

ЦИТОМЕГАЛОВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ У ПАЦИЕНТОВ СО СРЕДНЕТЯЖЕЛОЙ И ТЯЖЕЛОЙ АТАКАМИ ЯЗВЕННОГО КОЛИТА

Александров Т.Л.¹, Шапина М.В.¹, Кистенева Л.Б.², Сухина М.А.¹, Кузнецов А.Н.¹

¹ ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России
(ул. Саляма Адилы, д. 2, г. Москва, 123423, Россия)

² ФГБУ «НИЦЭМ имени почетного академика Н.Ф. Гамалеи» Минздрава
России, НИИ вирусологии имени Д.И. Ивановского (ул. Гамалеи, д. 18,
г. Москва, 123098, Россия)

ЦЕЛЬ: определение частоты и оценка значимости диагностики и лечения сопутствующей цитомегаловирусной инфекции (ЦМВИ) у пациентов со среднетяжелой и тяжелой атаками язвенного колита (ЯК), а также определение частоты колэктомий в зависимости от наличия ЦМВИ и от проводимой терапии.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ: в исследование включено 67 пациентов с тяжелой или среднетяжелой атакой язвенного колита. Всем пациентам было проведено эндоскопическое исследование толстой кишки с взятием биоптатов слизистой для определения в них ДНК цитомегаловируса методом полимеразной цепной реакции. Пациенты, у которых не был обнаружен вирус (группа ЦМВ-отр), получали терапию согласно текущим клиническим рекомендациям. Пациенты, у которых был обнаружен вирус (группа ЦМВ-пол), дополнительно к стандартной терапии получали противовирусную терапию ганцикловиром. У последних вирусная нагрузка в биоптатах из толстой кишки оценивалась до лечения и на 19-21 день терапии. В случае ухудшения состояния пациента и невозможности дальнейшего проведения консервативного лечения выполнялась колэктомия. Успех проводимой терапии в обеих группах оценивали по доле проведенных колэктомий в течение госпитализации.

РЕЗУЛЬТАТЫ: в нашем исследовании частота ассоциации тяжелой и среднетяжелой атак язвенного колита с цитомегаловирусной инфекцией составила 43,2%. Предшествующая терапия не влияла на частоту обнаружения вируса. В группе ЦМВ-пол острые атаки встречались достоверно чаще, чем в группе ЦМВ-отр (20% и 2,6%, соответственно) ($p=0,02$).

Эффективность противовирусной терапии в нашем исследовании составила 69%. Ни один из пациентов, ответивших на противовирусную терапию, не был оперирован. Неудача противовирусной терапии у пациентов с ассоциированной цитомегаловирусной инфекцией достоверно увеличивала частоту операций (0 – у пациентов, ответивших на противовирусную терапию, против 22,2% из не ответивших).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ: исследование показало, что в 43% случаев тяжелая и среднетяжелая атаки ЯК проходят на фоне персистирующей ЦМВИ. ЦМВИ является фактором резистентности к проводимому консервативному лечению. Добавление таким пациентам специфической противовирусной терапии улучшает непосредственные результаты лечения и прогноз.

[Ключевые слова: цитомегаловирусная инфекция, ЦМВ, ЦМВИ, воспалительные заболевания кишечника, ВЗК, язвенный колит, ЯК]

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Александров Т.Л., Шапина М.В., Кистенева Л.Б., Сухина М.А., Кузнецов А.Н. Цитомегаловирусная инфекция у пациентов со среднетяжелой и тяжелой атаками язвенного колита. *Колопроктология*. 2020; т. 19, № 3, с. 26-36. <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2020-19-3-26-36>

CYTOMEGALOVIRUS INFECTION IN PATIENTS WITH MODERATE AND SEVERE ULCERATIVE COLITIS

Timofey L. Aleksandrov¹, Marina V. Shapina¹, Lidia B. Kisteneva²,
Marina A. Sukhina¹, Andrey N. Kuznetsov¹

¹ Ryzhikh National Medical Research Center of Coloproctology (Salyama
Adilya str., 2, Moscow, 123423, Russia)

² Gamaleya National Research Center of Epidemiology and Microbiology,
Ivanovsky Institute of Virology, Moscow, Russia (Gamaleya str., 18, Moscow,
123098, Russia)

AIM: to determine the incidence of accompanying cytomegalovirus infection (CMVI) in patients with moderate and severe ulcerative colitis, and also to determine the value of diagnosis and treatment of this infection in that category of patients.

