

<https://doi.org/10.33878/2073-7556-2021-20-3-28-34>



## Влияние цитомегаловирусной инфекции на течение язвенного колита средней и тяжелой степени

Александров Т.Л.<sup>1</sup>, Нанаева Б.А.<sup>1</sup>, Баранова Т.А.<sup>1</sup>, Тишаева И.А.<sup>1</sup>,  
Подольская Д.В.<sup>1</sup>, Педа Е.С.<sup>1</sup>, Князев О.В.<sup>1,2</sup>, Шапина М.В.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России (ул. Саяма Адилья, д. 2, г. Москва, 123423, Россия)

<sup>2</sup> ГБУЗ «МКНЦ имени А.С. Логинава» ДЗМ (шоссе Энтузиастов, д. 86, г. Москва, 111123, Россия)

**РЕЗЮМЕ** ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ: изучить влияние цитомегаловирусной (ЦМВ) инфекции на течение среднетяжелой и тяжелой атак язвенного колита (ЯК).

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ: проведено одноцентровое проспективное когортное исследование с сентября 2018 г. по декабрь 2020 г. В исследование включались пациенты со среднетяжелой и тяжелой атаками ЯК. Всем пациентам проводили колоноскопию с биопсией для количественного определения ДНК ЦМВ методом полимеразной цепной реакции (ПЦР). В дальнейшем пациенты были разделены на подгруппы: с наличием ЦМВ (ЦМВ+) и его отсутствием (ЦМВ-). В подгруппе ЦМВ+ проводилась противовирусная терапия с оценкой вирусологических, клинических и эндоскопических результатов на 19-й день терапии, через месяц после ее завершения и через 6 месяцев. В подгруппе ЦМВ- эти результаты оценивались через 6 месяцев.

РЕЗУЛЬТАТЫ: в исследование включено 126 пациентов. ЦМВ был выявлен у 51 (40,5%) пациента. При этом на его присутствие не влияли ни пол, ни возраст, ни ранее проводимая пациентам терапия. Лабораторные показатели в обеих подгруппах были сопоставимы, как и тяжесть течения ЯК. Выявлено достоверное повышение риска развития гормональной резистентности у пациентов ЦМВ+ с тяжелой атакой ЯК (ОШ 1,33; 95% ДИ: 1,059–19,4). Эффективность противовирусной терапии составила 60,8%. Все пациенты, не ответившие на противовирусную терапию, были оперированы. При этом среди пациентов, у которых противовирусная терапия была эффективна (достигнута эрадикация вируса) необходимости в хирургическом лечении не возникало.

ВЫВОДЫ: ЦМВ инфекция достоверно увеличивает вероятность развития гормональной резистентности у пациентов с тяжелой атакой ЯК, при этом, все пациенты, ответившие на противовирусную терапию, не нуждались в проведении хирургического лечения. Необходимо дальнейшее проведение многоцентровых рандомизированных исследований.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** противовирусная терапия, цитомегаловирусная инфекция, язвенный колит

**КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ:** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ:** Авторы не имеют финансовых или имущественных интересов в материале, обсуждаемом в этой статье.

**ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ:** Александров Т.Л., Нанаева Б.А., Баранова Т.А., Тишаева И.А., Подольская Д.В., Педа Е.С., Князев О.В., Шапина М.В. Влияние цитомегаловирусной инфекции на течение язвенного колита средней и тяжелой степени. *Колопроктология*. 2021; т. 20, № 3, с. 28–34. <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2021-20-3-28-34>

## Effect of cytomegalovirus infection on moderate and severe ulcerative colitis

Timofei L. Alexandrov<sup>1</sup>, Bella A. Nanaeva<sup>1</sup>, Tatyana A. Baranova<sup>1</sup>,  
Irina A. Tishaeva<sup>1</sup>, Daria V. Podolskaya<sup>1</sup>, Ekaterina S. Peda<sup>1</sup>,  
Oleg V. Knyazev<sup>1,2</sup>, Marina V. Shapina<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup>Moscow Clinical Scientific Center named after A.S. Loginov (Entusiastov shosse, 86, Moscow, 111123, Russia)

**ABSTRACT** AIM: to evaluate the effect of cytomegalovirus (CMV) infection on the course of moderate and severe flare ups of ulcerative colitis (UC).

PATIENTS AND METHODS: a prospective cohort single-center study was done in September 2018 — December 2020. The study included patients with moderate and severe flare ups of UC. All patients underwent colonoscopy with biopsy to quantify CMV DNA by polymerase chain reaction (PCR). Subsequently, the patients were divided into

subgroups: with the presence of CMV (CMV+) and its absence (CMV-). In the CMV+ subgroup, antiviral therapy was carried out with an assessment of virological, clinical and endoscopic results on the 19th day of therapy, one month after its completion and after 6 months. In the CMV- subgroup these results were evaluated after 6 months only.

