

Цитомегаловирусная инфекция в гастроэнтерологии

И.В. Маев¹, К.А. Великолуг²

¹ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России, Москва, Россия;

²ООО «МедлайН – Сервис», Москва, Россия

Аннотация

Цель. Осветить актуальность гастроинтестинальных проявлений цитомегаловирусной инфекции (ЦМВИ), выделить основные факторы риска ее развития, а также современные тенденции в диагностике и лечении.

Основные положения. ЦМВИ является одним из самых распространенных оппортунистических заболеваний, которое характеризуется многообразием проявлений от бессимптомного течения до тяжелых генерализованных форм с поражением внутренних органов и систем организма. Распространенность ЦМВИ во всем мире составляет 20–95%. Особое внимание уделяется своевременной диагностике, лечению и профилактике ЦМВИ. «Золотым стандартом» в диагностике болезней органов пищеварения, ассоциированных с ЦМВИ, являются иммуногистохимическое исследование и обнаружение ДНК цитомегаловируса в тканях методом полимеразной цепной реакции (ПЦР). Несомненный интерес в диагностике ЦМВИ представляет обнаружение ДНК цитомегаловируса в кале методом цифровой ПЦР. По сравнению с количественной цифровой ПЦР обладает более высокой точностью и чувствительностью. В терапии 1-й линии препаратами выбора являются ганцикловир и валганцикловир. Для лечения пациентов с ЦМВИ, рефрактерной к одной или нескольким предшествующим терапиям, успешно применяют марибавир. Одно из перспективных направлений в лечении цитомегаловирусного колита у пациентов с язвенным колитом – трансплантация фекальной микробиоты.

Заключение. Своевременное выявление факторов риска развития ЦМВИ, внедрение инновационных методов и подходов в диагностике, использование эффективных методов лечения болезней органов пищеварения, ассоциированных с ЦМВИ, позволяют улучшить прогноз основного заболевания и снизить риск развития urgentных состояний в гастроэнтерологии.

Ключевые слова: цитомегаловирусная инфекция, эпидемиология, этиология, патогенез, факторы риска, болезни органов пищеварения, клинические аспекты, диагностика, лечение, профилактика

Цитирование: Маев И.В., Великолуг К.А. Цитомегаловирусная инфекция в гастроэнтерологии. Терапевтический архив. 2024;96(8):723–731. DOI: 10.26442/00403660.2024.08.202814

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

Этиология, патогенез, эпидемиология заболевания

Актуальной проблемой современного здравоохранения является распространенность оппортунистических инфекций среди населения. Особое внимание среди них уделяется цитомегаловирусной инфекции (ЦМВИ).

Европейским региональным бюро Всемирной организации здравоохранения ЦМВИ отнесена к числу болезней, которые определяют будущее инфекционной патологии [1].

Заболевание впервые описал в 1881 г. немецкий патологоанатом Н. Ribbert, который впервые обнаружил цитомегалические клетки и связал их появление с компенсаторной гипертрофией почек при врожденном сифилисе, а в последующем назвал их клетками, похожими на простейших. Термин «цитомегалия» предложен в 1921 г. E. Goodpasture и F. Talbot. В 1926 г. R. Cole и A. Kuttner обосновали вирусную природу цитомегалии. В 1956 г. M. Smith и W. Rowe выделили цитомегаловирус (ЦМВ) на чувствительных клеточных культурах. Вне организма ЦМВ человека развивается в культурах человеческих фибробластов [2].

В изучении ЦМВИ значительная роль принадлежит таким известным и ведущим отечественным ученым, как В.М. Жданов, В.И. Гаврилов, С.А. Демидова и др.

По состоянию на июль 2019 г. согласно данным Международного комитета по таксономии вирусов отряд *Herpesvirales* состоит из 3 семейств: *Alloherpesviridae*, *Herpesviridae*, *Malacoherpesviridae*. Семейство *Herpesviridae*

включает 3 подсемейства: *Alphaherpesvirinae*, *Betaherpesvirinae*, *Gammaherpesvirinae*, а также 13 родов и 80 видов. ЦМВ представляет собой род вирусов из подсемейства *Betaherpesvirinae* семейства *Herpesviridae*. «Семьи» прошли долгий эволюционный процесс, поскольку считается, что их общий предок появился еще до дивергенции позвоночных животных от беспозвоночных около 900 млн лет назад. Длительная коэволюция объясняет высокую адаптивность ЦМВ к иммунному ответу хозяина [3–6].

Особенностями ЦМВ являются крупный геном, содержащий ДНК, возможность репликации без повреждения клетки, малая цитопатогенность в культуре ткани, медленная репликация, сравнительно низкая вирулентность, существенное подавление клеточного иммунитета. Вирионы имеют диаметр около 200 нм и представляют собой двухтяжеские молекулы ДНК, заключенные в нуклеокапсид, окруженный тегументом, покрытым липопротеидной оболочкой [7–9].

При постнатальной ЦМВИ входными воротами для возбудителя служат слизистые оболочки (СО) ротоглотки, дыхательной системы, пищеварительного и генитального трактов. После преодоления вирусом входных ворот и его локального размножения наступает кратковременная виремия, а моноциты и лимфоциты переносят вирус к различным органам [10].

При острой ЦМВИ вирус поражает преимущественно эпителиальные клетки (ЭК) легких, печени, кишечника

Информация об авторах / Information about the authors

✉Великолуг Константин Александрович – д-р мед. наук, врач-гастроэнтеролог, врач-эндоскопист высшей квалификационной категории ООО «МедлайН – Сервис». E-mail: Vel_71@mail.ru

Маев Игорь Вениаминович – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., зав. каф. пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии лечебного фак-та, проректор по учебной работе ФГБОУ ВО «Российский университет медицины»

✉Konstantin A. Velikolug. E-mail: Vel_71@mail.ru

Igor V. Maev. ORCID: 0000-0001-6114-564X

Cytomegalovirus infection in gastroenterology

Igor V. Maev¹, Konstantin A. Velikolug²

¹Russian University of Medicine, Moscow, Russia;

²MedlayN – Service, LLC, Moscow, Russia

Abstract

Aim. To highlight the relevance of gastrointestinal manifestations of cytomegalovirus infection (CMVI), to highlight the main risk factors for the development of this pathology, current trends in diagnosis and treatment.

Key points. CMVI is one of the most common opportunistic diseases, characterized by a variety of manifestations from asymptomatic to severe generalized forms affecting internal organs and body systems. The prevalence of CMVI worldwide ranges from 20 to 95%. Particular attention is paid to timely diagnosis, treatment and prevention of CMVI. The “gold standard” in the diagnosis of digestive diseases associated with CMVI is immunohistochemical examination and detection of cytomegalovirus (CMV) DNA in tissues using the polymerase chain reaction (PCR). Of undoubted interest in the diagnosis of CMV is the detection of CMV DNA in stool using digital PCR. Compared to quantitative PCR, digital PCR has higher accuracy and sensitivity. As first-line therapy, the drugs of choice are ganciclovir and valganciclovir. Maribavir has been successfully used to treat patients with CMV infection refractory to one or more previous therapies. One of the promising directions in the treatment of cytomegalovirus colitis in patients with ulcerative colitis is fecal microbiota transplantation.

Conclusion. Timely identification of risk factors for the development of CMV infection, the introduction of innovative methods and approaches in diagnosis, and the use of effective methods for treating diseases of the digestive system associated with CMV infection can improve the prognosis of the underlying disease and reduce the risk of developing urgent conditions in gastroenterology.

Keywords: cytomegalovirus infection, epidemiology, etiology, pathogenesis, risk factors, diseases of the digestive system, clinical aspects, diagnosis, treatment, prevention

For citation: Maev IV, Velikolug K.A. Cytomegalovirus infection in gastroenterology. *Terapevticheskii Arkhiv* (Ter. Arkh.). 2024;96(8):723–731. DOI: 10.26442/00403660.2024.08.202814

ка, почек, мочевого пузыря, молочных и слюнных желез, генитального тракта. Поражение ЭК облегчает вирусную трансмиссию подлежащим тканям и инфицирование фибробластов. ЦМВ может инфицировать нервные клетки, клетки гладкой мускулатуры, клетки стромы костного мозга [11].