PATIENTS AND METHODS: the study included 67 patients with severe or moderate ulcerative colitis. The colonoscopy with biopsy with definition of cytomegalovirus DNA by polymerase chain reaction (PCR) was done in all the patients. The patients without virus (CMV negative group) received therapy according to the current clinical recommendations. The patients with virus (CMV positive group) had antiviral therapy by ganciclovir in addition to the standard therapy. The viral load in colonic biopsy of those patients was evaluated before the treatment and on the 19-21st therapy days. In case of patient state deterioration and inability to continue the conservative treatment, colectomy was done. The success of therapy in both groups was assessed by the colectomy rate during hospitalization.

RESULTS: the incidence of severe and moderate ulcerative colitis combination with cytomegalovirus infection was 43.2%. The previous treatment did not influence on the probability of virus detection. Acute attacks of ulcerative colitis were found significantly more often in the CMV-positive group than in the CMV-negative group (20% vs 2.6%, respectively) ($p=0.02$). The efficacy of the antiviral therapy was 69%. All the patients who responded to the antiviral therapy did not undergo surgery. Failure of the antiviral therapy in the patients with associated cytomegalovirus infection significantly increased the colectomy rate (0 – in the patients who responded to the antiviral therapy vs. 22.2% of those who did not respond).

CONCLUSION: the study showed 43% of cases moderate and ulcerative colitis goes with CMVI persistence. CMVI is the resistance factor for conservative treatment. The specific antiviral therapy in addition to the conservative treatment for this category of patients ameliorates the treatment results and prognosis.

[Key words: cytomegalovirus infection, CMVI, inflammatory bowel disease, IBD, ulcerative colitis, UC]

CONFLICTS OF INTERESTS: The authors declare no conflicts of interest.

For citation: Aleksandrov T.L., Shapina M.V., Kisteneva L.B., Sukhina M.A., Kuznetsov A.N. Cytomegalovirus infection in patients with moderate and severe ulcerative colitis. *Koloproktologia*. 2020; v. 19, no. 3, pp. 26-36. <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2020-19-3-26-36>

Адрес для переписки: Александров Тимофей Леонидович, ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России,

ул. Салыма Адилы, д. 2, Москва, 123423, Россия; тел.: +7 (917) 518-82-94; e-mail: alexandrov_tl@mail.ru

Address for correspondence: Alexandrov T.L., Ryzhikh National Medical Research Center of Coloproctology,

Salyama Adilya str., 2, Moscow, 123423, Russia; tel.: +7 (917) 518-82-94; e-mail: alexandrov_tl@mail.ru

Дата поступления – 21.03.2020

Received – 21.03.2020

После доработки – 28.05.2020

Revised – 28.05.2020

Принято к публикации – 20.08.2020

Accepted for publication – 20.08.2020

ВВЕДЕНИЕ

Язвенный колит (ЯК) – хроническое заболевание, характеризующееся иммунным воспалением слизистой оболочки [1]. В лечении язвенного колита используются препараты, обладающие иммуносупрессивным действием [2]. Цитомегаловирусная инфекция (ЦМВИ) – важный фактор, утяжеляющий течение ЯК и приводящий к гормональной резистентности и резистентности к иммуносупрессивной терапии. Особая опасность этой инфекции заключается в возможности ее генерализации, что может привести к утяжелению течения основного заболевания [3]. Активная ЦМВИ традиционно относится к оппортунистическим инфекциям, так как развернутая клиническая картина болезни развивается, как правило, у лиц с иммуносупрессией. Распространенность активной ЦМВИ у пациентов с ЯК высокая: 40-57% – у пациентов с тяжелой атакой ЯК и 31-36% – у пациентов с гормональной резистентностью [4].