**RESULTS:** the study included 126 patients. CMV was detected in 51 (40.5%). At the same time, its presence was not influenced by gender, age, or previous therapy. Laboratory indicators in both subgroups were comparable, as well as the severity of UC. A significant increase in the risk of developing steroid resistance was revealed in CMV+ patients with severe UC attack (OR 1.33, 95% CI: 1.059–19.4). The effectiveness of antiviral therapy was 60.8%. All patients who did not respond to antiviral therapy underwent surgery. At the same time, among patients in whom antiviral therapy was effective (virus eradication was achieved), there was no need for surgery.

**CONCLUSION:** CMV infection significantly increases the likelihood of developing steroid resistance in patients with severe flare up of UC, while all patients who responded to antiviral therapy did not require surgery. Further multi-center randomized trials are needed.

**KEYWORDS:** antiviral therapy, cytomegalovirus infection, ulcerative colitis

**CONFLICT OF INTEREST:** The authors declare no conflict of interest

**FINANCIAL INTERESTS:** The authors have no financial or proprietary interests in any material discussed in this article.

**FOR CITATION:** Alexandrov T.L., Nanaeva B.A., Baranov T.A., Tishaeva T.A., Podolskaya D.V., Peda E.S., Knyazev O.V., Shapina M.V. Effect of cytomegalovirus infection on moderate and severe ulcerative colitis. *Koloproktologia*. 2021;20(3):28–34. (in Russ.). <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2021-20-3-28-34>

**АДРЕС ДЛЯ ПЕРЕПИСКИ:** Александров Т.Л., ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н.Рыжих» Минздрава России, ул.Саляма Адилы, 2, Москва, 123423, Россия; 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; e-mail: alexandrov\_tl@mail.ru

Дата поступления — 07.06.2021

Received — 07.06.2021

После доработки — 21.06.2021

Revised — 21.06.2021

Принято к публикации — 11.08.2021

Accepted for publication — 11.08.2021

## ВВЕДЕНИЕ

Язвенный колит (ЯК) — хроническое аутоиммунное заболевание толстой кишки, характеризующееся воспалением ее слизистой оболочки [1]. Распространенность язвенного колита в мире составляет около 505 на 100000 населения, при этом тяжелые и среднетяжелые атаки встречаются в 45% случаев [2]. Заболеваемость и распространенность ЯК, наряду с болезнью Крона (БК), наиболее высока в индустриально развитых странах Западной Европы и Северной Америки. В последние годы в развивающихся странах также наблюдается рост этих показателей, вероятно, связанный с изменением факторов окружающей среды, таких как рафинированная диета, изменение микробиоты кишечника, неконтролируемый прием антибиотиков, загрязнение окружающей среды и др. [3–9]. Этиология ЯК до сих пор не установлена. К наиболее важным факторам риска развития ЯК, известным на данный момент, относятся: прекращение курения [10–12], неконтролируемый прием нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВС), оральных контрацептивов, вакцинация и наследственность [13–15]. Выбор лечения определяется тяжестью текущей атаки, протяженностью поражения толстой кишки, наличием внекишечных проявлений, длительностью заболевания, эффективностью и безопасностью ранее проводившейся терапии, а также наличием осложнений ЯК [16].

При лечении среднетяжелых и тяжелых атак язвенного колита для быстрого купирования воспалительного процесса традиционно используются системные глюкокортикостероиды (ГКС). Однако у 10–15% пациентов встречается гормональная резистентность [17–19]. В развитии гормональной резистентности немаловажную роль играет, в том числе, сопутствующая активная ЦМВ-инфекция, которая встречается у 43% пациентов с гормональной резистентностью [20,21]. Прежде всего, возникновению ЦМВ-инфекции способствует снижение иммунитета, которое характерно для пациентов, страдающих ВЗК, получающих иммуносупрессивную терапию. В латентной форме возможна пожизненная персистенция вируса, что и наблюдается в 45–85% случаев. У данного контингента больных ЦМВИ представляет серьезную угрозу жизни, так как при генерализации инфекции может поражаться любая, в том числе жизненно важный, орган [22]. Помимо этого, в настоящее время доказана связь между ЦМВИ и тяжестью течения ВЗК, а также рефрактерностью к проводимой противовоспалительной терапии [23,24].

