

DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-183-11-126-139

Герпесвирусы и воспалительные заболевания кишечника

Волынец Г.В., Хавкин А.И., Никитин А.В.

Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова (125412, Москва, Талдомская улица, дом 2.)

Herpesvirus and inflammatory bowel disease

G. V. Volynets, A. I. Khavkin, A. V. Nikitin

Pirogov Russian National Research Medical University (125412, Russia, Moscow, Taldomskaya street, 2.)

Для цитирования: Волынец Г.В., Хавкин А.И., Никитин А.В. Герпесвирусы и воспалительные заболевания кишечника. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2020;183(11): 126–139. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-183-11-126-139

For citation: Volynets G. V., Khavkin A. I., Nikitin A. V. Herpesvirus and inflammatory bowel disease. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2020;183(11): 126–139. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-183-11-126-139

✉ Corresponding author:

Хавкин Анатолий Ильич
Anatoly I. Khavkin
gastropedclin@gmail.com

Волынец Галина Васильевна, д.м.н., заведующая отделом гастроэнтерологии, главный научный сотрудник ОСП НИКИ педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева

Хавкин Анатолий Ильич, д.м.н., профессор, главный научный сотрудник отдела гастроэнтерологии ОСП НИКИ педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева

Никитин Артём Вячеславович, к.м.н., ведущий научный сотрудник отдела гастроэнтерологии ОСП НИКИ педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева

Galina V. Volynets, MD, PhD, Dr. Sci, Chief Researcher, Head of the Department of Gastroenterology of the Veltischev; ORCID: 0000-0002-5413-9599

Anatoly I. Khavkin, MD, PhD, Dr. Sci, Professor, Chief Researcher Department of Gastroenterology of the Veltischev; ORCID: 0000-0001-7308-7280

Artyom V. Nikitin, Ph D. Lead researcher Department of Gastroenterology of the Veltischev; Assistant of the Department of Gastroenterology; ORCID: 0000-0001-8837-9243

Резюме

Цель. Провести обзор исследований, характеризующих роль герпесвирусных инфекций в патогенезе воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК).

Введение. Изучение роли герпесвирусных инфекций в патогенезе ВЗК в настоящее время вызывает значительный интерес исследователей разных стран.

Результат. Приведены результаты исследований о значении вирусов герпеса человека (HHV) при воспалительных заболеваниях кишечника (ВЗК) — язвенном колите (ЯК) и болезни Крона (БК), их влиянии на течение этих заболеваний, рефрактерности к лечению ЯК и БК в присутствии HHV. Показано, что большинство исследователей единодушно приходят к выводу о том, что основное внимание необходимо уделять вирусу Эпштейна-Барр (EBV), цитомегаловирусу (CMV) и вирусу герпеса человека 6 типа (HHV-6), которые обнаруживаются в слизистой оболочке толстой кишки у пациентов с ВЗК и влияют как на течение заболеваний, так и на эффективность лечения. Акцентируется внимание на том, что необходимо дифференцировать колит, обусловленный HHV, и ВЗК, протекающие на фоне реактивации HHV, так как подходы к терапии этих состояний различны.

Заключение. Необходимы целенаправленные исследования на изучение роли герпесвирусов человека в патогенезе ВЗК.

Ключевые слова: болезнь Крона, язвенный колит, цитомегаловирус, вирус Эпштейна-Барр, вирус герпеса человека 6 типа, герпесвирусные инфекции

Summary

Aim. Conduct a review of studies characterizing the role of herpesvirus infections in the pathogenesis of inflammatory bowel disease (IBD).

Introduction. The study of the role of herpes virus infections in the pathogenesis of inflammatory bowel disease (IBD) is currently of considerable interest to researchers from different countries.

Result. The results of studies on the significance of human herpes viruses (HHV) in inflammatory bowel diseases (IBD) — ulcerative colitis (UC) and Crohn's disease (CD), their effect on the course of these diseases, and refractory treatment of UC and CD in the presence of HHV are presented.

It is shown that most researchers unanimously conclude that the main attention should be paid to Epstein-Barr virus (EBV), cytomegalovirus (CMV) and human herpes simplex virus type 6 (HHV-6), which are found in the mucous membrane of the colon in patients with IBD and affect both the course of the disease and the effectiveness of the treatment. Attention is focused on the fact that it is necessary to differentiate colitis due to HHV and IBD, proceeding against the background of HHV reactivation, since approaches to the treatment of these conditions are different.

Conclusion. Requires targeted research on the role of human herpes viruses in the pathogenesis of IBD.

Keywords: Crohn's disease, ulcerative colitis, cytomegalovirus, Epstein-Barr virus, human herpes simplex virus type 6, herpes viruses

Введение

Вирусы семейства герпесвирусов относятся к ДНК-содержащим вирусам, которые могут вызывать различные болезни. Большинство населения планеты инфицированы герпесвирусами. По состоянию на май 2016 года в Международном комитете по таксономии вирусов (ICTV) зарегистрированы 86 видов герпесвирусов [1]. Известно, что восемь типов вирусов герпеса являются патогенными для человека [1, 2]:

- вирус герпеса человека 1 типа (*Human alphaherpesvirus 1*), или вирус простого герпеса первого типа (*Herpes simplex virus-1 – HSV-1*),
- вирус герпеса человека 2 типа (*Human alphaherpesvirus 2*), или вирус простого герпеса второго типа (*Herpes simplex virus-2 – HSV-2*),
- вирус герпеса человека 3 типа (*Human alphaherpesvirus 3*), или вирус ветряной оспы (*Varicella-zoster virus – VZV*),
- вирус герпеса человека 4 типа (*Human gamma-herpesvirus 4*), или вирус Эпштейна-Барр (*Epstein-Barr virus – EBV*),
- вирус герпеса человека 5 типа (*Human betaherpesvirus 5*), или цитомегаловирус человека (*Human cytomegalovirus – HCMV* или *CMV*)
- вирус герпеса человека 6 типа (*Human betaherpesvirus 6A* и *Human betaherpesvirus 6B*), или *Human herpesvirus 6A – HHV-6A* и *Human herpesvirus 6B – HHV-6B*.
- вирус герпеса человека 7 типа (*Human betaherpesvirus 7*), или *Human herpesvirus 7 – HHV-7*,
- вирус герпеса человека 8 типа (*Human gamma-herpesvirus 8*), или герпес, ассоциированный с саркомой Капоши (*Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus – KSHV*) – *HHV-8*.

Характерной особенностью герпесвирусов человека (HHV) является пребывание их в организме человека в латентном состоянии [1].