Цитомегаловирусная инфекция (ЦМВИ) – антропонозное инфекционное заболевание, вызванное цитомегаловирусом (ЦМВ), с различными путями передачи инфекции, характеризующееся пораже-

нием любых органов и тканей [5]. ЦМВИ встречается у 40-100% взрослых [2]. Доля серопозитивных в отношении ЦМВ лиц в РФ составляет 77-90%. Часто ЦМВИ проходит бессимптомно и не ведет к тяжелым последствиям, однако, у пациентов с иммуносупрессией инфицирование ЦМВ может привести к тяжелому органному поражению [6]. Традиционно пациентам с ЯК проводится терапия системными иммуносупрессорами (глюкокортико-стероидами, азатиоприном, антителами к фактору некроза опухоли-альфа), что повышает риск инфицирования ЦМВИ [9,10].

Трудности в диагностике ЦМВИ у пациентов с язвенным колитом заключается в том, что нет никаких характерных эндоскопических признаков такой ассоциации [9,10]. Серологические методы исследования имеют низкую чувствительность, так же, как и определение ДНК ЦМВ методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в крови [11-13]. Информативным методом диагностики ассоциации ЯК с ЦМВИ является определение ДНК ЦМВ методом ПЦР в биоптате слизистой толстой кишки [13,15-17].

Лечение ЦМВИ у пациентов с ЯК проводится ганцикловиром из расчета 5 мг/кг 2 раза в сутки в течение 14-21 день [18].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Определение частоты и оценка значимости диагностики и лечения сопутствующей цитомегаловирусной инфекции (ЦМВИ) у пациентов со среднетяжелой и тяжелой атаками язвенного колита (ЯК), а также определение частоты колэктомий в зависимости от наличия ЦМВИ и от проводимой терапии.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В исследование было включено 67 пациентов с тяжелыми и среднетяжелыми атаками ЯК, госпитализированных в гастроэнтерологическое отделение центра с сентября 2018 г. по декабрь 2019 г. Тяжесть состояния пациентов оценивалась по индексу Мейо [19]. Среднетяжелая атака констатировалась при значении индекса Мейо 6-9, тяжелая атака – при значении индекса Мейо 10-12 баллов.

Всем пациентам выполнялось эндоскопическое исследование толстой кишки (тотальная колоноскопия или сигмоскопия) с взятием биоптатов из сигмовидной кишки. Исследование проводилось эндоскопом Olympus CF-H190L (Olympus Corporation, Япония). Биоптаты забирались биопсийными щипцами. Размеры биоптатов были около 2 мм. Биоптаты помещались в стерильную емкость с 10 мл 0,9% раствора натрия хлорида. В биоптатах определяли ДНК ЦМВ методом количественной ПЦР на автоматическом амплификаторе Light Cycler-96 (Roche, Германия). После определения ДНК ЦМВ пациенты были разделены на две группы в зависимости от наличия или отсутствия ЦМВ в биоптате: пациенты с положительным результатом ЦМВ, независимо от количества копий, были отнесены в группу «ЦМВ-пол»; пациенты с отрицательным результатом исследования – в группу «ЦМВ-отр». Всем пациентам проводилась терапия в соответствии с тяжестью атаки согласно национальным клиническим рекомендациям (2019 г.) [2].