Вирус персистирует и размножается в эндотелиоцитах. Инфицированные эндотелиальные клетки крупных сосудов являются резервуарами ЦМВ и вносят свой вклад в вирулентность, передавая вирус циркулирующим моноцитам. Вирусная инфекция в микрососудах приводит к разрушению зараженных эндотелиальных клеток, их слущиванию, образованию микротромбов. ЦМВИ в микрососудах вызывает постепенное продуктивное поражение всех слоев сосудистой стенки, приводящее к склеротическим изменениям, стенозу и облитерации сосудов. Тромботические осложнения в основном представлены тромбозом легочной артерии, тромбозом глубоких вен нижних конечностей, тромбозом мезентериальных сосудов [12].

ЦМВ индуцирует хроническую латентную инфекцию. Резервуаром вирусных частиц служат моноциты, лимфоциты, эндотелиальные клетки и ЭК [13].

При иммунологических нарушениях могут происходить возобновление репликации вируса, виремия, диссеминация возбудителя, развиваться клинически выраженные заболевания. Активность вирусной репликации, риск манифестации ЦМВИ, тяжесть ее течения во многом определяет глубина иммуносупрессии, прежде всего уровень снижения количества CD4-лимфоцитов в крови [13].

На раннем этапе жизни ЦМВИ может влиять на состав бактериального кишечного микробиома и его связь с развивающейся иммунной системой [14].

Пациенты с дисфункциональным адаптивным иммунным ответом подвергаются более высокому риску развития тяжелой ЦМВИ с поражением различных органов. ЦМВИ может иметь различные клинические проявления: от лихорадки, сиалоаденита, мононуклеозоподобного синдрома, поражения желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) до развития генерализованных форм с последовательным вовлечением в процесс всех органов и систем [2, 15].

В настоящее время в клинической практике используется понятие «цитомегаловирусная болезнь» (ЦМВБ), под которым подразумевается ЦМВИ, протекающая с поражением органов-мишеней, имеющая молекулярно-генетическое, культуральное, гистологическое и иммуногистохимическое подтверждение поражения ЦМВ определенного органа. ЦМВБ является ведущей причиной высокой заболеваемости и смертности у пациентов с синдромом приобретенного иммунного дефицита. Даже в эпоху антиретровирусной терапии ВИЧ-инфицированные пациенты остаются в группе риска развития ЦМВБ. У многих больных, начавших антиретровирусную терапию, дисрегуляция иммунитета приводит к развитию синдрома восстановления иммунитета, отличительным признаком которого является парадоксальное ухудшение на фоне уже ранее диагностированного инфекционного заболевания или развитие новой инфекционной патологии вскоре после начала терапии [16–21].

Актуальной проблемой остается изучение влияния ЦМВИ на пациентов, перенесших трансплантацию солидных органов. Частота развития ЦМВИ у ЦМВ-серонегативных больных, получивших трансплантат от серопозитивного донора (R-/D+), может достигать 78–88% [22, 23].

ЦМВИ может встречаться у больных с общим вариабельным иммунодефицитом, характеризующимся низким уровнем антител, особенно типов иммуноглобулинов (Ig G, M и A [24].

Факторами риска развития внутриутробной ЦМВИ являются предшествующие аборты, выкидыши, мертворождения, ранние детские смерти, юный возраст матери, наличие хронической патологии, осложненное течение настоящей беременности. Факторами риска ЦМВИ на первом году жизни у здоровых детей могут быть грудное вскармливание и этническая принадлежность родителей [14].

Факторами риска развития ЦМВИ у взрослых являются воспалительные заболевания кишечника (ВЗК), стероидная терапия (СТ), химиотерапия, ВИЧ-инфекция, использование искусственной вентиляции легких, длительное пребывание в отделении реанимации и интенсивной терапии, трансплантация солидных органов, аллогенных гемопоэтических стволовых клеток [25–27].

По данным J. Ко и соавт. (2014 г.), независимыми факторами риска развития ЦМВИ у онкологических больных являются мужской пол, низкий индекс массы тела, лимфопения, онкогематологические заболевания, СТ, гемотранфузия [28].

Источником инфекции является только инфицированный человек. Вирус может находиться в слюне, молоке, моче, испражнениях, семенной жидкости, секрете шейки матки. Инфекция передается воздушно-капельным, контактным, половым путем. Перинатальная передача ЦМВ происходит трансплацентарно или постнатально. Возможна также передача инфекции при трансплантации органов и при переливании крови инфицированного донора. Инкубационный период длится в среднем 30–40 дней. Врожденная ЦМВИ диагностируется при наличии клинико-лабораторной картины до 21-го дня жизни [29–31].

У инфицированных ЦМВ женщин вирус выделяется с грудным молоком и обнаруживается методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в сыровотке грудного молока в 70% случаев. Вероятность постнатального инфицирования новорожденного при грудном вскармливании составляет 39–59% и возрастает при вирусной нагрузке более 7×10^3 копий/мл. После инфицирования через молоко дети выделяют вирус через 3 нед – 3 мес [32].

В настоящее время в мире отмечается рост заболеваемости ЦМВИ, что связано как с улучшением качества диагностики, так и с истинным ростом заболевания. Распространенность ЦМВИ во всем мире составляет 20–95% и зависит от возраста, социально-экономического статуса личности и региона проживания, значительно увеличивается с возрастом и существенно выше в странах третьего мира. Первичное инфицирование чаще происходит в детстве, поэтому большинство взрослого населения имеет специфические антитела IgG к ЦМВ. Будучи инфицированным, человек остается вирусоносителем в течение всей жизни, соответственно, чаще всего заболевание проявляется как латентное персистирование вируса [33]. Интересно, что в Сингапуре, который считается высокоразвитой страной, распространенность ЦМВИ у людей старше 65 лет составляет 95% [34], во Франции – 40%, в США – 42–95%. Среди серопозитивных лиц чаще всего встречаются женщины, пожилые люди, неиспаноязычные чернокожие, американцы мексиканского происхождения. Распространению инфекции способствуют неудовлетворительные условия проживания: скученность, отсутствие социально-бытовых удобств, нехватка средств гигиены, санитарии и т.д. [35, 36]. Доля серопозитивных лиц в Российской Федерации составляет 77–90%, при этом региональные различия существенны [37].

Чем выше уровень экономического благосостояния населения, тем выше средний возраст инфицирования ЦМВ и тем меньше доля инфицированных женщин детородного возраста. Так, в Центральной и Южной Америке, Индии инфицированы более 90% женщин репродуктивного возраста [32]. Среди беременных специфические антитела к ЦМВ определяются от 40% в развитых и до 100% в развивающихся странах. Активная инфекция у беременной женщины представляет опасность для плода, т.к. риск при первичном инфицировании составляет 50%, а при реактивации – 5%. Частота внутриутробной передачи ЦМВ находится в пределах 0,2–2,2%, в среднем составляя 1% в популяции [1, 7].

Клинические аспекты

ЦМВИ, сопровождающаяся поражением ЖКТ, является одной из основных причин заболеваемости и смертно-

сти у пациентов с ослабленным иммунитетом за счет реактивации латентного вируса или первичной инфекции.

Первичная ЦМВИ часто протекает бессимптомно или субклинически. При наличии симптомов у взрослых ее часто описывают как самоограничивающийся мононуклеозоподобный синдром, который характеризуется лихорадкой, сыпью и лейкоцитозом с менее выраженной шейной лимфаденопатией, чем у детей, и вызывается вирусом Эпштейна–Барр [38].

По данным исследования, проведенного M. Caplan и соавт. (2021 г.), отмечается высокая (68%) доля заболеваний ЖКТ, вызванных ЦМВ [18].

При ЦМВИ поражение верхних и нижних отделов ЖКТ наблюдается не только у иммунокомпрометированных, но и у иммунокомпетентных пациентов [39].