HHV и воспалительные заболевания кишечника (ВЗК)

Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК) составляют два основных состояния: болезнь Крона (БК) и язвенный колит (ЯК), которые являются хроническими рецидивирующими формами ВЗК, протекающими с иммуноопосредованным воспалительным ответом в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ), представляют собой сложные многофакторные заболевания, в возникновении которых играют роль генетические факторы, нарушения барьерной функции слизистой оболочки (СО) ЖКТ, состояние микробиоты, изменения иммунологической реактивности, негативные влияния факторов окружающей среды и инфекционные агенты [3, 4, 5].

Триггерами или рефрактерными факторами у пациентов с ВЗК являются многие патогены, хотя ни один инфекционный агент не был идентифицирован как причина этих заболеваний [6]. В последнее время считается, что одним из патогенетических механизмов развития ВЗК является потеря иммунной толерантности к комменсальным кишечным бактериям. Этому явлению способствуют несколько генов восприимчивости ВЗК, связанных с врожденным иммунитетом и аутофагией (например, *NOD2/CARD15*, *ATG16L1*, *IRGM*) [7, 8].

Изучение распространенности и патогенности HHV у пациентов с ВЗК в настоящее время вызывает большой интерес исследователей разных стран. Так, исследование по идентификации восьми HHV (HSV1–2, VZV, CMV, EBV, HHV-6, HHV-7, HHV-8) в СО толстой кишки 89 пациентов с колоректальной язвой при колоноскопии (ВЗК n=41) в сравнении с результатами иммунокомпетентных людей (n=26) и пациентов (n=22), зараженных вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), показало, что при ВЗК положительные показатели были следующими [9]: HSV-1–0%, HSV-2–0%, VZV – 0%, EBV – 53,7%, CMV – 24,4%, HHV-6–39%, HHV-7–39%, HHV-8–0%.

Показатели позитивности EBV в СО толстой кишки у иммунокомпетентных лиц, пациентов с ВЗК и у пациентов с ВИЧ были соответственно 23,1%, 53,7%, 72,7%; показатели позитивности CMV были соответственно 7,7%, 24,4%, 54,5%. Различий позитивности показателей других HHV в сравниваемых группах обнаружено не было. Установлены значительные различия в количественном исследовании HHV у пациентов сравниваемых групп: средние значения ДНК EBV в СО толстой кишки у пациентов иммунокомпетентных, при ВЗК

и ВИЧ-инфицированных составило соответственно 0, 76 и 287 копий/мкг, значения ДНК CMV составили 0, 0 и 17 копий/мкг. Значительных различий в показателях позитивности восьми HHV между ЯК и БК не выявлено. Проведённые исследования позволили заключить, что в СО толстой кишки у пациентов с ВЗК обнаруживаются EBV, CMV, HHV6 и HHV7. Другие HHV не обнаруживаются. Количество EBV и CMV в СО толстой кишки коррелировало с иммунным статусом хозяина в порядке возрастания: иммунокомпетентные лица, пациенты с ВЗК и ВИЧ-инфицированные лица [9].

Реактивация HSV-1, VZV, EBV, CMV и HHV-6 может вызывать тяжёлые симптомы вирусного заболевания у лиц с ослабленным иммунитетом [2, 10]. Реактивация CMV в СО толстой кишки часто обнаруживалась у пациентов с ВЗК, и это было связано с такими клиническими проявлениями заболевания, как токсический мегаколон, потребность в колэктомии и высокие показатели смертности [11, 12]. В нескольких исследованиях описано значительное присутствие EBV в образцах толстой кишки у пациентов с ВЗК [13–15]. Очень немногие исследователи описывали другие HHV у пациентов с ВЗК. Было показано, что в образцах стула пациентов с ЯК в 26,8% случаев обнаруживался EBV и в 10,1% – HHV-6 [16]. Это исследование также показало, что 22,4% и 1,7% пациентов с активным ЯК имели присутствие микст инфекций CMV с EBV и CMV с HHV-6, соответственно. Это позволило предположить, что с патогенезом ЯК может быть связана комбинированная инфекция HHV.

В другом исследовании слизистой оболочки толстой кишки 66 пациентов с ЯК, 54 пациентов с БК и 29 здоровых лиц (контрольная группа) с целью выявления 6 наиболее распространенных типов HHV, используя метод мультиплексной полимеразной цепной реакции (ПЦР) показано, что специфические ДНК HSV-1, HSV-2 и VZV обнаружены не были ни в одной из исследуемых групп [17]. Распространенность EBV и CMV была выше у пациентов с ЯК (21,2% и 15,1% соответственно), чем у пациентов с БК (9,3% и 0% соответственно). EBV в контрольной группе не был положительным ни в одном случае, CMV обнаруживался в 3,4% случаев. Значительной была разница в распространенности EBV среди пациентов с ВЗК (ЯК и БК) и здоровых людей ($p < 0,001$). Разница в распространенности CMV среди пациентов с ВЗК (ЯК и БК) и здоровых людей также была значительной ($p = 0,003$). HHV-6 в контрольной группе обнаруживался в 6,9% случаев, в 9,1% – при ЯК и в 9,3% при БК. Различий в распространенности HHV-6 среди пациентов с ВЗК (ЯК и БК) и здоровых лиц не было ($p = 1,000$). HHV-7 в контрольной группе не был обнаружен ни в одном случае, у пациентов с ЯК позитивным был один результат (1,5%), у пациентов с БК – было 2 положительных результата (3,7%). Различий в распространенности HHV-7 среди пациентов с ВЗК (ЯК и БК) и здоровых лиц не было ($p = 0,594$) [17]. Пять пациентов с активным воспалительным процессом при ЯК имели сосуществующие CMV и EBV или HHV-6. Комбинированная инфекция CMV с EBV или HHV-6 была значимым и независимым прогно-

стическим фактором для последующей колэктомии у пациентов с ЯК.

Анализ взаимосвязи между распространенностью HHV и данными эндоскопических изменений (по Mayo endoscopic subscore – MES) показал, что более тяжелый колит (MES2 или 3) при ЯК был при позитивном CMV (MES0–3,3%; MES1–0%; MES2–29,4%; MES3–28,6%; $p = 0,019$), но не при EBV и HHV-6 [17]. Пять из 149 пациентов (3,4%) имели комбинированную инфекцию с EBV и CMV, и у всех пяти был активный ЯК. Один пациент имел комбинированную инфекцию EBV и HHV-6 и один – сочетанную инфекцию с CMV и HHV-6. Все пациенты с сочетанными инфекциями были с ЯК. Ни один из пациентов не был инфицирован HHV-7 и другими HHV [17].