Пациентам в группе ЦМВ-пол дополнительно проводилась терапия ганцикловиром из расчета 5 мг/кг 2 раза в сутки в течение 21 дня с последующим контролем эндоскопической картины на 19-21 день противовирусной терапии и повторным исследованием на ЦМВ методом количественной ПЦР. При отсутствии эффекта от проводимого консервативного лечения и прогрессирующем ухудшении состояния пациентам выполнялась колэктомия. Пациентам в группе ЦМВ-пол дополнительно проводилась терапия ганцикловиром из расчета 5 мг/кг 2 раза в сутки в течение 21 дня с последующим контролем эндоскопической картины на 19-21 день противовирусной терапии

и повторным исследованием биоптата методом количественной ПЦР с целью обнаружения ДНК ЦМВ. В случае прогрессирующего ухудшения состояния пациента и отсутствия эффекта от консервативного лечения пациентам выполнялась колэктомия. Успех проводимой терапии в обеих группах оценивали по доле проведенных колэктомий в течение госпитализации. Также анализировались такие показатели, как гемоглобин, альбумины, С-реактивный белок, оценивалась эндоскопическая картина. В группе ЦМВ-пол проводился контроль вирусной нагрузки после противовирусной терапии. Статистическая обработка данных проводилась на комплексе программ Statistica 13. Описательная часть исследования выполнена с определением среднего и стандартного отклонения. Непараметрические показатели вычислялись с помощью критерия Манна-Уитни.



Рисунок 1. Распределение по полу
Figure 1. Gender distribution



Рисунок 2. Группа ЦМВ+
Figure 2. CMV+Group



Рисунок 3. Группа ЦМВ-
Figure 3. CMV-Group

РЕЗУЛЬТАТЫ

Среди 67 пациентов, включенных в исследование, было 28 (41,8%) женщин и 39 (58,2%) мужчин (Рис. 1). ЦМВ был обнаружен у 29 (43,2%) пациентов, из них 9 женщин (Рис. 2). ЦМВ не был обнаружен у 38 (66,8%) пациентов, из них было 19 женщин (Рис. 3). Группы были сопоставимы по полу ($p=0,14$). Возраст пациентов был 18-74 лет, медиана возраста в обеих группах – 37 лет (31;47). В группе ЦМВ-пол медиана возраста пациентов 38 (31;47). В группе ЦМВ-отр медиана возраста пациентов 31 (27;47). Таким образом, нам представлялось возможным проводить сравнение этих групп, так как группы были сопоставимы по возрасту ($p=0,25$) и полу ($p=0,14$).

Количество копий вируса в биоптате слизистой толстой кишки у наблюдаемых нами пациентов составило $15287/10 \times 5$ клеток ($10000;20500$).

В группе ЦМВ-пол острых атак было 6 (20,0%), в группе ЦМВ-отр – 1 (2,6%). В группе ЦМВ-пол острых атак было достоверно больше ($p=0,02$). Острой атакой ЯК считается продолжительность заболевания менее 6 месяцев от дебюта до включения в наше исследование.

Тяжесть атаки ЯК оценивалась с учетом индекса Мейо. При значении индекса Мейо 9 и более у пациента констатировалась тяжелая атака. В группе пациентов с диагностированной ЦМВ-инфекцией тяжелых атак ЯК было 11 (37,9%), в группе пациентов с отрицательным результатом ЦМВ – 18 (48,6%). Таким образом, по тяжести атак группы были сопоставимы ($p=0,64$).

Состояние пациентов при поступлении оценивалось также по метаболическим показателям, таким как уровень альбумина, уровень гемоглобина, уровень С-реактивного белка (СРБ) (Рис. 4).

Обе группы по уровням альбуминов, гемоглобина и СРБ были сопоставимы, как представлено на рис. 4, достоверных различий не выявлено (для альбуминов $p=0,26$, для гемоглобина $p=0,69$, для СРБ $p=0,12$).

