm. Bowel Dis.* – 2018. – 24 (7). – p. 1539-1546.
27. Kredel, L.I. Accuracy of diagnostic tests and a new algorithm for diagnosing cytomegalovirus colitis in inflammatory bowel diseases: a diagnostic study. / L.I.Kredel, P.Mundt, L.vanRiesen et al. // *Int. J. Colorectal Dis.* – 2018.
28. Li, Y. Case-Control Study of Inflammatory Bowel Disease Patients with and without *Clostridium difficile* Infection and Poor Outcomes in Patients Coinfected with *C.difficile* and Cytomegalovirus. / Y.Li, H.Xu, T.Xu et al. // *Dig. Dis. Sci.* – 2018. – 63 (11). – p. 3074-3083.
29. Mercorelli, B. Human cytomegalovirus DNA replication: antiviral targets and drugs / B.Mercorelli, E.Sinigalia, A.Loregian et al. // *Rev. Med. Virol.* – 2008. – 18 (3). – p. 177-210.
30. Nowacki, T.M. Novel score predicts risk for cytomegalovirus infection in ulcerative colitis. / T.M.Nowacki, D.Bettenworth, T. Meister et al. // *J. Clin. Virol.* – 2018. – 105. – p. 103-108.
31. Patel, R. Cytomegalovirus prophylaxis in solid organ transplant recipients. / R.Patel, D.R.Snydman, R.H.Rubin // *Transplantation.* – 1996. – №61 (9). – p. 1279-89
32. Rahier, J.F., Second European evidence-based consensus on the prevention, diagnosis and management of opportunistic infections in inflammatory bowel disease / J.F.Rahier et al. // *Journal of Crohn's and Colitis.* – 2013. – №00918 – p. 3-29.
33. Rowan, C. Severe Symptomatic Primary CMV Infection in Inflammatory Bowel Disease Patients with Low Population Seroprevalence. / C.Rowan, C.Judge, M.D.Cannon // *Gastroenterol. Res. Pract.* – 2018. – p. 28.
34. Steininger, C. Novel therapies for cytomegalovirus disease. / C.Steininger // *Recent Patents Anti-Infect Drug Disc.* – 2007. – №2 (1) – p. 53-72.
35. Tsuchido, Y. Real-time quantitative PCR analysis of endoscopic biopsies for diagnosing CMV gastrointestinal disease in non-HIV immunocompromised patients: a diagnostic accuracy study. / Y.Tsuchido, M.Nagao et al. // *Matsuura Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* – 2018. – p. 25.

REFERENCES

1. Aglyamova TA, Haertnova IM, Nugmanov TR et al. Population aspects of the epidemiology of herpesvirus infections in a large industrial city. *Practical medicine.* 2017; no. 4 (105), p. 56-62. (in Russ.)
2. Baryshnikov EN, Drozdov VN, Shulyatiev IS et al. Cytomegalovirus infection in patients with ulcerative colitis. *Experimental and clinical gastroenterology.* 2010; no. 10, p. 25-28. (in Russ.)
3. Volynets GV, Belyaev DL, Filatov FP et al. Inflammatory bowel disease and chronic active herpesvirus infections in children. *Children's infections.* 2015; v. 14, no. 2, p. 16-22. (in Russ.)
4. Galegov GA, Andronova VL. The Chemotherapy of viral infections. *Med. virology.* 2008; p. 87-92. (in Russ.)
5. Ershov FI, Kasyanova NV. Predicting the effectiveness of interferon therapy in various forms of pathology. *Immunology.* 2001; no. 4, p. 3-7. (in Russ.)
6. Zhukova LI, Lebedev VV, Gorodin VN et al. Acute cytomegalovirus infection in adults not HIV-infected patients *Infectious disease.* 2013; v. 11, no. 1, p. 37-43. (in Russ.)
7. Izvekova I Ya, Mikhailenko MA, Krasnova EI. Cytomegalovirus infection in clinical practice: modern algorithm for diagnosis and treatment. *Physician.* 2018; no. 4, p. 90. (in Russ.)
8. Knyazev OV, Parfenov AI, Kagramanov AV et al. Long-term therapy of ulcerative colitis with infliximab in real clinical practice. *Therapeutic archive.* 2016; v. 88, no. 8, p. 46-52. (in Russ.)
9. Kochkina SS, Sitnikova EP. Features of cytomegalovirus infection: literature review. *Doctor.ru.* 2016; no. 6 (123), p. 62-67. (in Russ.)
10. Markova DO, Nasyrov RA, Revnova MO. Cytomegalovirus infection in patients with inflammatory bowel disease. *Pediatrician.* 2013. v. 4, no. 1, p. 95-99. (in Russ.)
11. Petrov VI, Belan EB. Antiviral agents. Moscow, 2012, 223 p. (in Russ.)
12. Guide to Virology. Viruses and viral infections of humans and animals. (edited by D.K.Lvov), Moscow, 2013; 1197 p. (in Russ.)
13. Trachtman PE, Balashov DI, Koshakov ED. Modern approaches to the treatment of cytomegalovirus