Из верхних отделов ЖКТ в воспалительный процесс вовлекаются среднегрудной, нижнегрудной сегменты пищевода (88%) и антральный отдел желудка (84%) [40, 41].

Клиническая картина цитомегаловирусного эзофагита (ЦМВ-эзофагита) и цитомегаловирусного гастрита (ЦМВ-гастрита) весьма разнообразна, вариабельна и зависит от локализации и тяжести поражения. По данным H. Wang и соавт. (2016 г.), одинофагия, дисфагия (44%) и боль в надчревной области (31%) являлись наиболее частыми симптомами у больных с ЦМВ-эзофагитом [41], в то время как согласно другим данным [42] боль в надчревной области отмечалась в 39% случаев, желудочно-кишечное кровотечение (ЖКК) – в 20%, тошнота и рвота – в 13%. Бессимптомное течение заболевания наблюдалось в 7% случаев. У больных с ЦМВ-эзофагитом острая почечная недостаточность и госпитализация в отделение реанимации и интенсивной терапии являются предикторами внутрибольничной смертности [43].

D. Murakami и соавт. (2021 г.) зарегистрирован первый случай ЦМВ-эзофагита, возникшего при поверхностном умеренно дифференцированном плоскоклеточном раке пищевода у иммунокомпетентного пациента [44].

Эндоскопическая картина поражения верхних отделов ЖКТ может быть неспецифичной: от незначительно воспаленной СО до эрозий и язв. Язвы могут быть одиночными или множественными, поверхностными или глубокими. При ЦМВ-эзофагите чаще всего встречаются язвы (88%), тогда как ЦМВ-гастрите изъязвления встречаются только в 18% случаев [40, 42]. Несмотря на локализацию в ЖКТ, эрозии и язвы являются, как правило, множественными. Обширные и глубокие изъязвления могут привести к таким серьезным осложнениям, как перфорация и массивное ЖКК [15, 26, 45, 46].

Язвы желудка при ЦМВИ могут быть ошибочно приняты за злокачественное новообразование. По данным компьютерной томографии может быть утолщение стенки желудка и увеличение забрюшинных лимфатических узлов. Иммуногистохимическое исследование (ИГХИ) биоптатов язвы с использованием моноклональных антител к ЦМВ повышает чувствительность гистологического исследования (ГИ) для проведения дифференциальной диагностики ЦМВ-гастрита с лимфомой и раком желудка. Ранняя диагностика позволяет избежать ненужного хирургического лечения и химиолучевой терапии [47].

Цитомегаловирусный энтерит (ЦМВ-энтерит) – редкое заболевание с высоким уровнем смертности, которое встречается не только у лиц с иммуносупрессией, но и у иммунокомпетентных пациентов. Несмотря на развитие эндоскопической службы, возможности капсульной эндоскопии, одно- и двухбаллонной энтероскопии, диагностика

Таблица 1. Характеристики диагностических тестов на ЦМВ-колит (адапт. из [74, 75])
Table 1. Characteristics of diagnostic tests for CMV colitis (adapted from [74, 75])

Диагностический тест	Плюсы	Минусы	Чувствительность, %	Специфичность, %
Определение низкоавидных специфических антител класса IgG	Помогает выявить пациентов с риском развития ЦМВ-колита	Системный тест, не предоставляющий информацию о заболеваниях кишечника	98–100	96–99
Определение антигенемии ЦМВ pp65	Выполнение занимает короткое время (24 ч). Является полезным для прогнозирования клинического течения ЦМВ-колита	Системный тест, не предоставляющий информацию о заболеваниях кишечника	47–67	82–90
Обнаружение ДНК ЦМВ в цельной крови методом ПЦР	Неинвазивный метод (эндоскопическое исследование не требуется)	Порогового значения для диагностики пока нет	44	88
Обнаружение ДНК ЦМВ в тканях методом ПЦР	Очень высокая чувствительность к ЦМВ	Минимальная стоимость пока не ясна. Еще не определены ценность и клиническое значение данного метода	65–100	40–100
Обнаружение ДНК ЦМВ в кале методом ПЦР	Неинвазивный метод (эндоскопическое исследование не требуется). Возможна количественная оценка	Маленький опыт работы с методом	83	93
Вирусологический метод	Высокая чувствительность и специфичность	Длительный срок выполнения (2–4 нед)	45–78	89–100
ГИ. Окраска гематоксилином и эозином	Высокоспецифичен, доказывает наличие заболевания ТК	Инвазивный. Кропотливый. Требуется несколько образцов тканей и опытный патологоанатом	10–87	92–100
ИГХИ	Высокая специфичность, доказывает наличие заболевания ТК. Более чувствителен, чем ГИ	Инвазивный. Длительный срок выполнения (3–5 дней). Требуется несколько образцов тканей и опытный патологоанатом	93	92–100

ЦМВ-энтерита затруднена из-за общего тяжелого состояния больных, различных клинических проявлений (КП) заболевания, высокой стоимости эндоскопических исследований [48, 49].

Пациенты с ЦМФ-энтеритом часто страдают от диареи и генерализованных болей [48, 50, 51].

Р. Уей и соавт. за 2000–2021 г. проведено ретроспективное когортное исследование с целью определения факторов риска развития ЦМВ-энтерита, его КП, прогностических факторов внутрибольничной смертности. По результатам исследования к факторам риска развития ЦМВ-энтерита отнесены лучевая терапия, наличие сопутствующих заболеваний (пневмонии, хронических заболеваний почек), цитомегаловирусного колита (ЦМВ-колита), СТ, иммунодефицита, хронической почечной недостаточности. Основными КП ЦМВ-энтерита были ЖКК (72,2%), боли в животе (55,6%) и лихорадка (33,3%). По результатам эндоскопических исследований язвы выявлены в 72,2% случаев. Высокие уровни С-реактивного белка и лучевая терапия являлись независимыми прогностическими факторами внутрибольничной смертности. У пациентов с ЦМВ-энтеритом показатель летальности был высоким (23,3%). Время

с момента госпитализации пациента до постановки диагноза составило 3 нед [52, 53].

ЦМВ-колит часто наблюдается у пациентов с иммунодефицитными состояниями. Факторами риска развития ЦМВ-колита являются ВИЧ-инфекция, трансплантация солидных органов, лимфопения, СТ, гемотрансфузия. Клинические симптомы ЦМВ-колита не специфичны. Наиболее часто встречаются гематохезия, диарея, боль в животе, лихорадка, снижение массы тела [50].

Впервые развитие ЦМВИ на фоне ВЗК описали Powell и соавт. (1961 г.) [Цит. по: 54]. Среди пациентов с ВЗК ЦМВИ чаще встречается при язвенном колите (ЯК), чем при болезни Крона (БК) [55]. По некоторым данным, доля серопозитивных лиц с БК достигает 70%, однако ЦМВБ редко встречается при БК [56].

Исследование, проведенное S. Hendler и соавт. (2020 г.), показало, что распространенность ЦМВИ среди больных с ЯК в 1998–2014 г. выросла с 1,4 до 6,3 на 1000 госпитализаций по поводу ЯК [57].

При ВЗК клинические симптомы ЦМФ-колита могут имитировать обострение ВЗК (боль в животе, анорексия, недомогание, тошнота, рвота, диарея, кровотечение) и по-

тенциально (около 1% случаев) вызвать перфорацию толстой кишки (ТК) [58].

ЦМВИ увеличивает риск госпитализации пациентов в 8,2 раза в связи с обострением ЯК [59, 60].

Использование иммунодепрессантов в лечении ЯК увеличивает риск развития не только ЦМВИ, но и других оппортунистических инфекций, в частности пневмоцистной пневмонии, вызванной *Pneumocystis jirovecii* [61].

Снижение уровня Ig (G, M, A) тесно связано с рефрактерной ЦМВИ. Риск заражения ЦМВИ у пациентов с ЯК снижается на 80,8% при каждом повышении уровня эозинофилов в периферической крови на $0,1 \times 10^9/\text{л}$. Коррекция эозинопении и гипои иммуноглобулинемии может предотвратить развитие ЦМВИ у пациентов с ЯК [62].