Высказывалось предположение о том, что HHV-6 может быть ко-фактором развития инфекции CMV у пациентов, перенесших трансплантацию [18, 19]. S. M. Aalto с соавторами продемонстрировали реактивацию EBV у значительной части пациентов с первичной инфекцией CMV [20]. Это показало, что взаимодействия между CMV и другими HHV могут способствовать воспалению слизистой оболочки при ВЗК, особенно при ЯК. Многофакторный анализ установил, что комбинированная инфекция HHV, в отличие от моно-инфекции, более значима и может быть независимым прогностическим фактором для последующей колэктомии, подразумевая, что инфекции EBV или HHV-6 могут синергетически приводить к обострению воспаления кишечника или способствовать реактивации CMV при ЯК, что приводит к более быстрой колэктомии [17].

S. Sankaran-Walters с соавторами установили, что у пациентов с ВЗК в воспаленной слизистой оболочке толстой кишки пролиферирующие В-лимфоциты экспрессируют гены EBV [21]. I. Weinberg с соавторами сообщили о пациенте с ВЗК, состояние которого усугублялось инфекцией EBV [22].

Установлено, что EBV-кодированный катализирующий фермент dUTPase, может усиливать продукцию таких провоспалительных цитокинов, как интерлейкин-6 (IL-6), и фактор некроза опухоли альфа (tumor necrosis factor – TNF- α) моноцитами/макрофагами [23].

Было показано, что CMV чаще встречается у пациентов с активным ЯК (20–60%) [24–27], в то время как у пациентов с неактивным ЯК признаков CMV инфекции не наблюдалось [25, 28].

Важную роль в патогенезе БК играет нарушение CD-Т-хелперной (Th)-1 активации клеточного иммунитета, включая продукцию интерферона-гамма (IFN- γ), а IFN- γ может подавлять CMV [29]. Напротив, сообщалось, что TNF- α связан с активацией CMV у пациентов с ЯК [30]. Это считается одной из причин, почему реактивация CMV чаще наблюдается у пациентов с ЯК, чем у пациентов с БК [31].

Увеличивается риск инфицирования CMV у лиц пожилого возраста и при использовании кортикостероидов [9], что согласуется с результатами нескольких предыдущих исследований [25, 31–33]. Некоторые фундаментальные исследования показали, что стероиды и анти-TNF- α могут усиливать репликацию CMV [34–36]. Следовательно,

постоянное и неконтролируемое воспаление может вызывать реактивацию CMV, особенно у пациентов, находящихся на лечении кортикостероидами.

Сообщалось о нескольких случаях колита, вызванного HHV-6 [37, 38], хотя реактивация HHV-6

у пациентов с ослабленным иммунитетом может вызывать энцефалит.

Таким образом, можно заключить, что при ВЗК патогенетическую роль могут играть три HHV: EBV, CMV и HHV6.

Цитомегаловирус и ВЗК

CMV является двухцепочечным ДНК-вирусом семейства HHV [39], который размножается в организме людей, принимающих иммунодепрессанты [40]. CMV инфекция распространена в популяции и у здоровых людей протекает, в основном, бессимптомно. Данные по серопревалентности различаются в зависимости от состояния здоровья или иммунокомпетентности человека, но в большинстве исследований серопревалентность среди взрослых составляет 40–100% [41–43], причем самая высокая распространенность наблюдается в незападных странах [44, 45]. У пациентов с ослабленным иммунитетом CMV инфекция может иметь осложнённое течение и приводить к ретиниту, пневмонии и заболеваниям кишечника (главным образом, колитам) или другим органоспецифическим заболеваниям [46–48].

Распространенность CMV колита у госпитализированных больных с ВЗК на Тайване составила 1,6%. Два ассоциированных фактора CMV колита заключались в том, что они были пожилыми людьми с БК и получали более высокие дозы стероидов. Предполагается, что рутинные гистопатологические исследования и/или диагностика с помощью ПЦР для пациентов с рефрактерным колитом позволяют диагностировать CMV колит. После установления диагноза для снижения частоты рецидивов колита рекомендуется противовирусное лечение [49].

В условиях интенсивной терапии для пациентов с ВЗК исследования по оценке реактивации CMV могут быть очень актуальны. В 2009 году во Франции было проведено проспективное обследование 242 пациентов, находящихся на искусственной вентиляции лёгких в условиях отделения интенсивной терапии (ОИТ) [50]. При этом факторами, которые могли провоцировать реактивацию CMV, были сопутствующая бактериальная инфекция (один или несколько микроорганизмов), воздействие стероидов и переливание крови. Исследование иммунокомпетентных пациентов, находящихся в критическом состоянии показало, что CMV инфекция чаще всего возникает через 4–12 дней после поступления в ОИТ, а факторы риска включают сепсис, потребность в искусственной вентиляции лёгких и переливания крови [51]. Подобно пациентам с ВЗК, которые получают стероиды и другие иммунодепрессанты, реактивация латентного вируса приводит к оппортунистической инфекции у некоторых пациентов с высоким риском.

Роль CMV при ВЗК находится под пристальным вниманием и, в основном, сосредоточено либо на ассоциации, либо на патогенном влиянии CMV инфекции на возникновение кишечных заболеваний или неблагоприятных исходах у пациентов с ВЗК. Применяемые определения как для CMV инфекции, так и для CMV заболевания кишечника, имеют решающее значение в этом вопросе, и ответ на вышеуказанный ключевой вопрос может быть

дан только тогда, когда будет установлено единое стандартное определение клинически значимой CMV инфекции и кишечного заболевания, которое отсутствует в этот момент.

Наибольшая распространенность CMV инфекции и кишечных заболеваний обнаружена в Восточной Азии. Популяционные исследования серопревалентности CMV отсутствуют, но обзор по этой теме показал, что серопревалентность, как правило, была самой высокой в Южной Америке, Африке и Азии, а также выше была в некоторых частях Европы и Ближнего Востока [44]. Наиболее вероятным объяснением этому факту является использование различных методов диагностики CMV инфекции в разных регионах мира. Показано, что регистрируются высокие показатели распространенности CMV, если в качестве теста используется антигенемия, а 80% этих исследований проводятся в Японии. CMV инфекция и, что более важно, CMV колит не характерны для здоровой популяции [25, 26, 52, 53], как это было описано ранее в систематическом обзоре [54]. Только в одном исследовании сообщалось о наличии специфической ДНК CMV в 29% бессимптомных контрольных образцов, но надежные исследования репликации CMV для подтверждения этих данных отсутствовали [14]. Обнаружена более низкая распространенность CMV инфекции (и в меньшей степени при заболеваниях кишечника) [55], по сравнению с ЯК [52, 56].