Клинические проявления, характерные для ВЗК (такие как диарея, примесь крови в стуле, лихорадка и т.п.), являются неспецифическими, могут встречаться при некоторых инфекционных заболеваниях, кроме того, при ВЗК может встречаться ассоциация атаки ВЗК с различными инфекционными агентами. Присоединение этих агентов, как

**Таблица 1.** Предикторы риска развития ЦМВИ  
**Table 1.** Predictors of CMVI risk

Фактор	Коэффициент регрессии	ОР	95% ДИ	p
Продолжительность заболевания	−0,007	0,99	0,99–0,10	0,027
Частичный индекс Мейо	0,312	1,37	1,09–1,72	0,008
ГКС > 20 мг/сут	0,887	2,43	1,44–4,03	0,001
Блокаторы ФНО-α	2,41	11,13	3,31–37,44	< 0,001
Протяженность поражения	0,668	1,95	0,77–4,96	0,160

правило, утяжеляет течение основного заболевания. Gecse K.B., Vermeire S. (2018) подчеркивают важность точного определения причины, утяжеляющей течение ВЗК [25]. Группа китайских ученых под руководством Li Y. провела ретроспективное исследование случаев ВЗК, ассоциированных с Cl. Difficile у пациентов, госпитализированных с января 2010 г. по декабрь 2015 г., и пришла к заключению, что при смешанном инфицировании (ЦМВ и Cl. Difficile) течение ВЗК связано с худшими исходами [26]. Rowan C. с соавторами (2018) рекомендуют проводить диагностические тесты на обнаружение маркеров ЦМВИ у всех пациентов с ВЗК, протекающей с лихорадкой [23]. В 2015 г. в Национальном Центре Здоровья Детей РАН было проведено обследование 43 детей с ВЗК на наличие вирусной инфекции. У 88,4% пациентов подтверждены активные формы герпесвирусной инфекции, а в 16,3% случаев выявлена активная ЦМВИ, наличие которой обусловило более тяжелое течение заболевания [27]. Исследование, проведенное Nowacki T.M. с соавторами, также подтверждает патогенетическую значимость ЦМВ при язвенном колите. Цитомегаловирусный колит часто встречается у больных с тяжелыми формами ЯК. Было установлено, что клиническая активность ЯК, длительность заболевания, распространенность поражения, а также применение ГКС и анти-ФНО-α препаратов являются факторами риска развития ЦМВ-колита ( $p < 0,05$ ). На основании пяти предикторов, была разработана шкала риска развития ЦМВ-колита. Была обнаружена сильная корреляционная связь между некоторыми предикторами и частотой развития ЦМВ-колита (AUC: 0,855; 95% ДИ: 0,79–0,92;  $p < 0,0001$ ) (Табл. 1) [28]. Шкала предикторов определяет риск развития ЦМВ-колита и может помочь провести своевременную диагностику ЦМВИ, а также выбор тактики лечения, особенно при необходимости своевременной оптимизации схем терапии в условиях отсутствия надежных диагностических методов [28].

У ряда пациентов с ремиссией ВЗК присутствие ЦМВ в слизистой оболочке толстой кишки сохраняется, несмотря на отсутствие эндоскопической активности [29]. Этот факт свидетельствует о том, что ЦМВ не всегда обуславливает рецидив заболевания или утяжеляет его течение. На настоящий момент нет четкого понимания того, насколько влияет наличие

ЦМВ на тяжесть течения ВЗК, его рефрактерность к проводимой терапии и насколько необходимо проведение специфической противовирусной терапии. Но это только одна сторона вопроса. Второй, не менее важный аспект, связан с широким использованием в лечении больных ЯК и БК иммуносупрессоров с высоким риском развития инфекционных осложнений на фоне проводимой терапии. При лечении больных иммуносупрессивными препаратами, высока вероятность появления ассоциации ЯК с оппортунистическими инфекциями, что иногда, при генерализации этих инфекций, может приводить к летальному исходу [23]. Также следует отметить, что противовирусная терапия позволяет снизить риск осложнений и частоту выполнения колэктомий [24]. В тоже время, противовирусная терапия не является обязательной для всех больных ЯК с ЦМВИ [25].

В связи с этим нами было проведено собственное исследование, целью которого явилось изучение роли цитомегаловирусной инфекции в течении язвенного колита у пациентов с тяжелыми и среднетяжелыми атаками.

## ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Проспективно в исследование включено 126 пациентов с тяжелыми и среднетяжелыми атаками ЯК, находившихся на лечении в ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России с сентября 2018 г. по декабрь 2020 г. Основные деомографические и лабораторные данные пациентов представлены в табл. 2.

