

ИНФЕКЦИЯ С CYTOMEGALOVIRUS ПРИ ПАЦИЕНТИ С ВЪЗПАЛИТЕЛНИ ЧРЕВНИ ЗАБОЛЯВАНИЯ

П. Пенева, Х. Вълков, Б. Владимирев, П. Пенчев

Клиника по гастроентерология, УМБАЛ "Царица Йоанна – ИСУЛ", Катедра по гастроентерология,
Медицински университет – София

CYTOMEGALOVIRUS INFECTION IN PATIENTS WITH INFLAMMATORY BOWEL DISEASE

P. Peneva, H. Valkov, B. Vladimirov, P. Penchev

Clinic of Gastroenterology, UMHAT "Tsaritsa Yoanna – ISUL", Department of Gastroenterology, Medical University – Sofia

Резюме. Въпреки многобройните проучвания ролята на инфекцията с Cytomegalovirus (CMV) върху тежестта и влошаването на възпалението, както и резистентността към лечение при пациенти с възпалителни чревни заболявания (ВЧЗ) продължава да е актуална тема. През последните години ролята на CMV при обострянията на ВЧЗ е силно обсъждана. Редица автори подкрепят активната роля на CMV при обострянията на ВЧЗ, докато други насърчават концепцията за "невинния" страничен наблюдател, подкрепяйки тезата, че инфекцията с CMV не участва в прогресирането на заболяването. Настоящият литературен обзор има за цел задълбочено да разгледа актуализираната представа за аспекти, свързани с наложена инфекция с CMV при пациенти с ВЧЗ, включително епидемиология, рискови фактори, клинични характеристики, диагностични тестове, място на имunosупресорите, както и показанията за антивирусно лечение.

Ключови думи: Cytomegalovirus, CMV асоцииран колит, цитомегаловирусна инфекция, възпаление, възпалителни чревни заболявания, улцерозен колит, болест на Крон, опортюнистична инфекция

Abstract. Despite multiple studies, the effect of Cytomegalovirus (CMV) infection on the severity and worsening of inflammation, as well as the resistance to treatment in patients with Inflammatory bowel disease (IBD), is still a topic for discussion. During the past years, there have been many discussions on the role of CMV for the worsening of IBD. Some authors acknowledge the active role of CMV for the worsening of IBD, while others encourage the concept of the "innocent" side observer, supporting the idea that the CMV infection does not play a role in disease progression. This review aimed to make a comprehensive analysis of the current aspects of accumulated CMV infection in IBD patients, including epidemiology, risk factors, clinical characteristics, diagnostic tests, the role of immunosuppressants and the indications for antiviral treatment.

Key words: Cytomegalovirus, CMV-associated colitis, Cytomegalovirus infection, inflammation, inflammatory bowel disease, ulcerative colitis, Crohn's disease, opportunistic infection

ВЪВЕДЕНИЕ

Възпалителните чревни заболявания (ВЧЗ) са хронични, имуномедиирани заболявания на гастроинтестиналния тракт (ГИТ). Основните представители на тази нозологична единица – болестта на Крон (БК) и улцерозният колит (УК), представляват мултифакторни заболявания, със сложна патофизиология, включваща генетични фактори, засягащи вродените и адаптивните имунни отговори на чревната лигавица, както и чревния микробиом и факторите на околната среда. Характеризират се с хронично рецидивиращо възпаление на ГИТ [1]. Освен негативното влияние на тези заболявания върху психичното и физическото здраве [2] разходите, свързани с ВЧЗ, сериозно натоварват общественото здравеопазване [3]. Клиничният ход на ВЧЗ може да варира значително, като крайната цел на лече-

нието е да се поддържа добро качество на живот и да се избегнат усложнения, тежки екзацербации и инвалидизация. За да се осъществи това, е важно не само да се осигури бързо облекчаване на клиничните симптоми (клинична ремисия), но и да се постигнат ендоскопско излекуване и хистологична ремисия, тъй като това е свързано с подобрени дългосрочни резултати [4].

Медикаментозната терапия при ВЧЗ е сложна поради мултифакторната етиология на заболяването. Основна цел на фармакотерапията е да потисне генерализирания възпалителен отговор, използвайки най-често медикаменти с имunosупресивно действие [5]. Нарастващата употреба на имunosупресивни терапии е свързана с повишен риск от опортюнистични инфекции [6].