Когда CMV инфицирует клетки кишечника, в эндотелиальных и стромальных клетках при микроскопическом исследовании с окрашиванием гематоксилином и эозином могут обнаруживаться крупные тельца-включения в виде «совиного глаза». Тем не менее, более надежным способом определения существования CMV является, окрашивание при иммуногистохимическом исследовании, поскольку этот метод использует моноклональные антитела для идентификации раннего антигена CMV [27]. CMV может быть обнаружен методом иммуногистохимического исследования биоптатов толстой кишки у пациентов с ЯК. Поскольку CMV инвазивен в ткани и вызывает глубокие изъязвления кишечника и эрозию кровеносных сосудов, часто возникает задача определить, отражает ли его наличие системную CMV инфекцию или CMV активировался в эпителии толстой кишки пациентов с ВЗК без вирусных или клинических последствий.

Различие CMV инфекции и клинически значимого заболевания кишечника ранее было описано в литературе, где CMV инфекция описывается как случайное обнаружение положительной специфической ДНК методом ПЦР или обнаружение антигенов CMV или антител в сыворотке, тогда как CMV инфекция представляет собой клинический синдром, при котором она сопровождается явными клиническими симптомами [54, 57–59].

Субклиническая реактивация CMV без симптомов наблюдается примерно в 50% случаев активного ЯК при иммуносупрессивной терапии [32]. Однако на практике различные описанные случаи используются взаимозаменяемо. В клинических испытаниях не использовались унифицированные определения, и термины CMV инфекция и CMV заболевание кишечника часто используются взаимно. Это затрудняет сравнение данных из разных исследований и затрудняет их выводы [55].

В системном обзоре, посвящённом идентификации определения CMV инфекции при кишечных заболеваниях и ВЗК, распространённости этих заболеваний в соответствии с этими определениями [55], было выявлено 21 различное определение для CMV инфекции, 8 определений для заболеваний кишечника, ассоциированных с CMV, и 3 определения для реактивации CMV у пациентов с ВЗК. Установлено, что показатели распространённости заболеваний зависят от используемого определения, изучаемой популяции и региона. Наибольшая распространённость инфекции была обнаружена при использовании в качестве определения положительной специфической ДНК CMV в крови методом ПЦР, тогда как при CMV-заболеваниях кишечника – при использовании обнаружения специфической ДНК CMV методом ПЦР в биоптатах слизистой оболочки кишечника в количестве >10 копий/мг ткани. Большинство пациентов с CMV-инфекцией и заболеваниями кишечника были рефрактерными к стероидной терапии и были из Восточной Азии.

За общую деградацию цитозольных компонентов отвечает аутофагия, которая играет важную роль в кишечном эпителии, контролируя необходимые взаимоотношения между хозяином и бактериями. Критическими для аутофагии считаются Atg5 и Atg7. Однако клетки с дефицитом Atg5 или Atg7 по-прежнему образуют аутофагосомы и аутолизосомы и способны удалять белки или бактерии. Сообщается, что специфичный для кишечника белок TRIM31, локализованный в митохондриях, необходим для стимулирования индуцированной липополисахаридами Atg5/Atg7-независимой аутофагии. TRIM31 напрямую взаимодействует с фосфатидилэтаноламином в зависимости от пальмитоилирования, что приводит к индукции образования аутолизосом. Истощение эндогенного TRIM31 значительно увеличивает количество кишечных эпителиальных клеток, содержащих инвазивные бактерии. У пациентов с БК имеется подавление TRIM31. Клетки кишечника, инфицированные цитомегаловирусом, демонстрируют снижение экспрессии TRIM31, а также значительное увеличение бактериальной нагрузки, обратимой при введении TRIM31 дикого типа [60].

Наиболее часто изучаемая группа пациентов в отношении CMV – это те, у кого ВЗК устойчивы или рефрактерны к стероидам. В связи с этим следует отметить [55], что определения, используемые в отношении резистентного к стероидам ВЗК или рефрактерного ЯК, разные, что может влиять на показатели распространённости инфекции [40, 54]. Наибольшую распространённость CMV инфекции и CMV колита была обнаружена при заболеваниях, рефрактерных к стероидной терапии [25, 55]. Обсуждается вопрос о том, играет ли роль реактива-

ция CMV в процессе формирования резистентности к стероидам [40, 61–63].

Различия в интерпретации диагностических тестов в диагностике CMV инфекции при ВЗК вызывает необходимость их стандартизации. В целом, рекомендуется диагностика с помощью иммуногистохимического исследования биоптатов слизистой оболочки кишечника [28, 54, 64, 65] и/или определения специфической ДНК CMV с помощью ПЦР в реальном времени с пороговым значением, которое еще предстоит идентифицировать [27, 65].

В руководстве European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO) [59] упоминается, что доступны различные методы диагностики CMV инфекции, но не дается определение «золотого стандарта». Рекомендуется гистологическое исследование в сочетании с иммуногистохимией (с использованием моноклональных антител), как высокоспецифичным и чувствительным методом для подтверждения CMV инфекции в ткани. Кроме того, как наиболее часто используемый и достоверный метод диагностики CMV инфекции, рекомендуется количественное определение специфической ДНК CMV методом ПЦР в тканях и в крови, которое, однако, имеет низкую чувствительность для диагностики CMV-колита у пациентов с ЯК средней и тяжелой степени и не может заменить гистопатологический диагноз [66].

Наличие CMV в биоптатах слизистой оболочки кишки не обязательно указывает на то, что вирус является основной причиной обострения заболевания у данного пациента с ВЗК. В настоящее время ведутся споры относительно того, усиливает ли CMV воспаление в этой группе пациентов или же CMV выступает в качестве суррогатного маркера тяжелого заболевания [40]. Показано, что пациенты с тяжелым или стероидно-резистентным ЯК с большей вероятностью имеют CMV с частотой от 21% до 36% [57], и с меньшей вероятностью CMV является патогеном, который осложняет БК [56, 67]. Подобно другим вирусным инфекциям или их реактивации, у некоторых пациентов серьезные симптомы вирусных поражений могут быть незначительными и не требовать приостановления лечения ВЗК иммунодепрессантами. Когда же появляются тяжелые симптомы вирусных поражений при ВЗК или возникают осложнения вследствие CMV инфекции, рекомендуется прекратить лечение тиопурином. Было показано, что лечение циклоспорином и системными кортикостероидами сопровождается увеличением частоты реактивации CMV у пациентов с ВЗК [40]. В качестве эффективного варианта терапии в ситуациях невосприимчивости к медикаментозной терапии ВЗК появились агенты против TNF- α (anti-Tumor Necrosis Factor- α). Клиническое значение CMV в течении ВЗК остается неизвестным, и данные о его связи с анти-TNF α ограничены. S. T. Campros с соавторами показали, что Инфликсимаб с/без иммуносупрессии не повышает риск (ре) активации цитомегаловируса. Цитомегаловирус не был ответственным ни за значительную заболеваемость, ни смертность при ВЗК [68]. Однако, если анти-TNF- α агенты не связаны с реактивацией CMV или вирусемией у пациентов с ВЗК, то данные по тиопуринам противоречивы.