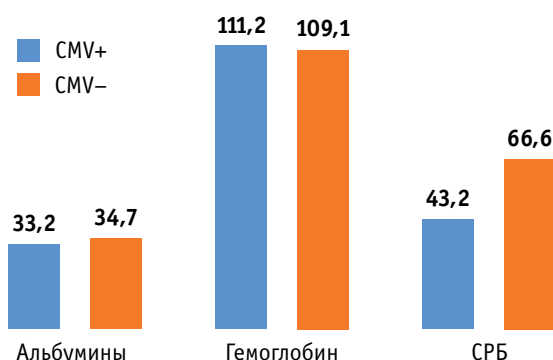


Рисунок 4. Метаболические показатели в группах

Figure 4. Metabolic indicators in the groups

Таблица 1. Распределение пациентов в группах по получаемой ранее терапии

Table 1. Distribution of patients in groups by previously received therapy

Препараты, получаемые пациентами	ЦМВ-отр N=38	ЦМВ-пол N=29	Досто- верность (p)
Без терапии	7 (18,4%)	3 (10,3%)	0,86
Препараты 5-аминоса- лициловой кислоты	15 (39,5%)	14 (46,7%)	0,69
Азатиоприн	8 (21,1%)	5 (16,7%)	0,3
Инфликсимаб	2 (5,3%)	4 (13,3%)	0,09
Адалимумаб	0	1 (3,3%)	–
Голимумаб	2 (5,3%)	1 (3,3%)	0,72
Ведолизумаб	0	0	–
Тофацитиниб	2 (5,3%)	0	–

Данные о получаемой ранее пациентами терапии представлены в табл. 1.

Проведенный анализ не выявил зависимости между видом проводимой терапии и наличием или отсутствием ЦМВ (Табл. 1). У пациентов, не получавших никакой специфической терапии ЯК, частота выявления ЦМВ достоверно не увеличивалась. У пациентов, находящихся на терапии препаратами 5-аминосалициловой кислоты, частота инфицирования ЦМВ тоже не была увеличена. Также касалось и терапии азатиоприном, инфликсимабом, адалимумабом, голимумабом, тофацитинибом.

В качестве непосредственных результатов лечения оценивалась частота колэктомий. В группе пациентов без сопутствующей ЦМВИ колэктомии произведены 6/38 (15,8%) пациентам, в группе с ЦМВИ колэктомии произведены также 6/29 (20,7%) пациентам. Достоверной разницы в частоте проведенных колэктомий в группах ЦМВ-пол и ЦМВ-отр не было ($p=0,2$). Терапия, проводившаяся пациентам ранее, не влияла на тяжесть течения заболевания (ЦМВ-пол – $p=0,12$, ЦМВ-отр – $p=0,36$) и исход ($p=0,12$ для группы ЦМВ-пол, $p=0,45$ для группы ЦМВ-отр). Ни в той, ни в другой группе уровень альбуминов не влиял на частоту колэктомий (для группы ЦМВ-пол $p=0,49$, для ЦМВ-отр $p=1,0$). В группе без ЦМВ частота колэктомий не зависела от уровня альбуминов ($p=0,06$), гемоглобина ($p=0,18$), СРБ ($p=0,17$). В группе ЦМВ-пол частота колэктомий также не зависела от уровня альбуминов ($p=0,9$) и СРБ ($p=0,66$), но имела прямую зависимость от уровня гемоглобина ($p=0,04$). Острота атаки не влияла на частоту колэктомий (для группы с ЦМВИ $p=0,33$, для группы без нее $p=1,0$).

Двадцать девять пациентов группы ЦМВИ получали терапию ганцикловиром из расчета 5 мг/кг 2 раза в сутки в течение 21 дня. При контрольном ПЦР исследовании биоптатов слизистой толстой кишки на 19-21 сутки терапии у 7 пациентов вирусная нагрузка сохранялась, при этом у 4 человек количество копий

ЦМВ уменьшилось, у 3 увеличилось. Двум пациентам контрольное исследование на ЦМВ не делали в связи с прогрессирующим ухудшением состояния и невозможностью по витальным показаниям отложить хирургическое лечение. При этом неудача противовирусной терапии достоверно влияла на частоту колэктомий ($p=0,018$).