Човешкият CMV е двойноверижен ДНК вирус. Класифицира се в групата *Herpesvirales*, семейс-

тво *Herpesviridae*, включващо още вируси с широко разпространение, като вируса на Epstein-Barr (EBV), Herpes simplex virus типове 1 и 2 (HSV-1, 2), вирус Varicella zoster и човешки херпесен вирус типове 6 и 7 (HHV-6, 7). Диаметърът на вирусната частица е от 150 до 200 nm. Притежава икосаедрична форма, включваща четири основни структурни компонента: външна липидна обвивка, тегумент, нуклеокапсид и вътрешно нуклеопротеидно ядро, помещаващо вирусния геном [7]. Инфекцията с CMV е често срещана – с изчислена приблизителна серопозитивност от 83% в общата популация [8]. Предаването може да стане чрез телесни течности от близко лице, чрез трансплантация на органи и от майката на плода по време на бременност, причинявайки вродена сензоневрална загуба на слуха и неврологични увреждания [9]. След първичната CMV инфекция, която може да бъде симптоматична или безсимптомна, вирусът използва няколко механизма, за да избегне откриването си от имунната система. Той има способността да се интегрира за постоянно в клетъчната ДНК на гостоприемника и да се активира отново в отговор на различни стимули като хронични заболявания, възпалителни процеси и имунни нарушения, които могат да са резултат на имunosупресивна терапия [10]. По този механизъм поддържа персистираща, доживотна инфекция в гостоприемника като латентна форма, която може да бъде открита в няколко типа клетки [11]. Тези клетки са главно миелоидни прогенитори, моноцити и ендотелни клетки, което означава, че CMV може да бъде латентен в няколко органа или тъкани, включително и в дебелото черво, и инфекцията да се реактивира при компрометиран имунен статус. При имунокомпетентни индивиди както острата инфекция, така и последващо реактивиране на вируса обикновено са асимптомни и самоограничаващи се [12]. Реактивирането на CMV е от особено значение, когато съвпада с епизод на обостряне на ВЧЗ [13]. Пациентите с ВЧЗ са предразположени към латентна реактивация на CMV поради наличие на предразполагащи фактори – хронично възпаление в чревната мукоза, неадекватен хранителен прием, увреждане на клетките на имунната система, както и дългосрочен прием на поддържаща имunosупресивна терапия. При УК възпалението на лигавицата и цитокините на Т-хелперните клетки, заедно с имуномодулаторните медикаменти, благоприятстват реактивирането на вируса в дебелото черво, което от своя страна стимулира възпалението на лигавицата [14]. Неразпознатата CMV инфекция при пациенти с ВЧЗ може да доведе до фулминантно заболяване, налагащо колектомия, или дори до фатален край – първият такъв случай на CMV инфекция при УК е описан от Powell и кол. през 1961 година [15]. Все още няма еднозначно становище относно значението на насложената инфекция с вируса

при пациентите с ВЧЗ, особено относно ролята му в индуцирането на обостряне или влошаване на тежестта на УК, влиянието върху резистентността към лечението, ефектите върху краткосрочните и дългосрочните резултати на заболяването.

Целта на този литературен обзор е да представи и систематизира нагледно и задълбочено съвременните данни за ролята на CMV при ВЧЗ, както и подробно да разгледа рисковите фактори, методите на диагностика и лечение на инфекцията.

ЕПИДЕМИОЛОГИЯ НА CMV СРЕД ПАЦИЕНТИ С ВЧЗ

Докладваното разпространение на насложената CMV инфекция при ВЧЗ варира значително в различни проучвания, главно поради разликите в използваните дефиниции, диагностични критерии, включващи хистологични и/или серологични маркери, и специфичните характеристики на изследваните популации. Най-високо разпространение регистрират проучвания, които доказват насложената CMV инфекция, използвайки положителна серумна полимеразна верижна реакция (PCR) [16]. Серологичното разпространение на CMV е сходно между индивиди с ВЧЗ и без съпътстващо ВЧЗ. Скорошен метаанализ, включващ 1168 пациенти с ВЧЗ от 18 проучвания, докладва, че нивата на латентна CMV инфекция, оценени чрез CMV IgG тестове, са 69.6% сред пациентите с ВЧЗ в сравнение с 51.8% в контролната група [17]. Епидемиологичните проучвания показват, че докато CMV серопозитивността при пациенти с БК е съпоставима с тази при пациентите с УК, то честотата на реактивирането на CMV в чревната лигавица е много по-ниска при БК в сравнение с пациенти с УК. Вероятно причината се дължи на по-високото производство на тумор-некротизиращ фактор алфа (TNF- α) при УК, за което се смята, че насърчава активирането на CMV. За разлика от него, БК се счита за възпалителен процес от Th1 тип с високо производство на интерферон гама (IFN γ) от CD4+ Т-клетките, фактор, за който се предполага, че потиска повторното активиране на CMV [19]. Roblin и др. изследват кохорта от пациенти, включваща 60 лица с ВЧЗ с умерена до тежка активност. Техните данни разкриват, че разпространението на CMV инфекцията на тъканно ниво (в интестиналната лигавица, доказано чрез PCR или имунохистохимия) е по-голямо сред пациентите с УК, с 38.1% (16 от 42-ма) засегнати, в сравнение с тези с БК, при които разпространението е 11.1% (2-ма от 18) [20]. Al-Zafiri и сътр. оценяват разпространението на CMV както при пациенти с БК, така и при пациенти с УК за период от 10 години и установяват, че честотата на вируса при БК е била значително по-ниска, отколкото при пациентите с УК (3.5% при БК срещу 8.5% при УК, $P = 0,012$). Въпреки това, подобно на пациентите с УК, по-

напредналата възраст и наличието на съпътстващи заболявания са допринесли за риска от CMV при пациенти с диагноза БК [21].