У ЦМВИ отсутствуют патогномоничные эндоскопические симптомы. Эндоскопическая картина при ЦМВ-колите не специфична. Распространенность изъязвлений СО высокая – 70–80% [63, 64]. Эндоскопическая картина при ЦМВ-колите может напоминать изменения при псевдомембранозном колите, ЯК и БК. Иногда ЦМВ-колит ошибочно принимают за злокачественное новообразование прямой кишки или ТК [65, 66].

По данным С. Zhang и соавт. (2016 г.), риск внутрибольничной смертности при ВЗК в сочетании с ЦМВБ был в 7 раз выше по сравнению с пациентами с ВЗК без ЦМВБ. Данная ассоциация если и существует, то не предполагает причинно-следственной связи, т.е. ЦМВБ может быть маркером только тяжелой формы заболевания или рефрактерного ЯК, а не его триггером [67].

Цитомегаловирусный гепатит (ЦМВ-гепатит) может встречаться не только у иммунокомпрометированных лиц, но и у иммунокомпетентных больных. В зависимости от времени инфицирования ЦМВ выделяют врожденный и приобретенный гепатит [68]. Поражение печени – характерный признак врожденной ЦМВИ, что встречается у 40–63,3% больных [69].

Врожденный ЦМВ-гепатит всегда развивается как первично-хронический процесс. В этиологической структуре неонатальных гепатитов цитомегаловирусная этиология составляет до 40% [70].

Приобретенный ЦМВ-гепатит может протекать в форме острой инфекции в рамках мононуклеозоподобного синдрома, а также как самостоятельное заболевание, заканчиваясь выздоровлением с полным восстановлением функционального состояния печени или первично-хроническим процессом [70].

Изменения со стороны печени, характерные для ЦМВИ, включают холангит, гепатит, внутридольковый холестаз, цирроз печени (ЦП). На первом месте среди всех ЦП инфекционной природы у детей старше 1 мес жизни находятся ЦП, связанные с ЦМВИ [69, 71].

Патогенез ЦМВ-гепатита до настоящего времени не до конца ясен. Считается, что ЦМВ поражает желчные протоки с развитием холестатического гепатита. Однако обнаружено, что вирус оказывает и прямое цитопатическое действие непосредственно на паренхиму печени. В патогенезе изолированного ЦМВ-гепатита нельзя исключить и роль различных генотипов ЦМВ, а также полиморфизма генов-кандидатов главного комплекса гистосовместимости (HLA-системы) на хромосоме 6 восприимчивого индивидуума [72, 73].

Диагностика

Учитывая невысокую специфичность клинической картины заболевания, решающая роль в выявлении ЦМВ принадлежит лабораторной диагностике, основанной на

различных методах обнаружения возбудителя (табл. 1). В диагностике важно не просто выявить наличие вируса в организме пациента, но и уточнить его этиологическую роль в развитии заболевания. Материалом для исследования могут быть смыв из носоглотки, слюна, моча, спинномозговая жидкость, кровь, биопсийный материал.

С помощью гистологических и иммуногистохимических методов могут быть выявлены антигены ЦМВ, а также цитопатические изменения в образцах тканей, характерные для ЦМВИ. ЦМВИ может быть диагностирован при ГИ биоптата язвы или нескольких биоптатов СО. Обнаружение в биопсийном материале специфических цитомегалических клеток на фоне лимфогистиоцитарной инфильтрации стромы позволяет установить диагноз ЦМВИ без применения других методов диагностики. Микроскопически такие клетки увеличены, округлены и характеризуются наличием базофильных внутриядерных и/или эозинофильных цитоплазматических телец, образуя так называемый совиный глаз. Характерные морфологические изменения позволяют применять ГИ в диагностике ЦМВБ. Однако ГИ с окраской гематоксилином и эозином имеет более низкую чувствительность по сравнению с ИГХИ и ПЦР (qPCR) в реальном времени [76].

Иммуногистохимическое исследование проводят в основном на образцах тканей и (или) биологических жидкостей, используя, как правило, замороженные срезы образцов биопсийной ткани и (или) центрифугирование клеток на предметном стекле, затем наносят моно- или поликлональные антитела против антигенов ЦМВ и далее визуализируют с помощью стандартных методик (иммуноферментной, иммунофлуоресцентной) [77].

Вирусологический метод остается «золотым стандартом» в диагностике ЦМВИ и основан на выращивании вирусов – возбудителей – в культурах клеток. В настоящее время приведенный метод считается высокоспецифичным и достоверным, однако он оказался малоприменимым в практической деятельности вследствие его высокой стоимости, большой трудоемкости и длительности исследования. Так, вследствие медленного цитопатического действия возбудителя для получения окончательных результатов требуется 2–4 нед. Кроме того, он не дает возможности дифференцировать первичное инфицирование от повторного.

В качестве ускоренных методов диагностики используют методы обнаружения антигенов ЦМВ, иммуноферментный анализ, метод иммунной флуоресценции и ПЦР.

Методы обнаружения антигенов ЦМВ позволяют выявить вирусные белки непосредственно в лейкоцитах периферической крови. Для их обнаружения используют моноклональные антитела, меченные флюорохромом. Традиционно определяют белок pp65 (UL83). Достоинствами метода являются его высокая чувствительность, специфичность и скорость получения результата, а также возможность использования при отсутствии специализированной лаборатории [78]. По данным L. Kredel и соавт. (2019 г.), метод определения ранних белков репликации ЦМВ (pp65) может давать высокий уровень ложноотрицательных результатов [79].

Иммуноферментный анализ используется для определения антител к ЦМВ классов IgM и G с оценкой уровня их авидности. Авидность является косвенным признаком функциональной активности антител. В острый период развития инфекции на 5–7-е сутки сначала образуются специфические IgM, а чуть позже, через 10–14 дней, – специфические низкоавидные IgG. Показатель индекса авидности IgG анти-ЦМВ, превышающий 50–60%, свидетельствует

о наличии в сыворотке высокоавидных антител – маркеров перенесенной в прошлом инфекции или персистирующей инфекции, что позволяет исключить первичное инфицирование ЦМВ в течение последних 3–4 мес. Высокоавидные антитела класса IgG сохраняются пожизненно. О реактивации ЦМВ судят по появлению IgM анти-ЦМВ. Согласно рекомендациям Европейской организации по борьбе с БК и колитом (European Crohn's and Colitis Organization – ECCO) по профилактике, диагностике и лечению инфекций при ВЗК необходимо определять титр специфических антител класса IgG до начала или во время лечения иммунодепрессантами, чтобы выявить пациентов, находящихся в группе риска развития первичной ЦМВИ или реактивации ЦМВИ [80].

В последнее время лидирующее место в диагностике ЦМВИ принадлежит методу ПЦР, который используют для выявления и определения количества ДНК ЦМВ в разных биологических жидкостях и тканях пациента [81].

Обнаружение ДНК ЦМВ в ткани ТК методом ПЦР у больных с ЯК демонстрирует высокую чувствительность (92–96,7%) и специфичность (93–98,7%). Данный метод может быть полезным для диагностики ЦМВИ при подозрении на нее при отрицательных результатах ИГХИ [82].

ECCO рекомендует диагностировать ЦМВ-колит у пациентов с ВЗК обнаружением ДНК ЦМВ в тканях методом ПЦР [83]. Несмотря на высокую чувствительность к ЦМВ, еще не определены ценность и клиническое значение данного метода. Один из источников разногласий связан с разницей между свежими тканями и фиксированными в формалине парафинизированными образцами при проведении ПЦР. Свежую ткань часто трудно получить в клинической практике. А. Mills и соавт. (2013 г.) показывают, что выделение ДНК ЦМВ из парафинизированных образцов методом ПЦР дополняет ИГХИ [84].