Тяжесть атаки ЯК оценивалась на основании индекса Мейо. Кроме тяжести атаки ЯК для нашего исследования были важными понятия гормональной резистентности и гормональной зависимости. Согласно существующим клиническим рекомендациям по диагностике и лечению ЯК, гормональная резистентность — отсутствие улучшения клинических и лабораторных показателей при терапии системными глюкокортикостероидами (ГКС) из расчета 2 мг/кг массы тела в сутки в пересчете на преднизолон в течение 7 дней при тяжелой атаке, и отсутствие такого ответа при терапии ГКС в дозе 1 мг/кг в сутки при пересчете на преднизолон в течение 2-х

**Таблица 2.** Демографические и клинические характеристики пациентов**Table 2.** Patients' demographics and clinical features

Показатели	Значения показателей
Пол (м/ж), n (%)	78/48 (61,9/37,1)
Средний возраст, годы (M + m)	37,8 + 12,7
Оценка по общей шкале Мейо, n (%)	
3–6 баллов	0 (0)
7–9 баллов	92 (73)
10–12 баллов	34 (27)
Степень тяжести заболевания, n (%)	
Среднетяжелая	91 (72,2)
Тяжелая	35 (37,8)
Острые атаки, n (%)	12 (9,5)
Альбумины, г/л (M + m)	35,5 + 5,6
Гемоглобин, г/л (M + m)	112,2 + 24,3
С-реактивный белок, мг/л (M + m)	43,3 + 52,3
Общий белок, г/л (M + m)	63,2 + 8,5
Лейкоциты, $\times 10^9$ /л (M + m)	8,4 + 3,5
Гормональная резистентность, n (%)	32 (25,4)
Гормональная зависимость, n (%)	41 (32,5)
Эндоскопическая активность, баллы Shroeder (%)	
Минимальная (1)	9 (7,1)
Умеренная (2)	57 (45,2)
Выраженная (3)	60 (47,6)

**Таблица 3.** Характер предшествующей терапии ЯК у ЦМВ+ и ЦМВ– пациентов**Table 3.** Previous treatment for UC in patients with CMVI+ and CMVI–

	Группа ЦМВ+	Группа ЦМВ–
Без терапии, n (%)	8 (15,7)	12 (16,0)
5-АСК, n (%)	29 (56,9)	45 (60)
Тиопурины, n (%)	10 (19,6)	14 (18,7)
Инфликсимаб, n (%)	4 (7,8)	3 (4,0)
Адалимуаб, n (%)	1 (2,0)	0 (0,0)
Голimumаб, n (%)	1 (2,0)	5 (6,7)
Ведолизумаб, n (%)	2 (3,9)	2 (2,7)
Тофацитиниб, n (%)	1 (2,0)	3 (4,0)

неделя при среднетяжелой атаке. Гормональная зависимость — увеличение активности заболевания при снижении дозы ГКС при исходном улучшении или в течении 3-х месяцев после полной отмены ГКС [1]. Всем пациентам ( $n = 126$ ) выполнялось эндоскопическое исследование толстой кишки с взятием биоптатов из сигмовидной кишки размерами 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: «ЦМВ-положительные» (ЦМВ+) и «ЦМВ-отрицательные» (ЦМВ–). ЦМВ+ пациентам наряду с проводимой

терапией назначался ганцикловир из расчета 5 мг/кг 2 раза в сутки в течение 21 дня. Клинический и эндоскопический ответ у пациентов, а у ЦМВ+ больных результаты противовирусной терапии, оценивались через 6 месяцев после выписки из стационара.

У всех пациентов оценивались уровень гемоглобина, альбумина, общего белка, С-реактивного белка, количества лейкоцитов, эритроцитов в день поступления в стационар.

Статистический анализ проводили с помощью компьютерной программы IBM SPSS Statistics 24.0. и STASTICA 7.0. Анализ качественных параметров осуществлялся по частотам встречаемости. Для описания количественных переменных использованы методы описательной статистики: среднее (Mean), стандартное отклонение (Std. Deviation) (M + m). Коэффициент корреляции Спирмена считали значимым при  $p < 0,05$ . При использовании коэффициента ранговой корреляции оценивали тесноту связи между признаками по шкале Чеддока, считая значения коэффициента меньше 0,3 признаком слабой тесноты связи; значения более 0,3, но менее 0,7 — признаком умеренной тесноты связи, а значения 0,7 и более — признаком высокой тесноты связи. Отношение шансов (ОШ) рассчитывали, как события в одной группе к рискам события в другой группе, с 95% доверительными интервалами (ДИ) рассчитывали по таблицам сопряженности с использованием однофакторного логистического регрессионного анализа.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