Данни от проучванията показват, че разпространението на CMV в лигавицата на дебелото черво нараства при пациенти с активен тежък УК, като честотата на насложена инфекция с CMV в лигавицата на дебелото черво варира от 10 до 17% при тези пациенти [22]. Lopes и кол. проследяват 95 ендоскопски активни пациенти с ВЧЗ и съобщават, че 12,1% от тях са имали положителен тъканен PCR за CMV ДНК [19]. Паралелно проучване от Иран показва, че 7% от пациентите с УК са положителни за тъканна PCR CMV ДНК [23]. Проспективно проучване от САЩ, на Kim и екип, включва 122 пациенти с УК и докладва за положителен за CMV резултат (от имунохистохимично оцветяване за CMV антиген на материал от дебелочревна лигавица) при 21-34% пациенти с остър тежък колит, 33-36% при случаи, рефрактерни на системни кортикостероиди, и при 10% от всички активни пациенти с УК [24].

РИСКОВИ ФАКТОРИ ЗА CMV ИНФЕКЦИЯ ПРИ ВЧЗ

При пациенти с ВЧЗ се предполагат няколко рисков фактора като свързани с CMV инфекция. Късната проява на заболяването и напредването на възрастта са докладвани като рискови фактори. Gauss и др. [25] и McCurdy и др. [26] доказват по-висок риск от асоцииран с CMV колит при пациенти с ВЧЗ на възраст над 30 години. Скорошен метаанализ предполага, че пациенти с УК, с по-късна възраст на изява на възпалителното чревно заболяване е по-вероятно да имат повторно активиране на вируса [27]. Сред другите рискови фактори са стадият на активност на заболяването и степента на чревното засягане [28]. В условията на остър тежък колит, Lee и кол. доказват 1.5 пъти по-висок риск от CMV инфекция за всяка точка увеличение по ендоскопския скор на Mayo [29]. Тази констатация е подкрепена от наблюденията от метаанализ с авторски колектив Qin et al., в който рискът от реактивиране на CMV при пациенти с тежък УК е 1.5 пъти по-висок от този при пациенти с лек до умерен УК [27]. Пациенти с УК с екстензивно засягане на дебелото черво (панколит) също са изложени на повишен риск от CMV инфекция (почти 2 пъти) в сравнение с тези с ограничени лезии в левия колон [27].

В допълнение към характеристиките на заболяването, имunosupресивната терапия има значителна роля в риска от повторно активиране на CMV. Ретроспективно проучване показва, че приемът на глюкокортикоиди повишава риска от реактивиране на вируса с почти 3 пъти (OR, 2.95; P < .001) [26]. В мултицентрично, проспективно корейско проучване CMV инфекция е идентифицирана при 43% от пациентите с умерено до теж-

ко активно заболяване (УК) и в по-висок процент – до 67%, при тези, които са били рефрактерни на кортикостероиди [30]. Азатиоприн, калциневринови инхибитори (като циклоспорин А и такролимус) и едновременно използване на повече от два реда имunosupресивни лекарства се определят като рискови фактори, свързани с CMV насложения колит [28]. По-голямата част от литературните доказателства демонстрират, че TNF антагонистите не са рисков фактор за активна CMV инфекция, което дава съмнение, че TNF- α може да има ефект върху реактивирането на вируса [31]. Sandborn и кол. обединяват наличните данни относно безопасността на tofacitinib (малка молекула, Janus kinase инхибитор) за лечение на умерен до тежък УК и съобщават само за един случай на CMV асоцииран колит [32]. Тези данни насочват в посока, че лечението с tofacitinib е безопасно по отношение на риска от инфекция с вируса. Скорошни проучвания показват, че vedolizumab, селективен $\alpha 4\beta 7$ интегринов инхибитор, може да увеличи риска от развитие на CMV заболяване, без обаче да са докладвани последващи усложнения на фона на монотерапия [33].

Таблица 1. Епидемиология и разпространение на CMV инфекцията при пациенти с възпалителни чревни заболявания

Популация	Метод за доказване на CMV	Честота/разпространение	Източник
Пациенти с ВЧЗ (общо)	CMV IgG серология	69.6%	Lv et al. [17]
Контролна група (без ВЧЗ)	CMV IgG серология	51.8%	Lv et al. [17]
Улцерозен колит	Тъканен PCR/имунохистохимия	10-38.1%	Roblin et al. [20]; Kim et al. [24]
Болест на Крон	Тъканен PCR/имунохистохимия	3.5-11.1%	Roblin et al. [20]; Al-Zafiri et al. [21]
Остър тежък улцерозен колит	Имунохистохимия	21-34%	Kim et al. [24]
Кортикостероид-рефрактерен УК	Имунохистохимия	33-67%	Kim et al. [24]; Kim Y. S. et al. [30]
Ендоскопски активни ВЧЗ	Тъканен PCR	7-12.1%	Lopes et al. [19]; Yadegarynia et al. [23]