Вирус Эпштейна-Барр (EBV) и ВЗК

ВЭБ инфицирует более 90% людей во всем мире [69] и, как и другие герпесвирусы, обладает способностью сохраняться в течение всей жизни хозяина [70, 71]. У незначительной части людей развивается EBV-ассоциированное лимфопролиферативное расстройство, которое имеет широкий спектр клинических проявлений и демонстрирует значительную гетерогенность в отношении клинических и патологических проявлений [1–5, 6–12]. Заражение EBV обычно является субклиническим, несмотря на его повсеместное распространение. Однако, у лиц с ослабленным иммунитетом EBV может вызывать лимфопролификацию, лимфому и гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз [72]. EBV заражает, главным образом, В-лимфоциты и способен трансформировать покоящиеся В-клетки в иммортализованные (“бессмертные” клетки, способные к неограниченному размножению), латентно инфицированные лимфобластоидные клеточные линии. Также возможна, хотя и менее эффективна в плане патогенности, инфекция других типов клеток [73].

В латентной фазе реактивация EBV предотвращается за счет эффективного цитотоксического клеточного иммунитета. EBV реактивируется (литическая фаза) в условиях психологического стресса с последующим ослаблением клеточного иммунитета, а также было показано, что реактивация EBV происходит у пациентов с различными видами рака, аутоиммунными и аутоиммунноподобными заболеваниями, синдроме хронической усталости/миалгическом энцефалите и при других обстоятельствах, таких как стационарное лечение в отделении интенсивной терапии. Хроническая реактивация EBV является важным механизмом в патогенезе многих этих заболеваний, но редко проявляется у иммунокомпетентных людей [74].

Первичный и вторичный иммунодефицит способствует реактивации вируса, неконтролируемой пролиферации EBV-инфицированных В-лимфоцитов и возможному развитию EBV+ В-лимфопролиферативного заболевания. Инфекция EBV Т-клеток/естественных киллеров (NK) может привести к гемофагоцитарному лимфогистиоцитозу [75], хронической активной инфекции EBV [76] и Т-клеточным/NK-клеточным лимфомам [77, 78], которые имеют тенденцию к агрессивному течению. EBV также вызывает лимфому Беркитта, назофарингеальную карциному, аденокарциному желудка, лимфобластную и первичную лимфому центральной нервной системы, посттрансплантационные лимфопролиферативные заболевания, назальную Т-клеточную/NK-лимфому, болезнь Ходжкина, лимфоэпителиомоподобную карциному и лейомиосаркому [79–82].

Было показано, что эпителиальная оболочка ротоглотки прерывистая, что даёт вирусу прямой доступ к нижележащим В-клеткам миндалин. EBV-инфекция В-лимфоцитов *in vitro* приводит к образованию иммортализованных лимфобластоидных клеточных линий, проявляющих ограниченную клеточную экспрессию и экспрессию генов EBV [83]. После начальной репликативной

(литической) фазы инфекции геном EBV циркулирует для сохранения в виде мультимерной плазмиды в ядре В-клеток. Почти во всех В-клетках, инфицированных EBV, вирусная инфекция существует в латентном состоянии, способном к клеточной иммортализации. *In vivo* латентные EBV+ В-клетки включают в себя иммунобластные В-клетки, В-клетки памяти и покоящиеся неиммунные В-клетки. Иммунобластные В-клетки являются высокоиммунными и быстро удаляются во время инфекционного мононуклеоза.

Вирусная латентность устанавливается в В-клетках памяти после первичной инфекции EBV, возникающей в основном в детском и подростковом возрасте. Клеточно-опосредованная иммунная система отвечает за поддержание В-клеток, инфицированных EBV (В-EBV+), при латентности вируса. Таким образом, связанная с лекарством иммуносупрессия позволяет В-EBV+ распространяться, что приводит к широкому спектру связанных с иммунодефицитом лимфопролиферативных нарушений, включая посттрансплантационные лимфопролиферативные заболевания, ВИЧ-ассоциированные лимфомы, лимфопролиферативные заболевания, связанные с первичными иммунными расстройствами, и другие связанные с врожденным иммунодефицитом лимфопролиферативные расстройства [84–86].

X. Li с соавторами в биоптатах слизистой оболочки кишки EBV методом ПЦР обнаружили у 33 из 99 пациентов с ВЗК (33,3%). В контрольной группе распространенность EBV составила 7,5% (3/40). Обнаружена значительная корреляция между распространенностью EBV и клинической активностью заболевания (легкая [10,71%, 3/28] и умеренная [32,73%, 18/55], тяжелая [75,00%, n=12/16], $p < 0,001$). Существенного различия в распространенности EBV между пациентами, получавшими иммуносупрессивную терапию, и теми, кто её не получал, обнаружено не было. Тем не менее, все еще необходимы проспективные исследования для изучения точной роли EBV в патогенезе ВЗК [87].

Исследования с помощью ПЦР выявили EBV в толстой кишке у пациентов с ВЗК [14, 21, 88]. Тем не менее, в некоторых исследованиях изучалась *in situ* гибридизация (ISH) EBV-кодированной малой РНК1 (examined EBV-encoded small RNA1 – EBER-1) у пациентов с ВЗК [89, 90], когда EBER-1-позитивные клетки были обнаружены в неэпителиальной собственной пластинке слизистой оболочки или мононуклеарных клетках подслизистого слоя, в основном в областях эрозий или язв толстой кишки. В целом, EBER-1-позитивные клетки наблюдались у 60% (40/67) пациентов с рефрактерным к лечению ВЗК по сравнению с 25% (3/12) контрольной группы ($p=0,032$). Фокусно EBER-1-позитивные клетки присутствовали в 45% (30/67) случаев рефрактерного ВЗК по сравнению с 25% (3/12) контрольных образцов биоптатов слизистой оболочки кишки пациентов с дисплазией или эндометриозом, что указывает либо на потенциальную роль EBV в рефрактерности ВЗК, либо на местный дефицит или нарушение противовирусного иммунитета. Диффузно расположенные

EBER-1-позитивные клетки наблюдались в 15% (10/67) случаев в группе с рефрактерным ВЗК. Ни один из образцов контрольной группы не показал диффузной расположенности EBER-1-позитивных клеток. Очаговая расположенность в слизистой оболочке EBER-1-позитивных клеток наблюдалась у двух из трёх пациентов с БК. Ни в одном из двух случаев недифференцированного колита не было положительных EBER-1-позитивных клеток. Гистологических различий в EBER-1-позитивных мононуклеарных клетках при БК и ЯК не было, также как не было разницы в возрасте или поле между пациентами с положительной реакцией на EBER-1 или без нее [91]. Однако в других исследованиях EBER-1-позитивные клетки были выявлены в 81% случаев БК по сравнению с 60% случаев с ЯК [90]. В другом отчете, включавшем 16 пациентов с ВЗК, были выявлены сходные результаты по обнаружению EBER-1-позитивных клеток у 60% пациентов с ЯК и у 63,6% пациентов с БК, но отсутствие их в контрольной группе (у пациентов с раком толстой кишки или аппендицитом) [15]. Напротив, другое исследование зарегистрировало с помощью ПЦР присутствие ДНК EBV у 100% пациентов с рефрактерным ВЗК по сравнению с 66% группы сравнения (пациентов с не рефрактерным ВЗК) [89].