М. Suárez-Lledó и соавт. (2019 г.) [85] проводили исследование, целью которого стало сравнение количественной ПЦР и ИГХИ в диагностике ЦМВИ при поражении ЖКТ. Исследовано 186 эндоскопических биоптатов из разных отделов ЖКТ у 123 пациентов после аллогенной трансплантации стволовых клеток. На основании полученных результатов выработан следующий алгоритм ведения больных:

1) если вирусная нагрузка в тканях >10 тыс. копий/мг независимо от результата обнаружения ДНК ЦМВ в цельной крови методом ПЦР, данное состояние рассматривается как ЦМВБ;

2) если вирусная нагрузка в ткани <10 тыс. копий/мг и ДНК ЦМВ в цельной крови обнаружена, данное состояние рассматривается как ЦМВИ, соответственно, рекомендуется проводить превентивную терапию. Если через 7–10 дней после противовирусного лечения клинические симптомы со стороны ЖКТ сохраняются, рекомендовано повторное эндоскопическое исследование с биопсией;

3) если вирусная нагрузка в ткани <10 тыс. копий/мг и ДНК ЦМВ в цельной крови не обнаружена, рекомендована выжидательная тактика по принципу «поживем – увидим». Если в течение 7–10 дней сохраняются клинические симптомы со стороны ЖКТ, рекомендовано повторное эндоскопическое исследование с биопсией.

В диагностике ЦМВИ у пациентов с ВЗК высокую точность продемонстрировала ПЦР при исследовании кала на ДНК ЦМВ. Чувствительность, специфичность и точность выявления ДНК ЦМВ в стуле составили 67–83, 93–96 и 90% соответственно [86].

В последнее время для обнаружения ЦМВ в кале используют цифровую ПЦР (dPCR), представляющую собой биотехнологическое усовершенствование обычных мето-

дов ПЦР, которые могут быть использованы для прямого количественного определения и клональной амплификации цепей нуклеиновых кислот, включая ДНК, кДНК или РНК. По сравнению с количественной цифровой ПЦР обладает более высокой точностью и чувствительностью [87].

Лечение

На протяжении десятилетий основными лекарственными препаратами с прямым противовирусным действием для лечения ЦМВИ у пациентов с ослабленным иммунитетом являются ганцикловир (одобренный в 1988 г.) и валганцикловир (одобренный в 2001 г.). Противовирусный эффект ганцикловира связан с образованием ганцикло-виртрифосфата и конкурентного ингибирования ДНК-полимеразы, а также прямого встраивания в вирусную ДНК, что препятствует репликации вируса. Валганцикловир является пролекарством, которое под действием кишечных ферментов метаболизируется с образованием ганцикловира [88]. Пероральная биодоступность ганцикловира составляет 6–9%, поэтому его не рекомендуется принимать перорально. Пероральная биодоступность валганцикловира составляет 61% [2].

Согласно рекомендациям ECCO необходимо проводить лечение ганцикловиром с возможным переходом на валганцикловир в качестве терапии 1-й линии. Рекомендации предполагают, что через 3–5 дней внутривенного введения ганцикловира возможен переход на пероральный валганцикловир в течение оставшейся части 2–3-недельного курса [89].

Ганцикловир назначают пациентам с тяжелой формой ЦМВИ из расчета 5 мг/кг 2 раза в сутки. Валганцикловир, назначаемый в дозе 900 мг 2 раза в сутки, эффективен у пациентов с ЦМВИ легкой и средней степени тяжести [16].

Оптимальная продолжительность лечения должна определяться ежедневным вирусологическим мониторингом и клиническим ответом. Минимальная продолжительность терапии составляет 2 нед.

Побочные действия ганцикловира, такие как нейтропения, тромбоцитопения, нарушение функции почек, могут осложнить лечение. В подобных ситуациях требуется мультидисциплинарный подход, подразумевающий в том числе взаимодействие с врачами-инфекционистами. В случаях непереносимости ганцикловира или при развитии у пациента к нему резистентности показано применение фоскарнета (одобренного в 1991 г.) и цидофовира (одобренного в 1993 г.). Фоскарнет вводят внутривенно из расчета 90 мг/кг 2 раза в сутки в течение 2–3 нед. Цидофовир назначают из расчета 5 мг/кг 1 раз в неделю в течение 2 нед. Фоскарнет и цидофовир не подходят для профилактики ЦМВИ из-за внутривенного введения и нефротоксичности [50].

Новым препаратом для лечения взрослых и детей с ЦМВИ является марибавир – безопасная альтернатива для лечения пациентов с ЦМВИ, рефрактерной к одной или нескольким предшествующим терапиям, включая лечение ганцикловиром, валганцикловиром, цидофовиром у взрослых, перенесших трансплантацию гемопоэтических клеток или пересадку солидных органов. Марибавир успешно применяют в качестве спасительной терапии у пациентов с рефрактерной (резистентной) ЦМВИ. В то же время широкое его использование приведет к увеличению штаммов ЦМВ, устойчивых к марибавиру, соответственно, данный препарат следует применять в разумных пределах [16].

В лечении ЦМВИ в комплексе с противовирусными препаратами применяют интерфероны Виферон (альфа 2b) и их индукторы (интерферон-α), иммуностимуляторы (мегломина акридонат, тилорон, Анаферон

детский), иммуноглобулин человека или антицитомегаловирусный, интерлейкин-2 [7].

В настоящее время новым, но достаточно эффективным и безопасным методом лечения ЦМВ-колита у пациентов с ЯК является трансплантация фекальной микробиоты [90, 91].

Таким образом, исследование данной актуальной проблемы и использование различных современных подходов, рекомендуемых ЕССО, позволяют успешно проводить противовирусную терапию.

Профилактика

В настоящее время ЦМВИ является одной из важных проблем здравоохранения, что обусловлено многообразием клинических форм болезни с вовлечением в патологический процесс различных органов и систем организма. Приведенное обстоятельство требует внедрения интегративной модели работы специалистов различного профиля, в которой особое внимание уделяется диспансеризации лиц, входящих в группы риска.

Для предотвращения ЦМВИ используют 2 основные стратегии: универсальную профилактику и превентивную терапию, обе из которых эффективны в профилактике данной инфекции [16].

Профилактика направлена на предотвращение внутриутробного инфицирования и включает обследование женщин, назначение иммунокорригирующей терапии до беременности. Пассивную иммунизацию осуществляют гипериммуноглобулином. Активную иммунизацию планируют с помощью вакцин, которые разработаны и проходят клинические исследования [7].

Заключение

Во многих странах мира ЦМВИ, несмотря на достигнутые успехи в лечении, представляет серьезную социальную проблему из-за высокой смертности, которая чаще всего встречается среди лиц с иммунодефицитными состояниями.

Своевременное выявление факторов риска развития ЦМВИ, внедрение инновационных методов и подходов в диагностике, использование эффективных методов лечения болезней органов пищеварения, ассоциированных с ЦМВИ, позволяют улучшить прогноз основного заболевания и снизить риск развития urgentных состояний в гастроэнтерологии.