МЕХАНИЗМИ НА РЕАКТИВИРАНЕ НА CMV В ДЕБЕЛОТО ЧЕРВО ПРИ ВЧЗ

Възпаление

Пациентите с ВЧЗ имат нарушения както във вродените, така и в адаптивните имунни отговори, водещи до повишена локална експресия на различни провъзпалителни цитокини, включи-

телно TNF- α , IFN γ , IL-6 и IL-23. В условията на възпаление инфектираните с CMV моноцити са привлечени към засегнатите области, където претърпяват трансформация в макрофаги и участват в последващото генериране на вирусни инфекциозни частици [34]. Свързването на TNF- α с неговия рецептор иницира каскада с повишено производство на протеинкиназа С и активиране на NF- κ B пътя, което в комбинация с частичната Т-клетъчна дисфункция стимулира транскрипция на CMV гени, загуба на контрол върху латентността на CMV и накрая – вирусна репликация. Тези процеси допълнително се засилват от взаимодействието между активираните моноцити, ендотелни клетки и Т-клетките. Крайният резултат е повишено производство на провъзпалителни цитокини, влошаване на клиничното състояние и в някои случаи – резистентност към лечение [35].

Имуносупресивни лекарства

Системното приложение на някои имуносупресивни лекарства при лица с ВЧЗ може да доведе до повторното активиране на CMV. Проучванията показват повишен риск от реактивация в дебелочревната лигавица при пациенти с ВЧЗ, получаващи системна стероидна терапия [24]. Кортикостероидите могат да играят роля в индуцирането на вирусна репликация чрез потискане функциите на клетките на имунната система, включително тези на естествените клетки убийци (NK), както и на Т-лимфоцитите, което да доведе до реактивиране на вируса [35]. Веднъж активиран, вирусът може да зарази различни видове клетки, включително епителни, ендотелни и интерстициални клетки в различни фази на диференциация. Това води до неконтролиран възпалителен цикъл, характеризиращ се с повишено производство на провъзпалителни цитокини като IL-6 и TNF- α , стимулирайки още повече вирусната репликация. В резултат на това се установява патологичен цикъл, който потенцира чревното възпаление и съответно влошава клиничното състояние [35].

Клинични и ендоскопски характеристики

Симптомите на насложения CMV колит са неспецифични и могат да имитират симптоми на активно ВЧЗ [13]. Клиничната картина може да включва диария, кръвави изпражнения, коремни спазми, чести позиви за дефекация и тенезми, както и системни прояви като фебрилитет, астеноадинамия, неразположение, гадене, повръщане и загуба на тегло [36]. Биохимични отклонения могат да включват повишен С-реактивен протеин (CRP), левкоцитопения, анемия, хипоалбуминемия и тромбоцитопения. Макар и

рядко, е възможно да възникнат и потенциално фатални усложнения като масивна хеморагия, мегаколон, фулминантен колит и перфорация (около 1% от случаите). По данни на метаанализ от Wu et al. при положителни за CMV пациенти е отчетен по-висок риск за остър тежък колит (RR, 1.32; 95% CI, 1.04-1.67), панколит (RR, 1.31; 95% CI; 1.01-1.72) и нужда от спешно оперативно лечение (RR, 2.13; 95% CI, 1.03-4.40). В случаите, когато не се отчита подобрение при лечение с кортикостероиди, трябва да се подозира CMV [37]. Проучванията докладват, че инфекцията с вируса може да повиши риска от резистентност към кортикостероиди при пациенти с ВЧЗ почти двойно, с общ коефициент на риск от 2.12 (95% CI = 1.72-2.61) [38]. Противоречиви са данните относно това дали CMV инфекцията повишава вътреболничната смъртност – някои проучвания описват по-висок процент на смъртност (до 7 пъти по-висок) [36], докато други не установяват толкова силна връзка [16].

Подобно на клиничните симптоми, ендоскопският образ при CMV колит е неспецифичен. Дифузен еритем, петехии и пурпура, исхемия, повърхностни ерозии, язви, стриктури, псевдомембрани и псевдополипи са част от неспецифичните ендоскопски находки. Предполага се, че язви с неправилна форма, подобна на "карта", както и улцерации с добре диференциран ръб и надлъжна форма са свързани с CMV в дебелото черво [39].

Таблица 2. Рискови фактори за реактивиране на Cytomegalovirus при пациенти с възпалителни чревни заболявания

Категория	Рисков фактор	Данни/ефект	Източник
Демографски	• Възраст > 30 години	Повишен риск от CMV колит	Gauss et al. [25]; McCurdy et al. [26]
	• Късна изява на ВЧЗ	По-висок риск от реактивация	Qin et al. [27]
Ход на заболяването	• Тежка активност на УК	~ 1.5 пъти повишен риск	Lee et al. [29]; Qin et al. [27]
	• Панколит	~ 2 пъти повишен риск	Qin et al. [27]
	• Остър тежък колит	Повишена честота на CMV	Kim et al. [24]
Терапия	• Системни кортикостероиди	OR 2.95	McCurdy et al. [26]
	• Азатиоприн	Повишен риск	Jentzer et al. [28]
	• Калциневринови инхибитори	Повишен риск	Jentzer et al. [28]
	• > 2 линии имуносупресия	Повишен риск	Jentzer et al. [28]
	• Анти-TNF терапия	Не е рисков фактор	Ford и Peyrin-Biroulet [31]
	• Vedolizumab	Потенциално повишен риск	Rawa-Golebiewska et al. [33]