- infection (clinical lecture). *Reproduction Problems*. 2005; v. 11, no. 4, p. 47-50. (in Russ.)
14. Tserah TM, Polyanskaya AV. Salivary gland disease associated with immunosuppression. *Military medicine*. 2016; no. 2 (39), p. 145-146. (in Russ.)
15. Cytomegalovirus infection in adults (excluding HIV-infected patients): clinical guidelines for ed. Shestakova IV. Moscow. 2014; 74 p. (in Russ.)
16. Andreoni KA, Wang X, Huang SM et al. Human cytomegalovirus hyperimmune globulin not only neutralizes HCMV infectivity, but also inhibits HCMV-induced intracellular NF-kappa B, Sp1, and PI3-K signaling pathways. *J Med Virol*. 2002;67(1):33-40.
17. Biron KK. Antiviral drugs for cytomegalovirus diseases. *Antiviral Res*. 2006;71(2-3):154-63.
18. Carbone J, Gallego A, Fernandez Yañez J et al. Potential Immunomodulatory Role of Specific Anticytomegalovirus Intravenous Immunoglobulin in Heart Recipients. *Transplant Proc*. 2016;48(9):3027-3029.
19. Chakravarti A, Kashyap B, Wadhwa A. Relationship of IgG avidity index and IgM levels for the differential diagnosis of primary from recurrent cytomegalovirus infections. *Iran J Allergy Asthma Immunol*. 2007;6(4):197-201.
20. Ciccocioppo R, Racca F, Formangana P et al. Differential cellular localization of Epstein-Barr virus and human cytomegalovirus in the colonic mucosa of patients with active or quiescent inflammatory bowel disease. *Immunologic Research*. 2016; v. 64, no. 1, p. 191-203.
21. Fajfr M, Štěpánová V. Cytomegalovirus and its relationship to chronic inflammatory bowel diseases and tumors. *Klinická Mikrobiologie a Infekční Lekarství*. 2013; v. 19, no. 3, p. 106-109.
22. Ford AC, Peyrin-Biroulet L. Opportunistic infections with anti-necrosis factor- α therapy in inflammatory bowel disease: meta-analysis of randomized controlled trials. *The American Journal of Gastroenterology*. 2013; v. 108, no. 8, p. 1268-1276.
23. Gecse KB, Vermeire S. Differential diagnosis of inflammatory bowel disease: imitations and complications. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2018;3(9):644-653.
24. Hamprecht K, Jahn G. Human cytomegalovirus and congenital virus infection. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*. 2007;50(11):1379-1392.
25. Inflammatory Bowel Disease Group Chinese Society of Gastroenterology, Chinese Medical Association. Evidence-based consensus on opportunistic infections in inflammatory bowel disease (republication). *Intest Res*. 2018;16(2):178-193.
26. Johnson J, Affolter K, Boynton K. et al. CMV Disease in IBD: Comparison of Diagnostic Tests and Correlation with Disease Outcome. *Inflamm Bowel Dis*. 2018;24(7):1539-1546.
27. Kredel LI, Mundt P, van Riesen L et al. Accuracy of diagnostic tests and a new algorithm for diagnosing cytomegalovirus colitis in inflammatory bowel diseases: a diagnostic study. *Int J Colorectal Dis*. 2018.
28. Li Y, Xu H, Xu T et al. Case-Control Study of Inflammatory Bowel Disease Patients with and without Clostridium difficile Infection and Poor Outcomes in Patients Coinfected with C.difficile and Cytomegalovirus. *Dig Dis Sci*. 2018;63(11):3074-3083.
29. Mercorelli B, Sinigaglia E, Loregian A et al. Human cytomegalovirus DNA replication: antiviral targets and drugs. *Rev Med Virol*. 2008;18(3):177-210.
30. Nowacki TM, Bettenworth D, Meister T. et al. Novel score predicts risk for cytomegalovirus infection in ulcerative colitis. *J Clin Virol*. 2018;105:103-108.
31. Patel R, Snyderman DR, Rubin RH. Cytomegalovirus prophylaxis in solid organ transplant recipients. *Transplantation* 1996;61(9):1279-89
32. Rahier JF et al. Second European evidence-based consensus on the prevention, diagnosis and management of opportunistic infections in inflammatory bowel disease. *Journal of Crohn's and Colitis*. 2013;00918:3-29.
33. Rowan C, Judge C, Cannon MD. Severe Symptomatic Primary CMV Infection in Inflammatory Bowel Disease Patients with Low Population Seroprevalence. *Gastroenterol Res Pract*. 2018; p. 28.
34. Steininger C. Novel therapies for cytomegalovirus disease. *Recent Patents Anti-Infect Drug Disc*. 2007;2(1):53-72
35. Tsuchido Y, Nagao M et al. Real-time quantitative PCR analysis of endoscopic biopsies for diagnosing CMV gastrointestinal disease in non-HIV immunocompromised patients: a diagnostic accuracy study. *Matsuura Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2018; p. 25.