Хотя ПЦР является высокочувствительным методом обнаружения вирусной ДНК, ISH не только чувствителен, но также позволяет определить точную локализацию. Присутствие EBV в мононуклеарных клетках собственной пластинки в воспаленной СО толстой кишки указывает на некоторую потенциальную роль этого вируса в нарушении иммунитета. Повышенная распространенность этого вируса в СО толстой кишки у пациентов с рефрактерным ВЗК была связана с сильно воспаленными участками изъязвления и глубоким воспалением [15]. Следовательно, EBV-инфекция может быть одним из факторов, способствующих воспалению СО и, в свою очередь, сдерживающих разрешение активных хронических воспалительных изменений, прокладывающих путь к рефрактерности заболевания. С другой стороны, наличие резистентных к лечению пациентов с отрицательным показателем EBV позволяет предположить, что одна только EBV-инфекция не может объяснить отсутствие реакции на терапию, а может быть фактором, способствующим этому. Также следует уточнить потенциальную роль EBV как невинного свидетеля или сопутствующей инфекции у пациентов с рефрактерным ВЗК. В некоторых исследованиях высказано предположение, что вирусный колит может существовать независимо от системного поражения [92], поскольку вирусные агенты могут избежать иммунологического надзора хозяина благодаря своему предполагаемому вирусному тропизму в направлении места активного воспаления в СО толстой кишки и их влияния на выработку цитокинов [21, 93].

Хотя покоящиеся В-клетки памяти служат долговременным резервуаром латентного EBV, их дифференцировка в плазматические клетки в результате воспалительного стимула может вызывать литическую фазу и высвобождение вирусных

частиц, что приводит к репликации и распространению вируса [94]. Кроме того, низкий нутритивный статус или иммунодепрессанты могут привести к нарушению Т-клеточного контроля над репликацией вируса [95]. Поэтому трудно с уверенностью сказать, играет ли EBV-инфекция прямую причинную роль в повреждении тканей или является просто суррогатным маркером рефрактерности к лечению у пациентов с ВЗК [92]. Кроме того, было показано, что репликация EBV связана с увеличением частоты лимфопролиферативных нарушений у пациентов с ВЗК [21].

Таким образом, результаты исследований подчеркивают, что инфекция EBV более распространена в ткани толстой кишки у пациентов с рефрактерным ВЗК по сравнению с пациентами с ВЗК, реагирующими на лечение, и может способствовать продолжающемуся воспалению и отсутствию реакции на традиционную терапию. Использование противовирусных препаратов, действующих на EBV, могут быть использованы в качестве дополнительного терапевтического инструмента при лечении рефрактерного ВЗК. Наконец, требуется более детальное исследование для изучения роли различных фаз EBV у пациентов с рефрактерным ВЗК, чтобы отличить латентную фазу от литической фазы этой инфекции.

В том же ключе, некоторые исследования предполагают, что анти-TNF- α терапия в условиях ВЗК связана с литической активацией EBV в периферической крови [96]. Кроме того, в одном исследовании было показано, что лечение ВЗК 6-меркаптопурином или азатиоприном было связано с небольшим повышенным риском EBV-позитивной лимфомы [97]. Однако корреляции между терапией анти-TNF- α , азатиоприном или 6-меркаптопурином и позитивностью EBER-1 получено не было [91]. Предполагается, что использование анти-TNF- α или иммуномодуляторов не будет влиять на позитивность EBER-1, и, главным образом, оно может способствовать первичной инфекции EBV, а не вторичной вследствие связанных с приемом лекарств нарушений регуляции иммунитета.

Хотя есть свидетельства того, что определенные вирусы могут быть вовлечены в возникновение ВЗК, данные о распространенности вируса и вирусной нагрузке в крови и СО кишки у пациентов с ВЗК скудны. Исследования 95 пациентов с ВЗК (43 ЯК и 52 БК) и 50 здоровых лиц (группа сравнения, которую составили лица, проходящие колоноскопию с целью скрининга колоректального рака) по установлению распространенности и вирусной нагрузке EBV, CMV и HHV-6 в крови и СО кишки взрослых пациентов с эндоскопически активным ВЗК показали, что специфические ДНК CMV и EBV независимо от типа ВЗК чаще выявлялись в СО пациентов с ВЗК по сравнению с лицами контрольной группы (для CMV $p=0,017$; для EBV $p<0,001$). Частота обнаружения ДНК HHV-6 как в крови, так и в СО не различалась у пациентов с ВЗК и контрольной группы. Средняя вирусная нагрузка EBV была сходной в воспаленной и не воспаленной СО, на которую не влияло использование иммуномодуляторов и/или ингибиторами TNF- α , и она не коррелировала с активностью эндоскопического

заболевания [98]. Таким образом, EBV и, в меньшей степени, CMV были более распространены у пациентов с ВЗК, чем у лиц контрольной группы. Вирусная нагрузка на слизистую оболочку не зависела от схемы лечения, не отличалась между воспаленной и не воспаленной слизистой оболочкой и, по-видимому, не зависела от эндоскопической активности заболевания, что позволяет предположить, что EBV может быть более вовлечен в начало ВЗК, чем влиять на его тяжесть и клиническое развитие.

Установлена связь между воздействием тиопурина и ингибиторов TNF- α и риском развития лимфомы у пациентов с ВЗК [99]. EBV-позитивная слизисто-кожная язва (EBVMCU) является редким лимфопролиферативным заболеванием, впервые описанным в 2010 году, когда в серии из 26 случаев были обнаружены слизисто-кожные язвы, у которых медленно развивалась индукция, включая слизистую оболочку ротоглотки, желудочно-кишечный тракт или кожу, с гистологическими и иммунофенотипическими признаками, характерными для связанного с EBV лимфопролиферативного заболевания. сообщили [100], и включенным в спектр EBV-ассоциированных лимфопролиферативных заболеваний. EBVMCU, в основном, связана с ятрогенной или возрастной иммуносупрессией. Со времени первого описания было зарегистрировано не менее 30 новых случаев [86, 101–103]. Реальная частота EBVMCU неизвестна, и, хотя было зарегистрировано очень мало случаев EBVMCU, поражающих ободочную кишку [102], он может быть поставлен недиагностированным из-за неправильной диагностики лимфомы Ходжкина или других лимфопролиферативных заболеваний. Наиболее распространенными причинами иммуносупрессии и возникновении вследствие этого EBVMCU было использование иммуносупрессивных (IMS) препаратов (в основном метотрексат, азатиоприн, микрофенолат и циклоспорин) в 56% случаев, а пожилой возраст – в 40% [102].