ДИАГНОСТИКА НА CMV ИНФЕКЦИЯ

Предизвикателство остава разграничаването между остро обостряне на УК само по себе си и съпътстващ CMV [13]. Разнообразието от методи участват в диагностичния процес при чревната вирусна инфекция – серологични, културални, имунохистохимичен тест (ИХ) за CMV антиген, хистологично оцветяване с хематоксилин и еозин (Х&Е), качествен и количествен PCR за CMV ДНК – както на серум, така и на материал от чревна тъкан. Изолирането на вируса в тъкан от дебелото черво има по-голяма диагностична стойност, отколкото в серум [40]. Актуалните насоки от Европейската крон и колит организация (ЕССО) предлагат хистологичната диагностика като „златен стандарт“ за идентифициране на CMV заболяване при пациентите с ВЧЗ. Хистологичен патогномичен маркер за CMV са т.нар. „CMV телца“ – интрануклеарни или вътреклетъчни включвания. Те се визуализират при оцветяване с Х&Е и/или при имунохистохимичен анализ на хистологията, като по-често се откриват в биопсичен материал от основата на язви, поради което мукозни биопсии трябва да се вземат от основата и ръба на язвените лезии. За оптимална вероятност за идентифициране на CMV в тъкан от дебелото черво се препоръчва провеждане на тотална колоноскопия с минимум 11 биопсии от цялото дебело черво при УК и 16 биопсии при БК [40].

АНТИВИРУСНО ЛЕЧЕНИЕ НА CMV

Към днешна дата няма общоприет консенсус относно терапевтичния подход при активна CMV инфекция при пациенти с ВЧЗ. Изборът дали да се провежда лечение и на конкретен антивирусен медикамент, както и продължителността на терапевтичния курс се определят на базата на индивидуална оценка на съотношението риск-полза, вземайки предвид тежестта на клиничното състояние и персоналните характеристики на пациента и заболяването. Антивирусната терапия може да бъде свързана със значителни странични ефекти и да е неефективна при някои пациенти [41]. Американската колегия по гастроентерология (ACG) и ЕССО препоръчват провеждане на антивирусна терапия при пациенти с умерено до тежко възпаление, при които хистологичното изследване на лигавичната тъкан регистрира висока стойност на копията на вируса, както и при кортикостероид-резистентните и кортикостероид-зависимите пациенти [40, 41]. Медикамент на избор при възрастни е интравенозен ganciclovir, приложен в доза 5 mg/kg два пъти дневно за период от 2 до 3 седмици [40, 42]. Според препоръките на ЕССО при наличие на ранен клиничен отговор (обикновено наблюдаван след 3 до 5 дни след стартиране на лечението) може да се премине към перорален

valganciclovir – с препоръчителна доза 900 mg два пъти дневно за 2 до 3 седмици [38, 40]. Трябва да се има предвид, че възпалението на червата може да компрометира абсорбцията на лекарството, водейки до риск от повторно активиране на CMV. Честотата на клиничната ремисия след курса на лечение при пациентите с ВЧЗ е висока – от 67 до 100% [43]. Честите нежелани реакции при лечение с ganciclovir включват кожни обриви, хипотония, гадене, повръщане и главоболие. Сериозен страничен ефект може да бъде миелотоксичност, изразяваща се най-често с неутропения и тромбоцитопения, поради което е необходимо пациентите да бъдат стриктно мониторираны лабораторно [44]. В случай на резистентност или непоносимост се препоръчва да се премине към foscarnet или cidofovir, като трябва да се има предвид високият риск от нефротоксичност [44].

Място на антивирусното лечение на CMV

Наличните данни за ефекта от антивирусната терапия са спорни. В ретроспективно проучване Al-Zafiri и кол. проследяват приетите по спешност по повод на обостряне на ВЧЗ пациенти и инфекция с CMV за период от 10 години. Резултатите показват, че липсва значителна разлика между пациентите, получили антивирусна терапия, в сравнение с тези, които не са, по отношение на клинично подобрене, риск от колектомия и смъртност (64% срещу 70%) [21]. В систематичен преглед, анализиращ честотата на дългосрочния риск от колектомия при 110 пациенти от 6 проучвания, не се доказва статистически значителна разлика между CMV положителни пациенти с УК, които са получили антивирусна терапия, в сравнение с нелекуваните групи (OR = 1.71; 95% CI: 0.71-4.13) [45]. Въпреки това Shukla и др. докладват значителен благоприятен ефект от приема на антивирусна терапия срещу CMV относно риска от колектомия при кортикостероид-резистентни пациенти с активен УК (odds ratio (OR) – 0.20; 95% CI 0.08-0.49) [46]. Някои проучвания предполагат, че степента на отговор и резултатите от лечението може да зависят от концентрацията на вируса в тъканта на дебелото черво [44]. В проучване, проведено от Jones и сътр., и пациентите с висока степен на плътност на вируса (≥ 5 включвания във всяко отделно поле при ИХ изследване), и тези с ниска (< 5 включвания) регистрират подобрение по отношение на преживяемост и нужда от операция по спешност на фона на антивирусно лечение. По-забележими са обаче резултатите сред пациентите с високостепенна плътност на вируса [44].