В решении рассматриваемой проблемы необходима слаженная работа междисциплинарной команды специалистов, что позволяет активно внедрять пациент-ориентированные технологии, а также способствует повышению качества их взаимодействия в процессах диагностики и лечения больных с ЦМВИ.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Список сокращений

БК – болезнь Крона
ВЗК – воспалительные заболевания кишечника
ГИ – гистологическое исследование
ЖКК – желудочно-кишечное кровотечение
ЖКТ – желудочно-кишечный тракт
ИГХИ – иммуногистохимическое исследование
КП – клиническое проявление
ПЦР – полимеразная цепная реакция
СО – слизистая оболочка
СТ – стероидная терапия
ТК – толстая кишка
ЦМВ – цитомегаловирус
ЦМВБ – цитомегаловирусная болезнь

ЦМВ-гастрит – цитомегаловирусный гастрит
ЦМВ-гепатит – цитомегаловирусный гепатит
ЦМВИ – цитомегаловирусная инфекция
ЦМВ-колит – цитомегаловирусный колит
ЦМВ-эзофагит – цитомегаловирусный эзофагит
ЦМВ-энтерит – цитомегаловирусный энтерит
ЦП – цирроз печени
ЭК – эпителиальные клетки
ЯК – язвенный колит
ЕССО (European Crohn's and Colitis Organization) – Европейская организация по борьбе с болезнью Крона и колитом
Ig – иммуноглобулин

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Fowler KB, Boppana SB. Congenital cytomegalovirus infection. *Semin Perinatol*. 2018;42(3):149–54. DOI:10.1053/j.sempri.2018.02.002
2. Fakhreddine AY, Frenette CT, Konijeti GG. A Practical Review of Cytomegalovirus in Gastroenterology and Hepatology. *Gastroenterol Res Pract*. 2019;2019:6156581. DOI:10.1155/2019/6156581
3. Das S, Pellett PE. Spatial relationships between markers for secretory and endosomal machinery in human cytomegalovirus-infected cells versus those in uninfected cells. *J Virol*. 2011;85(12):5864–79. DOI:10.1128/JVI.00155-11
4. Ibanez CE, Schrier R, Ghazal P, et al. Human cytomegalovirus productively infects primary differentiated macrophages. *J Virol*. 1991;65(12):6581–8. DOI:10.1128/JVI.65.12.6581-6588.1991
5. Myerson D, Hackman RC, Nelson JA, et al. Widespread presence of histologically occult cytomegalovirus. *Hum Pathol*. 1984;15(5):430–9. DOI:10.1016/s0046-8177(84)80076-3
6. Sinzger C, Kahl M, Laib K, et al. Tropism of human cytomegalovirus for endothelial cells is determined by a post-entry step dependent on efficient translocation to the nucleus. *J Gen Virol*. 2000;81(Pt.12):3021–35. DOI:10.1099/0022-1317-81-12-3021
7. Клиническое руководство по инфекционным болезням. Под ред. А.В. Горелова. М.: Медкорпесс, 2020 [Klinicheskoe rukovodstvo po infektsionnym bolezniyam. Pod red. AV Gorelova. Moscow: Medkogress, 2020 (in Russian)].