ОБСУЖДЕНИЕ

По данным Ciccocioppo R с соавторами, 47% тяжелых атак ЯК являются ЦМВ-ассоциированными [6]. ЦМВИ утяжеляет течение ЯК, делает невозможным проведение терапии иммуносупрессорами. По данным проведенного нами исследования, ЦМВ-ассоциированный ЯК был диагностирован у 43,2% пациентов, что соответствует данным литературы. Однако мы не выявили зависимости между тяжестью течения атаки ЯК и наличием ЦМВ, т.к. частота тяжелых форм ЯК в группе с ЦМВ и без него достоверно не отличалась. В нашем исследовании большая часть больных с острой формой заболевания вошла в группу ЦМВ-ассоциированного ЯК (20,0% против 2,6% без ЦМВИ), и эти больные еще не получали иммуносупрессоры или биологическую терапию. В тоже время, данные литературы свидетельствуют, что ассоциация с ЦМВ-инфекцией чаще встречается у пациентов длительно получавших иммуносупрессоры или анти-ФНО [6,8,9]. Таким образом, можно предполагать, что не только иммуносупрессивная терапия, но и острота атаки может влиять на развитие ЦМВИ. Однако для подтверждения этого положения в нашем исследовании пока недостаточно данных. Нами в настоящий момент не выявлено достоверного влияния биологической терапии в анамнезе на частоту развития ЦМВИ, что может быть объяснено небольшим количеством собственных наблюдений.

По данным литературы, наличие сопутствующей ЦМВИ у пациента с ЯК утяжеляет течение заболевания и делает его резистентным к проводимой интенсивной противовоспалительной терапии [5,8]. Нашим предположением было вероятное положительное влияние на течение и прогноз заболевания специфической противовирусной терапии. В исследовании

мы выявили, что лечение пациентов с ЯК и ЦМВИ специфическими противовирусными препаратами позволило получить сопоставимые результаты по частоте колэктомий, как и у пациентов без ЦМВИ. При этом успех противовирусной терапии у пациентов с ЦМВИ оказывал протективное влияние в отношении колэктомии.

ВЫВОДЫ

На основании проведенного нами исследования можно сделать следующие выводы:

1. Частота ЦМВИ при тяжелых и среднетяжелых атаках ЯК составляет 42,3%.
2. ЦМВИ у мужчин с ЯК развивается достоверно чаще (50% против 26% $p=0,01$).
3. На развитие ЦМВИ у пациента с ЯК влияет не только длительная иммуносупрессивная терапия, но и острая форма ЯК.
4. У пациентов с ЯК и ЦМВИ повышена вероятность колэктомии по сравнению с пациентами без ЦМВИ [5,8,20]. При проведении специфической противовирусной терапии пациентам с ЦМВ-ассоциированной атакой ЯК частота колэктомий снижается и достоверно не отличается от группы пациентов без ЦМВИ.

УЧАСТИЕ АВТОРОВ:

Концепция и дизайн исследования: *Александров Т.Л., Шапина М.В., Кистенева Л.Б.*

Сбор и обработка материала: *Александров Т.Л., Сухина М.А., Кузнецов А.Н.*

Статистическая обработка: *Александров Т.Л., Шапина М.В.*

Написание текста: *Александров Т.Л.*

Редактирование: *Шапина М.В.*

THE PARTICIPATION OF THE AUTHORS:

Concept and design of the study: *Alexandrov T.L., Shapina M.V., Kisteneva L.B.*

Collection and processing of the material: *Alexandrov T.L., Sukhina M.A., Kuznetsov A.N.*