ДНК ЦМВ в биоптатах был обнаружен у 51 (40,5%) из 126 пациентов. Средний возраст ЦМВ+ пациентов ( $n = 51$ ) составил  $35,0 \pm 13,2$  лет, ЦМВ– пациентов ( $n = 75$ ) —  $35,6 \pm 12,6$  лет. В обеих группах преобладал мужской пол: в группе ЦМВ+ — 72,5%, в группе ЦМВ– — 54,7%. В подгруппе ЦМВ+ пациентов тяжелая атака ЯК была зарегистрирована в 14 (27,5%) наблюдениях, а среди больных ЦМВ– — в 21 (28,0%) ( $p > 0,05$ ). Острая атака ЯК среди ЦМВ+ пациентов отмечена в 8 (15,7%) наблюдениях, среди ЦМВ-отрицательных — в 4 (5,3%) ( $p > 0,05$ ). Соответственно, выраженная эндоскопическая активность в кишке была зафиксирована у 22 (41,3%) и у 38 (50,7%) пациентов ( $p > 0,05$ ). Полученные результаты демонстрируют, что характер и тяжесть атаки не связаны с наличием или отсутствием ЦМВ-инфекции. Нет каких-либо клинических признаков, которые могли с большей или меньшей вероятностью прогнозировать наличие/отсутствие этой инфекции. Также следует подчеркнуть отсутствие различий в характере предшествующей терапии ЯК у ЦМВ+ и ЦМВ– пациентов (Табл. 3).

**Таблица 4.** Лабораторные показатели пациентов по группам**Table 4.** Laboratory data in the groups

Показатель	Группа ЦМВ+ (n = 51)	Группа ЦМВ- (n = 75)
Альбумины, г/л Ме (5%;95%)	35 (32;36,1)	35,8 (33,7;36,4)
Гемоглобин, г/л Ме (5%;95%)	111,6 (109,7; 113,6)	114,1 (110,7; 114,8)
С-реактивный белок, мг/л М + m	32,8+/-38,7	49,7+/-58,4
Общий белок, г/л Ме (5%;95%)	62,3 (61; 63,8)	61,3 (61; 63,9)
Лейкоциты, $\times 10^9$ /л М + m	8,6+/-3,9	8,3+/-3,9

**Таблица 5.** Распределение пациентов проспективной группы по клинической и эндоскопической динамике**Table 5.** Distribution of the prospective group according to clinical and endoscopic changes

Показатель	ЦМВ+ (n = 51)	ЦМВ- (n = 75)	p
Клиническое улучшение через 6 месяцев, n (%)	18 (35,3)	21 (28,0)	0,39
Эндоскопическое улучшение через 6 месяцев, n (%)	28 (54,9)	25 (33,3)	0,13
Клинико-эндоскопическая ремиссия через 6 месяцев, n (%)	14 (27,5)	23 (30,7)	0,77

Системную гормональную терапию перед атакой ЯК получали 11 (21,6%) ЦМВ-положительных пациентов и 9 (12,0%) ЦМВ-отрицательных ( $p > 0,05$ ). Важно подчеркнуть, что среди ЦМВ-положительных пациентов гормональная зависимость зафиксирована в 16 (31,4%) наблюдениях, а среди ЦМВ-отрицательных — в 33,3%. Соответственно гормональная резистентность выявлена в 17 (33,3%) и в 15 (20,0%) наблюдениях. При проведении статистического анализа ЦМВИ достоверно не влияла на частоту развития гормональной резистентности или гормональной зависимости. Однако при проведении анализа среди пациентов с тяжелыми атаками ЯК выявлено достоверное повышение риска формирования гормональной резистентности у ЦМВ+ пациентов (ОШ 1,33; 95% ДИ: 1,059–19,4). Среднее количество копий ДНК ЦМВ в биоптате слизистой оболочки толстой кишки  $12939 \pm 5675 \times 10^5$  клеток. Статистически значимой разницы по основным лабораторным показателям, характеризующим степень тяжести и активность воспалительного процесса, между группами выявлено не было ( $p > 0,05$ ) (Табл. 4).

Особо следует подчеркнуть, что среди ЦМВ-положительных пациентов, получавших противовирусную терапию, колэктомия была выполнена у 8 (15,8%) из 51 человек, среди ЦМВ-отрицательных — у 9 (12,0%) из 75 пациентов ( $p > 0,05$ ). Данный факт свидетельствует, что результаты терапии у ЦМВ-положительных пациентов сопоставимы с результатами стандартной терапии у ЦМВ-отрицательных пациентов. Все пациенты из подгруппы ЦМВ+, которым была произведена колэктомия, не ответили на проводимую противовирусную терапию. Динамика состояния пациентов по основным клиническим показателям представлена в табл. 5.

Эффективность противовирусной терапии, согласно нашим данным, составила 60,8% в отношении элиминации вируса из СОТК.