8. Collins-McMillen D, Buehler J, Peppenelli M, Goodrum F. Molecular Determinants and the Regulation of Human Cytomegalovirus Latency and Reactivation. *Viruses*. 2018;10(8). DOI:10.3390/v10080444
9. Poole EL, Nevels MM. Editorial: Cytomegalovirus Pathogenesis and Host Interactions. *Front Cell Infect Microbiol*. 2021;11:711551. DOI:10.3389/fcimb.2021.711551
10. Kenneson A, Cannon MJ. Review and meta-analysis of the epidemiology of congenital cytomegalovirus (CMV) infection. *Rev Med Virol*. 2007;17(4):253-76. DOI:10.1002/rmv.535
11. Rawlinson WD, Boppana SB, Fowler KB, et al. Congenital cytomegalovirus infection in pregnancy and the neonate: consensus recommendations for prevention, diagnosis, and therapy. *Lancet Infect Dis*. 2017;17(6):e177-88. DOI:10.1016/S1473-3099(17)30143-3
12. Kamatani K, Kenzaka T, Sugimoto R, et al. Multiple thrombosis associated with Cytomegalovirus enterocolitis in an immunocompetent patient: a case report. *BMC Infect Dis*. 2021;21(1):530. DOI:10.1186/s12879-021-06230-4
13. Gandhi MK, Khanna R. Human cytomegalovirus: clinical aspects, immune regulation, and emerging treatments. *Lancet Infect Dis*. 2004;4(12):725-38. DOI:10.1016/S1473-3099(04)01202-2
14. Simmons KE. Early-life Human Cytomegalovirus Infections in Canadians: Implications for a Healthy Development. A Thesis submitted in partial fulfillment of the requirements for the degree of master of science in The Faculty of Graduate and Postdoctoral Studies (Pathology and Laboratory Medicine). Vancouver: University of British Columbia, 2019.
15. Safdar A, Armstrong D. Cytomegalovirus. In: Principles and Practice of Transplant Infectious Diseases. USA. 2019; p. 611-42. DOI:10.1007/978-1-4939-9034-4_37
16. Torre-Cisneros J, Humar A. Prevention and Treatment of CMV Infection (and Other Herpes Viruses). *Infectious Diseases in Solid-Organ Transplant*. 2019; p. 65-80. DOI:10.1007/978-3-030-15394-6_6
17. Sun L, Chen JM, Yang K, et al. Cytomegalovirus cell tropism and clinicopathological characteristics in gastrointestinal tract of patients with HIV/AIDS. *Diagn Pathol*. 2022;17(1):9. DOI:10.1186/s13000-022-01193-9
18. Caplan MR, Wilson EMP, Schechter M, et al. High prevalence of gastrointestinal manifestations among Cytomegalovirus end-organ disease in the combination antiretroviral era. *J Virus Erad*. 2021;7(3):100052. DOI:10.1016/j.jve.2021.100052
19. Nangle S, Mitra S, Roskos S, Havlichek D. Cytomegalovirus infection in immunocompetent adults: Is observation still the best strategy? *IDCases*. 2018;14:e00442. DOI:10.1016/j.idcr.2018.e00442
20. Rafailidis PI, Mourtoukou EG, Varbobitis IC, Falagas ME. Severe cytomegalovirus infection in apparently immunocompetent patients: a systematic review. *Virol J*. 2008;5:47. DOI:10.1186/1743-422X-5-47
21. Zhang Z, Liu X, Sang L, et al. Cytomegalovirus reactivation in immunocompetent mechanical ventilation patients: a prospective observational study. *BMC Infect Dis*. 2021;21(1):1026. DOI:10.1186/s12879-021-06698-0
22. Lautenschlager I, Halme L, Höckerstedt K, et al. Cytomegalovirus infection of the liver transplant: virological, histological, immunological, and clinical observations. *Transpl Infect Dis*. 2006;8(1):21-30. DOI:10.1111/j.1399-3062.2006.00122.x
23. Paya CV, Marin E, Keating M, et al. Solid organ transplantation: results and implications of acyclovir use in liver transplants. *J Med Virol*. 1993;Suppl. 1:123-7. DOI:10.1002/jmv.1890410524
24. Kathi P, Tama M, Reddy V, et al. Acute Gastrointestinal Bleeding Due to Cytomegalovirus Colitis in a Patient with Common Variable Immunodeficiency. *ACG Case Rep J*. 2018;5:e40. DOI:10.14309/crj.2018.40
25. Maiorana A, Baccarini P, Foroni M, et al. Human cytomegalovirus infection of the gastrointestinal tract in apparently immunocompetent patients. *Hum Pathol*. 2003;34(12):1331-6. DOI:10.1016/j.humpath.2003.08.005
26. Marques S, Carmo J, Pinto D, et al. Cytomegalovirus Disease of the Upper Gastrointestinal Tract: A 10-Year Retrospective Study. *GE Port J Gastroenterol*. 2017;24(6):262-8. DOI:10.1159/000479232
27. Mohanlal RD, Karstaedt A. Cytomegalovirus infection of the gastrointestinal tract in Soweto, South Africa: A look back at the clinical and histological features over 8 years. *J Infect Dis Epidemiol*. 2017;3:038. DOI:10.23937/2474-3658/1510038
28. Ko JH, Peck KR, Lee WJ, et al. Risk factors for cytomegalovirus gastrointestinal diseases in adult patients with cancer. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2014;33(10):1847-53. DOI:10.1007/s10096-014-2107-x
29. Marsico C, Kimberlin DW. Congenital Cytomegalovirus infection: advances and challenges in diagnosis, prevention and treatment. *Ital J Pediatr*. 2017;43(1):38. DOI:10.1186/s13052-017-0358-8
30. Ahmad S, Mahalik SK, Pati AB, et al. Sigmoid Colonic Stricture Mimicking Hirschsprung Disease in a Cytomegalovirus Positive Immunocompetent Infant. *Indian J Pediatr*. 2021;88(7):724. DOI:10.1007/s12098-021-03730-8
31. Zadrazil Z. Human Cytomegalovirus as a driving force towards Immunosenescence. Doctoral thesis, Nanyang Technological University. Singapore. 2018. DOI:10.32657/10356/73417
32. Infectious Diseases of the Fetus and Newborn Infant. Ch. 23. Cytomegalovirus. Eds. JS Remington, JO Klein. Elsevier. 2011; p. 708-75.
33. Griffiths P, Reeves M. Pathogenesis of human cytomegalovirus in the immunocompromised host. *Nat Rev Microbiol*. 2021;19(12):759-73. DOI:10.1038/s41579-021-00582-z
34. Hadrup SR, Strindhall J, Kollgaard T, et al. Longitudinal studies of clonally expanded CD8 T cells reveal a repertoire shrinkage predicting mortality and an increased number of dysfunctional cytomegalovirus-specific T cells in the very elderly. *J Immunol*. 2006;176(4):2645-53. DOI:10.4049/jimmunol.176.4.2645
35. Bate SL, Dollard SC, Cannon MJ. Cytomegalovirus seroprevalence in the United States: the national health and nutrition examination surveys, 1988-2004. *Clin Infect Dis*. 2010;50(11):1439-47. DOI:10.1086/652438
36. Jentzer A, Veyrard P, Roblin X, et al. Cytomegalovirus and Inflammatory Bowel Diseases (IBD) with a Special Focus on the Link with Ulcerative Colitis (UC). *Microorganisms*. 2020;8(7). DOI:10.3390/microorganisms8071078
37. Аглымова Т.А., Хаертынова И.М., Нугманов Р.Т., Князева О.Ю. Популяционные аспекты эпидемиологии герпесвирусных инфекций в крупном промышленном городе. *Практическая медицина*. 2017;4:56-62 [Aglyamova TA, Khaertynova IM, Nugmanov RT, Knyazeva OYu. Population aspects of the epidemiology of herpes viral infections in a large industrial city. *Practical Medicine*. 2017;4:56-62 (in Russian)].
38. Nolan N, Halai UA, Regunath H, et al. Primary cytomegalovirus infection in immunocompetent adults in the United States – A case series. *IDCases*. 2017;10:123-6. DOI:10.1016/j.idcr.2017.10.008
39. Hwang JB, Park MH, Lee BY, et al. Clinical quiz. Cytomegalovirus infection. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2006;42:607-8.
40. Reggiani Bonetti L, Losi L, Di Gregorio C, et al. Cytomegalovirus infection of the upper gastrointestinal tract: a clinical and pathological study of 30 cases. *Scand J Gastroenterol*. 2011;46(10):1228-35. DOI:10.3109/00365521.2011.594083
41. Wang HW, Kuo CJ, Lin WR, et al. The clinical characteristics and manifestations of cytomegalovirus esophagitis. *Dis Esophagus*. 2016;29(4):392-9. DOI:10.1111/dote.12340
42. Péter A, Telkes G, Varga M, et al. Endoscopic diagnosis of cytomegalovirus infection of upper gastrointestinal tract in solid organ transplant recipients: Hungarian single-center experience. *Clin Transplant*. 2004;18(5):580-4. DOI:10.1111/j.1399-0012.2004.00230.x
43. Yeh PJ, Wu RC, Chen CM, et al. Risk Factors, Clinical and Endoscopic Features, and Clinical Outcomes in Patients with Cytomegalovirus Esophagitis. *J Clin Med*. 2022;11(6). DOI:10.3390/jcm11061583
44. Murakami D, Harada H, Yamato M, Amano Y. Cytomegalovirus-associated esophagitis on early esophageal cancer in immunocompetent host: a case report. *Gut Pathog*. 2021;13(1):24. DOI:10.1186/s13099-021-00418-4
45. Ozaki T, Yamashita H, Kaneko S, et al. Cytomegalovirus disease of the upper gastrointestinal tract in patients with rheumatic diseases: a case series and literature review. *Clin Rheumatol*. 2013;32(11):1683-90. DOI:10.1007/s10067-013-2363-7
46. Matsumura S, Murao M, Ueda T, Suzuki K. Giant gastric ulcer caused by cytomegalovirus in immunocompetent adult. *Dig Liver Dis*. 2023;55(10):1436-8. DOI:10.1016/j.dld.2023.07.020
47. Xiong X, Liu F, Zhao W, et al. Cytomegalovirus infective gastritis in an immunocompetent host misdiagnosed as malignancy on upper gastrointestinal endoscopy: a case report and review of literature. *Hum Pathol*. 2019;92:107-12. DOI:10.1016/j.humpath.2018.12.005
48. Karigane D, Takaya S, Seki Y, et al. Cytomegalovirus enteritis in immunocompetent subjects: a case report and review of the literature. *J Infect Chemother*. 2014;20(5):325-9. DOI:10.1016/j.jiac.2013.12.004
49. You DM, Johnson MD. Cytomegalovirus infection and the gastrointestinal tract. *Curr Gastroenterol Rep*. 2012;14(4):334-42. DOI:10.1007/s11894-012-0266-4
50. Drjagunovs I, Laivacuma S, Zeltiņa I, Derovs A. A quick guide to diagnosis and treatment of cytomegalovirus infection in the gut: current dilemmas. *Proceedings of the Latvian Academy of Sciences Section B. Natural Exact and Applied Sciences*. 2022;76(5-6):585-94 (in Russian)]. DOI:10.2478/prolas-2022-0091
51. Yasuoka K, Fujikawa H, Shibasaki S. Cytomegalovirus enteritis: a surprising cause of severe diarrhoea and protein-losing gastroenteropathy in an intensive care patient. *BMJ Case Rep*. 2022;15(4). DOI:10.1136/bcr-2022-249258
52. Yeh PJ, Chiu CT, Lai MW, et al. Clinical manifestations, risk factors, and prognostic factors of cytomegalovirus enteritis. *Gut Pathog*. 2021;13(1):53. DOI:10.1186/s13099-021-00450-4
53. Yeh PJ, Wu RC, Chiu CT, et al. Cytomegalovirus Diseases of the Gastrointestinal Tract. *Viruses*. 2022;14(2). DOI:10.3390/v14020352
54. Lawlor G, Moss AC. Cytomegalovirus in inflammatory bowel disease: pathogen or innocent bystander? *Inflamm Bowel Dis*. 2010;16(9):1620-7. DOI:10.1002/ibd.21275
55. Yerushalmy-Feler A, Padlipsky J, Cohen S. Diagnosis and Management of CMV Colitis. *Curr Infect Dis Rep*. 2019;21(2):5. DOI:10.1007/s11908-019-0664-y
56. Kim CH, Bahng S, Kang KJ, et al. Cytomegalovirus colitis in patients without inflammatory bowel disease: a single center study. *Scand J Gastroenterol*. 2010;45(11):1295-301. DOI:10.3109/00365521.2010.499962