Тем не менее, существуют другие факторы риска для инфекции EBV и благоприятные места для его репликации, такие как хроническое и локализованное раздражение слизистой оболочки (например, из-за зубного протеза или дивертикулита), которое способствует локальной про-

лиферации клеток, инфицированных EBV [100], и у пациентов с ВЗК (у которых патологически изменена слизистая оболочка ЖКТ) [99]. Интересно, что вирусная нагрузка EBV была отрицательной в большинстве случаев EBVMCU [104, 105]. Что касается макроскопических признаков, EBVMCU обычно проявляется как единичное поражение (84%): мелкая, резко очерченная слизистая или кожная язва без увеличения лимфатических узлов, печени, селезенки или изменений костного мозга. Наиболее распространенным пораженным участком была ротоглотка, за которой следовала кожа; желудочно-кишечные локализации были зарегистрированы менее чем в одной пятой случаев [102]. На сегодняшний день зарегистрировано только 3 случая EBVMCU у пациентов с ВЗК [99, 100, 104], и только один случай, связанный с терапией ингибиторами TNF- α [99].

Основные гистологические особенности EBVMCU – это полиморфный воспалительный инфильтрат с лимфоцитами, гистиоцитами, эозинофилами и плазматическими клетками, смешанными с рассеянными атипичными В-клетками, некоторые с RS-подобной морфологией. Эти атипичные RS-подобные лимфоциты являются положительными для CD30, CD15, MUM1, PAX5 и OCT-2 и в основном отрицательными для CD20, CD79a, CD45, CD3 и BCL6. Исследование этих клеток методом гибридизации *in situ* по определению EBV (EBER-1) было положительным. В некоторых случаях крупные В-клетки проникали в артерии, ассоциировались с тромбозом, и некрозом [85]. Кроме того, 40% случаев наблюдались тяжелая цепь моноклонального иммуноглобулина и перестройка TCR γ , что свидетельствует о клональной пролиферации В-клеток, инфицированных EBV [100].

Дифференциальный диагноз включает в себя другие лимфопролиферативные нарушения, особенно лимфому Ходжкина и диффузную крупную В-клеточную лимфому [85]. Дифференцировать лимфому Ходжкина от EBVMCU может оказаться затруднительным, поскольку иммуногистохимические, молекулярные и морфологические характеристики обоих состояний почти неразличимы. Следовательно, для постановки окончательного диагноза обычно необходимы визуализация и биопсия костного мозга [84, 106].

Вирус герпеса человека 6 типа (HHV-6)

Как и другие герпесвирусы, HHV-6 инфицирует широкий спектр клеток и остается латентным после первоначальной инфекции [107].

HHV-6 – это вирус, который чаще всего вызывает внезапную экзантему (*Exanthema subitum*) – ВЭ. Впервые он был выделен в 1986 году во время попыток найти новые вирусы у пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями [108]. Распространяется вирус через слюну и, возможно, с выделениями гениталий. До 95% населения земного шара серопозитивны по HHV-6.

Пик заболеваемости ВЭ приходится на 6–18 месяцев жизни. После перенесенной первичной инфекции HHV-6 не элиминируется из организма человека, сохраняясь пожизненно в мононуклеарах крови и слюне [109].

У детей инфекция HHV-6 чаще всего приводит к младенческой розеоле, также известной как ВЭ. Наиболее подвержены риску дети в возрасте от 6 месяцев до 3 лет (средний возраст – 9 месяцев), которые заражаются вирусом из слюны. Ретроспективные серологические исследования показывают, что HHV-6 поражает от 30% до 90% детей в возрасте первых двух лет [108–110]. Наиболее частым источником инфицирования HHV-6 оказались старшие братья и сестры. Считается, что случаи инфицирования совпадают с уменьшением материнских антител в организме ребенка, что делает его более восприимчивым к инфекции. У некоторых пациентов при первичном инфицировании HHV-6 могут быть фебрильные судороги или лихорадка [111].

У взрослых иммунокомпетентных лиц инфекция HHV-6, как правило, протекает бессимптомно. Однако у людей с ослабленным иммунитетом, особенно, которые перенесли трансплантацию органов, или у людей с ВИЧ-инфекцией, инфекция HHV-6 может быть достаточно опасной и привести к поражению органов (обычно проявляется как желудочно-кишечные симптомы или гепатит), энцефалиту или смерти [112, 113]. Различий в частоте заболеваемости в зависимости от расы или гендерной принадлежности не обнаружено.

Были обнаружены два генетически различных варианта HHV-6: HHV-6A и HHV-6B [107, 112, 114]. HHV-6B является преобладающим штаммом вируса, зарегистрированным в исследованиях серопревалентности в США и Японии. Клинические проявления первичной HHV-6A инфекции описаны только в странах Центральной Африки [115]. HHV-6A описан как более нейровирулентный по сравнению с HHV-6B, и часто выявляется у пациентов с демиелинизирующими заболеваниями, такими как рассеянный склероз. HHV-6B ассоциируется с различными вирусными заболеваниями, включая ВЭ, синдромы моноклеоза, очаговый энцефалит и пневмонит [116]. Реактивация HHV-6B индуцируется некоторыми лекарствами

и сопровождается лекарственно-индуцированным синдром гиперчувствительности [DIHS – drug-induced hypersensitivity syndrome] или лекарственной сыпью с эозинофилией и системными проявлениями [DRESS – drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms]) [109, 117]. Среди лекарств, ассоциированных с реактивацией HHV-6, есть некоторые антибиотики (амоксциллин, ванкомицин, дапсон), противосудорожные средства (карбамазепин, фенobarбитал, фенитоин, вальпроевая кислота), нестероидные противовоспалительные препараты (ибупрофен, напроксен), а также сульфасалазин, аллопуринол, дексаметазон. Реактивация HHV-6B, происходящая у пациентов с иммунодефицитами и у реципиентов при трансплантации органов, особенно после пересадки костного мозга, может приводить к лихорадке, пневмонии, миокардиту, энцефалиту, реакции «трансплантат против хозяина» [112].