Таким образом, в диагностике и лечении тяжелых и среднетяжелых атак ЯК необходима информация

о наличии у пациента сопутствующей ЦМВ-инфекции в СОТК. Как следует из проведенного нами исследования, около 50% тяжелых и среднетяжелых атак ЯК сопровождаются наличием ЦМВ-инфекции. При этом ни пол, ни возраст, ни предшествующая терапия системными ГКС, иммуносупрессорами, ГИБП, ни дебют заболевания с тяжелой или среднетяжелой атакой не являются факторами риска развития ЦМВ-инфекции. Полученные нами данные несколько отличаются от результатов немецких ученых, которые отнесли к факторам риска развития ЦМВИ на фоне ЯК мужской пол, возраст старше 60 лет и ранее проводимую системную гормональную терапию [28]. По нашим данным, ЦМВ-инфекция увеличивает риск развития резистентности к проводимой терапии при тяжелых атаках ЯК. В случае эффективности противовирусной терапии у пациентов с сопутствующей активной ЦМВ-инфекцией, риск проведения колэктомии значительно снижается.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Нами установлено, что распространенность ЦМВ-инфекции среди пациентов с тяжелыми и среднетяжелыми атаками ЯК составляет 40,5%. ЦМВ инфекция достоверно влияет на формирование ГР у пациентов с тяжелыми атаками ЯК. Эффективность противовирусной терапии составляет 60,8% и у всех пациентов, ответивших на противовирусную терапию, отмечено клинико-эндоскопическое улучшение. Отсутствие ответа на противовирусную терапию является прогностически неблагоприятным фактором в отношении риска выполнения колэктомии.

Ассоциация ЦМВИ и ВЗК является недостаточно изученной проблемой, представляющей серьезные сложности для гастроэнтерологов и колопроктологов. Не следует забывать, что вопрос о проведении противовирусной терапии у больных ВЗК следует решать индивидуально в каждом конкретном случае.

По мнению большинства специалистов, занимающихся лечением воспалительных заболеваний кишечника, необходимо проведение многоцентровых контролируемых исследований с целью оценки необходимости и эффективности противовирусной терапии ЦМВИ [29].

## УЧАСТИЕ АВТОРОВ

Концепция и дизайн: *Александров Т.Л., Шапина М.В., Князев О.В.*

Сбор и обработка материала: *Александров Т.Л., Нанаева Б.А., Подольская Д.В., Баранова Т.А., Тишаева И.А., Педа Е.С.*

Написание текста: *Александров Т.Л.*

Редактирование текста: *Князев О.В.*

## AUTHORS CONTRIBUTION

Concept and design of the study: *Timofei L. Alexandrov, Marina V. Shapina, Oleg V. Knyazev*

Processing of the material: *Timofei L. Alexandrov, Bella A. Nanaeva, Daria V. Podolskaya, Tatyana A. Baranova, Irina A. Tishaeva, Ekaterina S. Peda*  
Writing of the text: *Timofei L. Alexandrov*  
Editing: *Oleg V. Knyazev*

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ (ORCID)

Александров Т.Л. — 0000-0002-8803-7566

Шапина М.В. — 0000-0003-1172-6221

Князев О.В. — 0000-0001-7250-0977

Нанаева Б.А. — 0000-0003-1697-4670

Баранова Т.А. — 0000-0003-2013-8798

Подольская Д.В. — 0000-0001-5694-1051

## INFORMATION ABOUT THE AUTHORS (ORCID)

Timofei L. Alexandrov — 0000-0002-8803-7566

Marina V. Shapina — 0000-0003-1172-6221

Oleg V. Knyazev — 0000-0001-7250-0977

Bella A. Nanaeva — 0000-0003-1697-4670

Tatyana A. Baranova — 0000-0003-2013-8798

Daria V. Podolskaya — 0000-0001-5694-1051

## ЛИТЕРАТУРА

- Ивашкин В.Т., Шелыгин Ю.А., Белоусова Е.А. и соавт. Проект клинических рекомендаций по диагностике и лечению язвенного колита. *Колопроктология*. 2019;18(4):7–36. DOI: 10.33878/2073-7556-2019-18-4-7-36
- Kotze PG, Steinwurz F, Francisconi C. et al. Review of the epidemiology and burden of ulcerative colitis in Latin America. *Ther Adv Gastroenterol*. 2020;13:1–14
- Molodecky NA, Kaplan GG. Environmental risk factors for inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Hepatol*. 2010;6(5):339–346.
- Shah A, Morrison M, Burger D. et al. Systematic review with meta-analysis: the prevalence of small intestinal bacterial overgrowth in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2019;49(6):624–635.
- Keshteli AH, Madsen KL, Dieleman LA. Diet in the Pathogenesis and Management of Ulcerative Colitis; A Review of Randomized Controlled Dietary Interventions. *Nutrients*. 2019;11(7):1498.
- Dutta AK, Chacko A. Influence of environmental factors on the onset and course of inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol*. 2016;22(3):1088–1100.
- Koloski NA, Bret L, Radford-Smith G. Hygiene hypothesis in inflammatory bowel disease: a critical review of the literature. *World J Gastroenterol*. 2008;14(2):165–173.
- Ho Sh.-M, Lewis JD, Mayer EA. et al. Challenges in IBD Research: Environmental Triggers. *Inflamm Bowel Dis*. 2019;25(2):13–23.
- Cosnes J, Gower-Rousseau C, Seksik P. et al. Epidemiology and natural history of inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology*. 2011;140:1785–94.
- Dubois-Camacho K, Ottum PA, Franco-Muñoz D. et al. Glucocorticosteroid therapy in inflammatory bowel diseases: From clinical practice to molecular biology. *World J Gastroenterol*. 2017;23(36):6628–6638.
- Roberts CJ, Diggle R. Non-smoking: a feature of ulcerative colitis. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1982;285(6339):440.
- Blackwell J, Saxena S, Alexakis Ch. et al. The impact of smoking and smoking cessation on disease outcomes in ulcerative colitis: a nationwide population-based study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2019;50(5):556–567.