ИМУНОСУПРЕСИВНА ТЕРАПИЯ И CYTOMEGALOVIRUS

Според насоките на ЕССО се препоръчва пациентите с леко до умерено активно ВЧЗ и доказана насложена инфекция с CMV да про-

дължат лечението с имunosупресивна терапия, като паралелно се провежда курс с антивирусен препарат при наличие на симптоматика [40]. Спиране или намаляване на имуномодулаторите трябва да се обмисли при пациенти с тежко и неотговарящо на кортикостероиди заболяване, докато симптомите на вируса бъдат овладени на фона на антивирусна терапия [34]. В случаите на системна CMV реактивация (менингоенцефалит, пневмонит, езофагит или хепатит) е необходимо незабавно стартиране на антивирусна терапия и всички имunosупресивни медикаменти трябва временно да бъдат спрени [34]. Според The British Society of Gastroenterology (BSG) насложена инфекция с CMV в дебелото черво при хоспитализирани пациенти с УК може да се лекува с интравенозен ganciclovir, на фона на непреустановен прием кортикостероиди или спасителни – “salvage”, лекарства като infliximab [42]. Употребата на циклоспорин, чието действие индуцира имunosупресивни ефекти чрез инхибиране на Т-клетъчна пролиферация, може да увеличи риска от реактивиране на CMV [34]. Консенсусите са против започване на циклоспорин при пациенти с тежък улцерозен колит и насложена CMV инфекция [34]. За анти-TNF- α лекарствата, най-вече infliximab, се смята, че имат по-нисък риск от повторно активиране на вируса от други имunosупресори [47]. Продължението и стартирането на анти-TNF терапия се считат за безопасни [31]. Pilet и др. докладват, че товарът на CMV ДНК не се е повишил по време на терапията с анти-TNF [47]. Mourad et al. предлагат индукция на ремисия с анти-TNF препарат при насложен CMV колит, последвана от бързо намаляване дозата на стероидите, на фона на антивирусно лечение с интравенозен ganciclovir [34]. Според данни на скорошни проучвания, въпреки че ефективността на vedolizumab не е установена, в обширни кохорти пациенти употребата му е регистрирала положителен ефект при лечението на стероид-резистентен УК с насложен CMV [48].

ПРОГНОЗА ПРИ ПАЦИЕНТИ С ОБОСТРЕН УЛЦЕРОЗЕН КОЛИТ И НАСЛОЖЕНА ИНФЕКЦИЯ С CYTOMEGALOVIRUS

Общоприето е, че повторното активиране на CMV може да предизвиква обостряния, да потенцира лигавичното възпаление и намалява продължителността на ремисията [28]. Пациенти с УК, особено с компрометиран имунен статус от кортикостероидна или друга имunosупресивна терапия, са склонни да развият тежка клинична картина [28]. Проучвания докладват, че при наличие на инфекция с CMV се наблюдава по-често резистентност към терапията за

ВЧЗ, както и по-висок процент усложнения, водещи до по-голям брой колектомии и проведени по спешност такива – съответно по-дълга следоперативна хоспитализация, следоперативни усложнения и повече смъртни случаи [16, 43]. Изследвания съобщават, че между 25 и 81% от кортикостероид-рефрактерните пациенти с УК имат насложена инфекция с CMV [17]. Присъствието на вируса при остър тежък улцерозен колит служи като негативен прогностичен маркер, предполагащ по-тежко или рефрактерно заболяване [38]. По-напредналата възраст, мъжкият пол, съпътстващият коморбидитет, ниското ниво на серумен албумин и тъканен CMV са свързани с повишен риск от колектомия [21]. Друг скорошен метанализ, включващ 1306 пациенти, оценява степента на стероидна резистентност при лица с ВЧЗ [17]. Резултатите регистрират по-висок процент на стероидна резистентност в групата на положителните за *Cytomegalovirus* пациенти (52.9 срещу 30.2%) [17].

Въпреки тези данни трябва да бъде спомената и друга концепция, според която CMV е „невинен наблюдател“ и самата инфекция с вируса не оказва значително вредно въздействие върху хода на ВЧЗ [49]. Данни от проучвания докладват за случаи на активна CMV инфекция при пациенти с УК, които реагират на лечение с кортикостероиди без нужда от антивирусен медикамент [50].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Насложена инфекция с CMV се подозира при пациенти с ВЧЗ, при които се наблюдава влошаване на състоянието на фона на терапия. Забавяне на диагнозата и лечението може да бъде свързано с лоши резултати. Поради тази причина консенсусите препоръчват вирусологичен скрининг, особено в случаи на рефрактерни на лечение пациенти и при тежък рецидив. Късната възраст за поставяне на диагноза ВЧЗ, давността на заболяването, имunosупресивното лечение и тежестта на възпалението са рискови фактори за повторното активиране на вируса. Необходими са повече изследвания, за да се потвърди дали инфекцията с CMV в колона е свързана с резистентност към лечение с кортикостероиди и до каква степен е показателен лош прогностичен маркер при пациенти с ВЧЗ. Съществуват повече данни в подкрепа на тези хипотези за улцерозен колит в сравнение с болест на Крон. Стартирането на антивирусно лечение и цялостният терапевтичен подход към инфекцията при пациентите с ВЧЗ с насложена CMV инфекция са индивидуални и се основават на персонализирана оценка на пациента, тежестта на инфекцията и резистентността към кортикостероиди.