57. Hendler SA, Barber GE, Okafor PN, et al. Cytomegalovirus infection is associated with worse outcomes in inflammatory bowel disease hospitalizations nationwide. *Int J Colorectal Dis.* 2020;35(5):897-903. DOI:10.1007/s00384-020-03536-8
58. Bontà J, Zeitz J, Frei P, et al. Cytomegalovirus disease in inflammatory bowel disease: epidemiology and disease characteristics in a large single-centre experience. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2016;28(11):1329-34. DOI:10.1097/MEG.0000000000000716
59. Matsumoto S, Yoshida Y. What are the factors that affect hospitalization and surgery for aggravation of ulcerative colitis? *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2014;26(3):282-7. DOI:10.1097/MEG.0000000000000028
60. Park SH, Yang SK, Hong SM, et al. Severe disease activity and cytomegalovirus colitis are predictive of a nonresponse to infliximab in patients with ulcerative colitis. *Dig Dis Sci.* 2013;58(12):3592-9. DOI:10.1007/s10620-013-2828-1
61. Watanabe Y, Hayashi K, Terai S. A Rare Case of Ulcerative Colitis with Severe Pneumocystis jirovecii Pneumonia and Cytomegalovirus Colitis: A Case Report and Literature Review. *Intern Med.* 2022;61(3):339-44. DOI:10.2169/internalmedicine.7953-21
62. Yang H, Wu K, Zhang H, et al. IgA, albumin, and eosinopenia as early indicators of cytomegalovirus infection in patients with acute ulcerative colitis. *BMC Gastroenterol.* 2020;20(1):294. DOI:10.1186/s12876-020-01434-5
63. Ko JH, Peck KR, Lee WJ, et al. Clinical presentation and risk factors for cytomegalovirus colitis in immunocompetent adult patients. *Clin Infect Dis.* 2015;60(6):e20-6. DOI:10.1093/cid/ciu969
64. Matsuda K, Ono S, Ishikawa M, et al. Cecum ulcer is a reliable endoscopic finding in cytomegalovirus colitis concomitant with graft-versus-host disease after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Ann Hematol.* 2018;97(5):877-83. DOI:10.1007/s00277-018-3241-9
65. Chidlovskii E, Deroux A, Bernard S, Couturier P. Cytomegalovirus colitis mimicking rectal carcinoma in an immunocompetent elderly woman. *BMJ Case Rep.* 2016;2016. DOI:10.1136/bcr-2016-214694
66. Jacob S, Zayyani NR. Cytomegalovirus colitis masquerading as rectal malignancy in an immunocompetent patient. *Indian J Pathol Microbiol.* 2015;58(1):80-2. DOI:10.4103/0377-4929.151195
67. Zhang C, Krishna SG, Hinton A, et al. Cytomegalovirus-Related Hospitalization Is Associated With Adverse Outcomes and Increased Health-Care Resource Utilization in Inflammatory Bowel Disease. *Clin Transl Gastroenterol.* 2016;7(3):e150. DOI:10.1038/ctg.2016.10
68. Da Cunha T, Wu GY. Cytomegalovirus Hepatitis in Immunocompetent and Immunocompromised Hosts. *J Clin Transl Hepatol.* 2021;9(1):106-15. DOI:10.14218/JCTH.2020.00088
69. Bilavsky E, Schwarz M, Bar-Sever Z, et al. Hepatic involvement in congenital cytomegalovirus infection – infrequent yet significant. *J Viral Hepat.* 2015;22(9):763-8. DOI:10.1111/jvh.12374
70. Tezer H, Kanik Yüsek S, Gülhan B, et al. Cytomegalovirus hepatitis in 49 pediatric patients with normal immunity. *Turk J Med Sci.* 2016;46(6):1629-33. DOI:10.3906/sag-1507-161
71. Noor A, Panwala A, Forouhar F, Wu GY. Hepatitis caused by herpes viruses: A review. *J Dig Dis.* 2018;19(8):446-55. DOI:10.1111/1751-2980.12640
72. Bentata-Pessayre M, Beaugrand M, Callard P, et al. Granulomatous hepatitis in cytomegalovirus infection in healthy adults. *Ann Med Interne (Paris).* 1987;138(5):353-7 (in French).
73. Ziemann M, Thiele T. Transfusion-transmitted CMV infection – current knowledge and future perspectives. *Transfus Med.* 2017;27(4):238-48. DOI:10.1111/tme.12437
74. Römkens TE, Bulte GJ, Nissen LH, et al. Cytomegalovirus in inflammatory bowel disease: A systematic review. *World J Gastroenterol.* 2016;22(3):1321-30. DOI:10.3748/wjg.v22.i3.1321
75. Park SC, Jeon YM, Jeon YT. Approach to cytomegalovirus infections in patients with ulcerative colitis. *Korean J Intern Med.* 2017;32(3):383-92. DOI:10.3904/kjim.2017.087
76. Tandon P, James P, Cordeiro E, et al. Diagnostic Accuracy of Blood-Based Tests and Histopathology for Cytomegalovirus Reactivation in Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Inflamm Bowel Dis.* 2017;23(4):551-60. DOI:10.1097/MIB.0000000000001073
77. Seo TH, Kim JH, Ko SY, et al. Cytomegalovirus colitis in immunocompetent patients: a clinical and endoscopic study. *Hepatogastroenterology.* 2012;59(119):2137-41. DOI:10.5754/hge10825
78. Bek B, Boeckh M, Lepenies J, et al. High-level sensitivity of quantitative pp65 cytomegalovirus (CMV) antigenemia assay for diagnosis of CMV disease in AIDS patients and follow-up. *J Clin Microbiol.* 1996;34(2):457-9. DOI:10.1128/jcm.34.2.457-459.1996
79. 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.* 2019;34(2):229-37. DOI:10.1007/s00384-018-3170-z
80. Kucharzik T, Ellul P, Greuter T, et al. ECCO Guidelines on the Prevention, Diagnosis, and Management of Infections in Inflammatory Bowel Disease. *J Crohns Colitis.* 2021;15(6):879-913. DOI:10.1093/ecco-jcc/jjab052
81. 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. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2018;37(12):2389-96. DOI:10.1007/s10096-018-3387-3
82. Yadegarynia D, Tehrani S, Roohi M, et al. Prevalence of cytomegalovirus infection in patients with ulcerative colitis: a prospective cross-sectional study in Tehran, Iran. *Iran J Microbiol.* 2018;10(5):342-7.
83. Rahier JF, Magro F, Abreu C, et al. Second European evidence-based consensus on the prevention, diagnosis and management of opportunistic infections in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis.* 2014;8(6):443-68. DOI:10.1016/j.crohns.2013.12.013
84. Mills AM, Guo FP, Copland AP, et al. A comparison of CMV detection in gastrointestinal mucosal biopsies using immunohistochemistry and PCR performed on formalin-fixed, paraffin-embedded tissue. *Am J Surg Pathol.* 2013;37(7):995-1000. DOI:10.1097/PAS.0b013e31827fcc33
85. Suárez-Lledó M, Marcos MÁ, Cuatrecasas M, et al. Quantitative PCR Is Faster, More Objective, and More Reliable Than Immunohistochemistry for the Diagnosis of Cytomegalovirus Gastrointestinal Disease in Allogeneic Stem Cell Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2019;25(11):2281-6. DOI:10.1016/j.bbmt.2019.07.016
86. Ganzemueller T, Kluba J, Becker JU, et al. Detection of Cytomegalovirus (CMV) by Real-Time PCR in Fecal Samples for the Non-Invasive Diagnosis of CMV Intestinal Disease. *J Clin Virol.* 2014;61:517-22.
87. Gu J, Ji H, Liu T, et al. Detection of cytomegalovirus (CMV) by digital PCR in stool samples for the non-invasive diagnosis of CMV gastroenteritis. *Virol J.* 2022;19(1):183. DOI:10.1186/s12985-022-01913-z
88. Ligat G, Cazal R, Hantz S, Alain S. The human cytomegalovirus terminase complex as an antiviral target: a close-up view. *FEMS Microbiol Rev.* 2018;42(2):137-45. DOI:10.1093/femsre/fuy004
89. Pillet S, Pozzetto B, Jarlot C, et al. Management of cytomegalovirus infection in inflammatory bowel diseases. *Dig Liver Dis.* 2012;44(7):541-8. DOI:10.1016/j.dld.2012.03.018
90. Chan S, Isbel NM, Hawley CM, et al. Infectious Complications Following Kidney Transplantation – A Focus on Hepatitis C Infection, Cytomegalovirus Infection and Novel Developments in the Gut Microbiota. *Medicina (Kaunas).* 2019;55(10). DOI:10.3390/medicina55100672
91. Karolewska-Bochenek K, Lazowska-Przeorek I, Grziesowski P, et al. Faecal Microbiota Transfer – a new concept for treating cytomegalovirus colitis in children with ulcerative colitis. *Ann Agric Environ Med.* 2021;28(1):56-60. DOI:10.26444/aaem/118189

Статья поступила в редакцию / The article received: 24.05.2024



OMNIDOCTOR.RU