- Bonen DK, Cho JH. The genetics of inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2003;124(2):521–536.
- Moninuola OO, Milligan W, Lochhead P. et al. Systematic Review and Meta-analysis: Association between Acetaminophen and Non-steroidal Anti-inflammatory Drugs (NSAIDs) and Risk of Crohn's Disease and Ulcerative Colitis Exacerbation. *Aliment Pharmacol Ther*. 2018;47(11):1428–1439.
- Khalili H. Risk of Inflammatory Bowel Disease with Oral Contraceptives and Menopausal Hormone Therapy: Current Evidence and Future Directions. *Drug Saf*. 2016;39(3):193–197.
- Dignass A, Lindsay JO, Sturm A. et al. Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis Part 2: Current management. *Journal of Crohn's and Colitis*. 2012;6(10):991–1030. DOI: 10.1016/j.crohns.2012.09.002
- D'Haens G. Systematic review: second-generation vs. conventional corticosteroids for induction of remission in ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2016;44:1018–1029.
- Turner D, Walsh CM, Steinhart AH. et al. Response to corticosteroids in severe ulcerative colitis: a systematic review of the literature and a meta-regression. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2007;5:103–110.
- Александров Т.Л., Шапина М.В., Кистенева Л.Б., и соавт. Цитомегаловирусная инфекция у пациентов со среднетяжелой и тяжелой атаками язвенного колита. *Колопроктология*. 2020;19(3):26–36. DOI: 10.33878/2073-7556-2020-19-3-26-36
- Халиф И.Л., Александров Т.Л., Кистенева Л.Б. Цитомегаловирусная инфекция при воспалительных заболеваниях кишечника. Обзор литературы. *Колопроктология*. 2019;18(1):119–126. DOI: 10.33878/2073-7556-2019-18-1-119-126
- Fajfr M, Štěpánová V. Cytomegalovirus and its relationship to chronic inflammatory bowel diseases and tumors. *Klinická Mikrobiologie a Infekční Lekarství*. 2013;19(3):106–109.
- Жукова Л.И., Лебедев В.В., Городин В.Н. и соавт. Острая цитомегаловирусная инфекция у взрослых не ВИЧ-инфицированных пациентов. *Инфекционные болезни*. 2013;11(1):37–43.
- Rowan C, Judge C, MD. Cannon Severe Symptomatic Primary

CMV Infection in Inflammatory Bowel Disease Patients with Low Population Seroprevalence. *Gastroenterol Res Pract.* 2018;28:1–5.

24. 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;25:2389–2396.

25. Gecse KB, Vermeire S. Differential diagnosis of inflammatory bowel disease: imitations and complications. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2018;3(9):644–653.

26. 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.

27. 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.

28. 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;34(2):229–237.

29. Зайцев И.А., Полунин Г.Е., Дорофеев А.Э., и соавт. Цитомегаловирусная инфекция у больных воспалительными заболеваниями кишечника: первый клинический опыт в Донецкой области. *Новости медицины и фармации. Гастроэнтерология.* 2010;313:24–27.

## REFERENCES

1. Ivashkin VT, Sheligin YuA, Khalif IL. et al. Draft clinical recommendations for the diagnosis and treatment of ulcerative colitis. *Koloproktologia.* 2019;18(4):7–36. (in Russ). DOI: 10.33878/2073-7556-2019-18-4-7-36

2. Kotze PG, Steinwurz F, Francisconi C. et al. Review of the epidemiology and burden of ulcerative colitis in Latin America. *Ther Adv Gastroenterol.* 2020;13:1–14.

3. Molodecky NA, Kaplan GG. Environmental risk factors for inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Hepatol.* 2010;6(5):339–346.