Благодарност: Тази статия е написана с подкрепата на проект BG-RRP-2.004-0004-C01 „Стратегическа научноизследователска и иновационна програма за развитие на Медицински университет – София“.

Библиография

- Chang JT. Pathophysiology of Inflammatory Bowel Diseases. *N Engl J Med*, 2020, 383(27):2652–2664.
- Khan S et al. Factors influencing the quality of life in inflammatory bowel disease: A comprehensive review. *Dis Mon*, 2024, 70(1):101672.
- Piovani D, Danese S, Peyrin-Biroulet L, Bonovas S. Inflammatory bowel disease: estimates from the global burden of disease 2017 study. *Aliment Pharmacol Ther*, 2020, 51(2):261–270.
- Turner D et al. STRIDE-II: An Update on the Selecting Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Disease (STRIDE) Initiative of the International Organization for the Study of IBD (IOIBD): Determining Therapeutic Goals for Treat-to-Target strategies in IBD. *Gastroenterology*, 2021, 160(5):1570–1583.
- Mirchev M, Peruhova M, Boeva I, Stoitsov V. Inflammatory Bowel Disease – Current and Future Perspectives of the Biological Treatment. *Bulg J Hepatogastroenterology*, 2023, (1):1–8.
- Toruner M et al. Risk Factors for Opportunistic Infections in Patients With Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology*, 2008, 134(4):929–936.
- Dioverti MV, Razonable RR. Cytomegalovirus. *Microbiol Spectr*, 2016, 4(4).
- Zuhair M et al. Estimation of the worldwide seroprevalence of cytomegalovirus: A systematic review and meta-analysis. *Rev Med Virol*, 2019, 29(3):1–6.
- Leruez-Ville M, Foulon I, Pass R, Ville Y. Cytomegalovirus infection during pregnancy: state of the science. *Am J Obstet Gynecol*, 2020, 223(3):330–349.
- Rowshani AT, Bemelman FJ, van Leeuwen EMM et al. Clinical and Immunologic Aspects of Cytomegalovirus Infection in Solid Organ Transplant Recipients. *Transplantation*, 2005, 79(4):381–386.
- Serquiña AK, Ziegelbauer JM. How herpesviruses pass on their genomes. *J Cell Biol*, 2017, 216(9):2611–2613.
- Griffiths P, Reeves M. Pathogenesis of human cytomegalovirus in the immunocompromised host. *Nat Rev Microbiol*, 2021, 19(12):759–773.
- Siegmund B. Cytomegalovirus infection associated with inflammatory bowel disease. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2017, 2(5):369–376.
- Kandiel A, Lashner B. Cytomegalovirus colitis complicating inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol*, 2006.
- Powell RD, Warner NE, Levine RS, Kirsner JB. Cytomegalic inclusion disease and ulcerative colitis. *Am J Med*, 1961, 30(2):334–340.
- Römkens TEH. Cytomegalovirus in inflammatory bowel disease: A systematic review. *World J Gastroenterol*, 2016, 22(3):1321.
- Lv Y et al. Is cytomegalovirus infection related to inflammatory bowel disease, especially steroid-resistant inflammatory bowel disease? A meta-analysis. *Infect Drug Resist*, 2017, 10:511–519.
- Garrido E. Clinical significance of cytomegalovirus infection in patients with inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol*, 2013, 19(1):17.
- Lopes S et al. Looking into Enteric Virome in Patients with IBD. *Inflamm Bowel Dis*, 2017, 23(8):1278–1284.
- Roblin X et al. Prevalence of Cytomegalovirus Infection in Steroid-refractory Crohn's Disease. *Inflamm Bowel Dis*, 2012, 18(7):E1396–E1397.
- Al-Zafiri R, Gologan A, Galiatsatos P, Szilagyi A. Cytomegalovirus complicating inflammatory bowel disease: A 10-year experience in a community-based, university-affiliated hospital. *Gastroenterol Hepatol*, 2012, 8(4):230–239.
- Kishore J et al. Infection with cytomegalovirus in patients with inflammatory bowel disease: prevalence, clinical significance and outcome. *J Med Microbiol*, 2004, 53(11):1155–1160.
- Yadegarynia D 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):342–347.
- Kim JJ, Simpson N, Klipfel N et al. Cytomegalovirus Infection in Patients with Active Inflammatory Bowel Disease. *Dig Dis Sci*, 2010, 55(4):1059–1065.
- Gauss A et al. Intestinal cytomegalovirus infection in patients hospitalized for exacerbation of inflammatory bowel disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2015, 27(6):712–720.