Statistical processing: *Alexandrov T.L., Shapina M.V.*

Writing of the text: *Александров Т.Л.*

Editing: *Shapina M.V.*

ЛИТЕРАТУРА

1. Ивашкин В.Т., Шелыгин Ю.А., Халиф, И.Л. и соавт. Проект клинических рекомендаций по диагностике и лечению язвенного колита. *Колопроктология*. 2019; т. 18, № 4, с. 7-36. DOI: 10.33878/2073-7556-2019-18-4-7-36.
2. Жукова Л.И., Лебедев В.В., Гордин В.Н. и соавт. Острая цитомегаловирусная инфекция у взрослых не ВИЧ-инфицированных пациентов. *Инфекционные болезни*. 2013; т. 11, № 1, с. 37-43.
3. Cotte L, Drouet E, Bissuel F. et al. Diagnostic value of amplification

of human cytomegalovirus DNA from gastrointestinal biopsies from human immunodeficiency virus-infected patients. *J Clin Microbiol*. 1993;31(8):2066-9.

4. Руководство по вирусологии. Вирусы и вирусные инфекции человека и животных. /под редакцией Д.К. Львова – Москва, 2013; 1197 с.

5. Ciccocioppo R, Racca F, Scudeller L, et al. Differential cellular localization of Epstein-Barr virus and human cytomegalovirus sin

the colonic mucosa of patients with active or quiescent inflammatory bowel disease. *Immunol Res.* 2016;64(1):191-203.

6. Аглымова Т.А., Хаертынова И.М., Нугманов Р.Т. и соавт. Популяционные аспекты эпидемиологии герпесвирусных инфекций в крупном промышленном городе. *Практическая медицина.* 2017; № 4(105), с. 56-62.

7. Ford AC, Peyrin-Biroulet L. Opportunistic infections with anti-necrosis factor- α therapy in inflammatory bowel disease: meta-analysis of randomized controlled trials *Am J Gastroenterol.* 2013;108(8):1268-76.

8. Goodgame RW. Gastrointestinal cytomegalovirus disease. *Ann Intern Med.* 1993 1;119(9):924-35.

9. Iida T, Ikeya K, Watanabe F, Abe J. et al. Looking for endoscopic features of cytomegalovirus colitis: a study of 187 patients with active ulcerative colitis, positive and negative for cytomegalovirus. *Inflamm Bowel Dis.* 2013;19(6):1156-63.

10. 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.

11. 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.

12. McCoy MH, Post K, Sen JD, et al. qPCR increases sensitivity to detect cytomegalovirus in formalin-fixed, paraffin-embedded tissue of gastrointestinal biopsies. *Hum Pathol* 2014;45(1):48-53.

13. Pfau P, Kochman ML, Furth EE. et al Cytomegalovirus colitis complicating ulcerative colitis in the steroid-naïve patient. *Am J*

Gastroenterol. 2001;96(3):895-9.

14. Kim JW, Boo SJ, Ye BD. et al. Clinical utility of cytomegalovirus antigenemia assay and blood cytomegalovirus DNA PCR for cytomegaloviral colitis patients with moderate to severe ulcerative colitis. *J Crhons Colitis.* 2014;8(7):693-701.

15. 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.

16. Rowan C, Judge C, Cannon MD et al. Severe Symptomatic Primary CMV Infection in Inflammatory Bowel Disease Patients with Low Population Seroprevalence. *Gastroenterol Res Pract.* 2018;28;2018:1029401.

17. Tsuchido Y, Nagao M, Matsuura 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;37(12):2389-2396.

18. Malhi NS, Bhasin DK, Gupta NM et al. Exacerbation of ulcerative colitis by cytomegalovirus infection in an immunocompetent Indian patient. *Trop Gastroenterol.* 2002;23(2):88-90.

19. Schroeder KW, Tremaine WJ, Ilstrup DM. Coated Oral 5-aminosalicylic acid Therapy for mildly to moderate active ulcerative colitis. A randomized study. *N Engl J Med,* 1987;317(26):1625-9.

20. Fajfr M, Stepánová V. Cytomegalovirus and its relationship to chronic inflammatory bowel diseases and tumors. *Klin Mikrobiol Infekc Lek.* 2013;19(3):103-6.