4. Shah A, Morrison M, Burger D. et al. Systematic review with meta-analysis: the prevalence of small intestinal bacterial overgrowth in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2019;49(6):624–635.

5. Keshteli AH, Madsen KL, Dieleman LA. Diet in the Pathogenesis and Management of Ulcerative Colitis; A Review of Randomized Controlled Dietary Interventions. *Nutrients.* 2019;11(7):1498.

6. Dutta AK, Chacko A. Influence of environmental factors on the onset and course of inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol.* 2016;22(3):1088–1100.

7. Koloski NA, Bret L, Radford-Smith G. Hygiene hypothesis in inflammatory bowel disease: a critical review of the literature. *World J Gastroenterol.* 2018;14(2):165–173.

8. Ho Sh.-M, Lewis JD, Mayer EA. et al. Challenges in IBD Research: Environmental Triggers. *Inflamm Bowel Dis.* 2019;25(2):13–23.

9. Cosnes J, Gower-Rousseau C, Seksik P. et al. Epidemiology and natural history of inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology.* 2011;140:1785–94.

10. Dubois-Camacho K, Ottum PA, Franco-Muñoz D. et al. Glucocorticosteroid therapy in inflammatory bowel diseases: From clinical practice to molecular biology. *World J Gastroenterol.* 2017;23(36):6628–6638.

11. Roberts CJ, Diggle R. Non-smoking: a feature of ulcerative colitis. *Br Med J. (Clin Res Ed).* 1982;285(6339):440.

12. Blackwell J, Saxena S, Alexakis Ch. et al. The impact of smoking

and smoking cessation on disease outcomes in ulcerative colitis: a nationwide population-based study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2019;50(5):556–567.

13. Bonen DK., Cho JH. The genetics of inflammatory bowel disease. *Gastroenterology.* 2003;124(2):521–536.

14. Moninuola OO, Milligan W, Lochhead P. et al. Systematic Review and Meta-analysis: Association between Acetaminophen and Non-steroidal Anti-inflammatory Drugs (NSAIDs) and Risk of Crohn's Disease and Ulcerative Colitis Exacerbation. *Aliment Pharmacol Ther.* 2018;47(11):1428–1439.

15. Khalili H. Risk of Inflammatory Bowel Disease with Oral Contraceptives and Menopausal Hormone Therapy: Current Evidence and Future Directions. *Drug Saf.* 2016;39(3):193–197.

16. Dignass A, Lindsay JO, Sturm A. et al. Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis Part 2: Current management. *Journal of Crohn's and Colitis.* 2012;6(10):991–1030. DOI: 10.1016/j.crohns.2012.09.002

17. D'Haens G. Systematic review: second-generation vs. conventional corticosteroids for induction of remission in ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2016;44:1018–1029.

18. Turner D, Walsh CM, Steinhart AH. et al. Response to corticosteroids in severe ulcerative colitis: a systematic review of the literature and a meta-regression. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2007;5:103–110.

19. Alexandrov T.L., Shapina M.V., Kisteneva L.B. et al. Cytomegalovirus infection in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. *Koloproktologia.* 2020;19(3):26–36. (in Russ). DOI: 10.33878/2073-7556-2020-19-3-26-36

20. Khalif I.L., Alexandrov T.L., Kisteneva L.B. Cytomegalovirus infection and inflammatory bowel diseases. Review of the literature. *Koloproktologia.* 2019;1(67):119–126. (in Russ). DOI: 10.33878/2073-7556-2019-18-1-119-126

21. Fajfr M, Štěpánová V. Cytomegalovirus and its relationship to chronic inflammatory bowel diseases and tumors. *Klinická Mikrobiologie a Infekční Lekarství.* 2013;19(3):106–109.

22. Zhukova L.I., Lebedev V.N., Gorodin V.N. et al. Acute cytomegalovirus infection in adults not HIV-infected patients. *Infekcionnye bolezni.* 2013;11(1):37–43. (in Russ).

23. Rowan C, Judge C, MD. Cannon Severe Symptomatic Primary CMV Infection in Inflammatory Bowel Disease Patients with Low Population Seroprevalence. *Gastroenterol Res Pract.* 2018;28:1–5.

24. 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;25:2389–2396.

25. Gecse KB, Vermeire S. Differential diagnosis of inflammatory bowel disease: imitations and complications. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2018;3(9):644–653.

26. 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.

27. 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.

28. 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;34(2):229–237.

29. Zaycev I.A., Polunin G.E., Dorofeev A.E. et al. Cytomegalovirus infection in patients with inflammatory bowel diseases: the first experience in Doneckaya department. *Novosti medicini I farmacii.* 2010;313:24–27. (in Russ).