- McCurdy JD et al. A Model for Identifying Cytomegalovirus in Patients With Inflammatory Bowel Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2015, 13(1):131–137.
- Qin Y et al. Risk Factors of Cytomegalovirus Reactivation in Ulcerative Colitis Patients: A Meta-Analysis. *Diagnostics*, 2021, 11(11):1952.
- Jentzer A et al. Cytomegalovirus and Inflammatory Bowel Diseases (IBD) with a Special Focus on the Link with Ulcerative Colitis (UC). *Microorganisms*, 2020, 8(7):1078.
- Lee H-S et al. Risk Factors and Clinical Outcomes Associated with Cytomegalovirus Colitis in Patients with Acute Severe Ulcerative Colitis. *Inflamm Bowel Dis*, 2016, 22(4):912–918.
- Kim YS et al. The Prevalence and Efficacy of Ganciclovir on Steroid-refractory Ulcerative Colitis With Cytomegalovirus Infection. *J Clin Gastroenterol*, 2012, 46(1):51–56.
- Ford AC, Peyrin-Biroulet L. Opportunistic infections with anti-tumor necrosis factor- α therapy in inflammatory bowel disease: Meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Gastroenterol*, 2013, 108(8):1268–1276.
- Sandborn WJ et al. Safety of Tofacitinib for Treatment of Ulcerative Colitis, Based on 4.4 Years of Data From Global Clinical Trials. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2019, 17(8):1541–1550.
- Rawa-Golebiewska A, Lenarcik M, Zagórowicz E. Resolution of CMV Infection in the Bowel on Vedolizumab Therapy. *J Crohn's Colitis*, 2019, 13(9):1234–1235.
- Mourad FH, Hashash JG, Kariyawasam VC, Leong RW. Ulcerative Colitis and Cytomegalovirus Infection: From A to Z. *J Crohn's Colitis*, 2020, 14(8):1162–1171.
- Nguyen M, Bradford K, Zhang X, Shih DQ. Cytomegalovirus Reactivation in Ulcerative Colitis Patients. *Ulcers*, 2011, 2011:1–7.
- Levin A, Yaari S, Stoff R et al. Diagnosis of Cytomegalovirus Infection during Exacerbation of Ulcerative Colitis. *Digestion*, 2017, 96(3):142–148.
- Wu X, Wu L, Ji H, Wang F. Relationship Between Cytomegalovirus Infection and Steroid Resistance in Inflammatory Bowel Disease: A Meta-Analysis. *Dig Dis Sci*, 2015, 60(11):3203–3208.
- 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.
- Yoon J et al. Endoscopic features and clinical outcomes of cytomegalovirus gastroenterocolitis in immunocompetent patients. *Sci Rep*, 2021, 11(1):6284.
- Kucharzik T et al. ECCO Guidelines on the Prevention, Diagnosis, and Management of Infections in Inflammatory Bowel Disease. *J Crohn's Colitis*, 2021, 15(6):879–913.
- Beswick L, Ye B, van Langenberg DR. Toward an Algorithm for the Diagnosis and Management of CMV in Patients with Colitis. *Inflamm Bowel Dis*, 2016, 22(12):2966–2976.
- Lamb CA et al. British Society of Gastroenterology consensus guidelines on the management of inflammatory bowel disease in adults. *Gut*, 2019, 68(Suppl 3):s1–s106.
- Sager K, Alam S, Bond A et al. Review article: cytomegalovirus and inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*, 2015, 41(8):725–733.
- Jones A et al. Effects of Antiviral Therapy for Patients With Inflammatory Bowel Disease and a Positive Intestinal Biopsy for Cytomegalovirus. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2015, 13(5):949–955.
- Kopylov U. Antiviral therapy in cytomegalovirus-positive ulcerative colitis: A systematic review and meta-analysis. *World J Gastroenterol*, 2014, 20(10):2695.
- Shukla T, Singh S, Loftus EV et al. Antiviral Therapy in Steroid-refractory Ulcerative Colitis with Cytomegalovirus. *Inflamm Bowel Dis*, 2015, 21(11):2718–2725.
- Pillet S. Cytomegalovirus and ulcerative colitis: Place of antiviral therapy. *World J Gastroenterol*, 2016, 22(6):2030.
- Meeralam Y et al. Cytomegalovirus Colitis in a Patient With Ulcerative Colitis on Vedolizumab Monotherapy. *Cureus*, 2023, 15(2):10–13.
- Lawlor G, Moss AC. Cytomegalovirus in inflammatory bowel disease: Pathogen or innocent bystander? *Inflamm Bowel Dis*, 2010, 16(9):1620–1627.
- Criscuolo V et al. Severe acute colitis associated with CMV: a prevalence study. *Dig Liver Dis*, 2004, 36(12):818–820.

✉ Адрес за кореспонденция:
Д-р П. Пенева
e-mail: petyaapeneva@gmail.com
ORCID номер: 0009-0004-5216-7256