REFERENCES

1. Ivashkin V.T., Sheligin Yu.A., Khalif I.L. et al. Project: Clinical guidelines for the diagnostics and treatment of ulcerative colitis. *Koloproktologia.* 2019; v. 18, no 4, pp. 7-36. (in Russ). DOI: 10.33878/2073-7556-2019-18-4-7-36.

2. Zhukova L.I., Lebedev V.N., Gorodin V.N. et al. Acute cytomegalovirus infection in adults not HIV-infected patients. *Infekcionnye bolezni.* 2013; v. 11, no. 1, pp. 37-43. (in Russ).

3. Cotte L, Drouet E, Bissuel F, et al. Diagnostic value of amplification of human cytomegalovirus DNA from gastrointestinal biopsies from human immunodeficiency virus-infected patients. *J Clin Microbiol.* 1993 Aug;31(8):2066-9.

4. Guide to Virology. Viruses and viral infections of humans and animals. / edited by D.K. Lvov – Moscow, 2013; 1197 p. (in Russ).

5. Ciccocioppo R, Racca F, Scudeller L, 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. *Immunol Res.* 2016;64(1):191-203.

6. Aglyamova T.A., Haertnova I.M., Nugmanov T.R. et al. Population aspects of the epidemiology of herpesvirus infections in a large industrial city. *Prakticheskaya medicina.* 2017; no. 4(105), pp. 56-62. (in Russ).

7. Ford AC, Peyrin-Biroulet L. Opportunistic infections with anti-necrosis factor- α therapy in inflammatory bowel disease: meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Gastroenterol.* 2013;108(8):1268-76. doi: 10.1038/ajg.2013.138.

8. Goodgame RW. Gastrointestinal cytomegalovirus disease. *Ann Intern Med.* 1993 1;119(9):924-35.

9. Iida T, Ikeya K, Watanabe F, Abe J. et al. Looking for endoscopic features of cytomegalovirus colitis: a study of 187 patients with active ulcerative colitis, positive and negative for cytomegalovirus. *Inflamm Bowel Dis.* 2013;19(6):1156-63.

10. 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.

11. 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.

12. McCoy MH, Post K, Sen JD, et al. qPCR increases sensitivity to detect cytomegalovirus in formalin-fixed, paraffin-embedded tissue of gastrointestinal biopsies. *Hum Pathol* 2014;45(1):48-53.

13. Pfau P, Kochman ML, Furth EE. et al Cytomegalovirus colitis complicating ulcerative colitis in the steroid-naïve patient. *Am J Gastroenterol.* 2001;96(3):895-9.

14. Kim JW, Boo SJ, Ye BD. et al. Clinical utility of cytomegalovirus antigenemia assay and blood cytomegalovirus DNA PCR for cytomegaloviral colitis patients with moderate to severe ulcerative colitis. *J Crhons Colitis.* 2014;8(7):693-701.

15. 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.

16. Rowan C, Judge C, Cannon MD et al. Severe Symptomatic Primary CMV Infection in Inflammatory Bowel Disease Patients with Low Population Seroprevalence. *Gastroenterol Res Pract.* 2018;28;2018:1029401.

17. Tsuchido Y, Nagao M, Matsuura 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;37(12):2389-2396.

18. Malhi NS, Bhasin DK, Gupta NM et al. Exacerbation of ulcerative colitis by cytomegalovirus infection in an immunocompetent Indian patient. *Trop Gastroenterol.* 2002;23(2):88-90.

19. Schroeder KW, Tremaine WJ, Ilstrup DM. Coated Oral 5-aminosalicylic acid Therapy for mildly to moderate active ulcerative colitis. A randomized study. *N Engl J Med,* 1987;317(26):1625-9.

20. Fajfr M, Stepánová V. Cytomegalovirus and its relationship to chronic inflammatory bowel diseases and tumors. *Klin Mikrobiol Infekc Lek.* 2013;19(3):103-6.