Установлено, что у детей в эндемичных по ВИЧ регионах в странах Африки к югу от Сахары преобладающей формой инфекции является вариант HHV-6A [115]. HHV-6B является преобладающей детской инфекцией в Соединенных Штатах, Европе и Японии, где HHV-6A, по-видимому, встречается редко.

Патофизиология

HHV-6 демонстрирует наиболее близкую гомологию с CMV и HHV-7 [111]. Реплицируется HHV-6 в лейкоцитах и слюнных железах, а затем распространяется по всему организму. Вирус преимущественно Т-лимфотропный и, как полагают, проникает в ЦНС, что может привести к таким осложнениям, как судороги и энцефалит. Считается, что инкубационный период составляет 5–15 дней.

Были изучены временные характеристики HHV-6-специфического клеточного иммунного ответа и активности естественных клеток-киллеров у пациентов с ВЭ [10]. Главную роль в разрешении острой фазы HHV-6 инфекции, по-видимому, играют, естественные клетки-киллеры, тогда как специфическая активность лимфоцитов развивается позже. Лимфопролиферативный ответ на соотношения фитогемагглютининов был интерпретирован как подразумевающий, что инфекция HHV-6 оказывает некоторое влияние на Т-клеточный иммунитет хозяина в течение ВЭ.

В отличие от других HHV, HHV-6 обладает способностью интегрироваться в хромосомную ДНК клетки-хозяина, что, хотя и встречается у менее чем 1% от общей популяции, впервые заразившейся инфекцией, является предполагаемым путем вертикальной передачи вируса [118–120].

В ситуации, когда геном HHV-6 интегрирован в теломеру хромосомы клетки-хозяина, HHV-6 называется хромосомно-интегрированным (хиHHV-6). Интегрироваться в хромосомы могут оба варианта HHV-6 – А и В. Как известно, теломеры – это концевые части ДНК, представляющие собой многократно повторяющуюся последовательность аминокислот TTAGGG. Теломеры защищают хромосомы от укорочения при делении, и отводят роль биологических часов организма [121]. Более того, J. H. Arbutle с соавторами считают, что

единственным способом латенции для HHV-6A является хромосомная интеграция. Подтверждением этого является встраивание HHV-6A в хромосомы сразу после заражения и отсутствие свободных форм вируса в инфицированной клетке [122]. В дополнение к генетической передаче, популяции клеток, несущих хромосомно-интегрированный HHV-6 (хиHHV-6), могут быть переданы при аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток и, вероятно, при трансплантации солидных органов.

Распространенность интеграции HHV-6 намного выше, чем для любого другого HHV. Главной особенностью HHV-6 является его присутствие в каждой зародышевой клетке организма. HHV-6 – единственный из HHV, геном которого встраивается в клетки зародышевой линии. За счет внедрения в гаметы, хиHHV-6 имеет способность передаваться по наследству по законам Менделя с 50% вероятностью [123].

Была обнаружена хромосомная интеграция HHV-6 у иммунокомпетентных пациентов, что приводило к высоким уровням вирусной ДНК в крови, сыворотке и волосных фолликулах. Эти характерно высокие уровни специфической ДНК HHV-6 при хромосомной интеграции следует учитывать при установлении методов лабораторной диагностики. На настоящий момент показано, что в среднем до 1% населения земного шара имеют хиHHV-6 [124]. В то же время число зарегистрированных случаев хиHHV-6 остается небольшим. Имеются сообщения об обнаружении хиHHV-6 у 1,5% детей с лейкемией в Чехии, у 0,9% пациентов после трансплантации органов в Италии, у 0,8% доноров крови (до 2,9% пациентов больных), у 1,6% больных с подозрением на энцефалит в Великобритании и у 0,21% населения Японии

[118]. Экстраполируя эти данные на все население земного шара, можно предположить, что поскольку почти 100% людей заражены HHV-6, то около 70 млн могут являться носителями хиHHV-6.

Интегрированный в хромосому HHV-6 вызывает трудности при интерпретации лабораторных исследований, в том числе при ведении пациентов с ВЗК [125].

Обследование 51 биоптата от 23 больных с БК и 20 биоптатов от 20 пациентов контрольной группы (не страдающих БК) методом иммуногистохимии, ПЦР, а также количественной ПЦР в реальном времени (КПЦР) на предмет выявления ДНК HHV6 показало, что в биоптатах толстой кишки при БК ДНК HHV6 была обнаружена в 52% (12/23) и 55% (11/20) от пациентов контрольной группы с помощью ПЦР, и в 69,5% (16/23) случаев при БК и 65% (13/20) в контрольной группе при КПЦР.

Средняя вирусная нагрузка в тканях кишечника была одинаковой у пациентов с БК и в контрольной группе (33,4 и 57,9 копий/мкг соответственно). Это позволило предположить, что HHV-6 является повсеместным и, вероятно, не является причиной БК [126].

Интенсивная экспрессия ДНК HHV-6 была обнаружена в аденоматозных полипах толстой кишки, что обуславливает необходимость дальнейших исследований по вовлечению HHV-6 в развитие полипов ЖКТ [127].

CMV и HHV-6 встречались повсеместно в СО толстой кишки при ВЗК. Сосуществование вирусов также было распространено и связано с активностью заболевания и использованием иммунодепрессантов. Интенсивность обсеменения СО HHV-6В коррелирует с эндоскопической тяжестью при ЯК [128].

Заключение

Изучение роли герпесвирусных инфекций в патогенезе ВЗК в настоящее время вызывает значительный интерес исследователей разных стран, которые практически единодушно приходят к выводу о том, что

основное внимание необходимо уделять EBV, CMV и HHV-6, обнаруживающиеся в слизистой оболочке толстой кишки у пациентов с ВЗК и влияют как на течение заболеваний, так и на эффективность лечения.

Литература | References

- Whitley RJ. Herpesviruses. In: Baron S, editor. Medical Microbiology. 4th edition. Galveston (TX): University of Texas Medical Branch at Galveston; 1996. Chapter 68. PMID: 21413307 <http://evolve.elsevier.com/Murray/microbiology/>
- Ljungman P. Herpes virus infections in immunocompromised patients: problems and therapeutic interventions. *Ann Med*. 1993;25(4):329–33. DOI: 10.3109/07853899309147293
- Abraham C, Cho JH. Inflammatory bowel disease. *N Engl J Med*. 2009;361(21):2066–78. DOI: 10.1056/NEJMra0804647
- Kaser A, Zeissig S, Blumberg RS. Inflammatory bowel disease. *Annu Rev Immunol*. 2010;28:573–621. DOI: 10.1146/annurev-immunol-030409–101225
- Malik TA. Inflammatory bowel disease: historical perspective, epidemiology, and risk factors. *Surg Clin North Am*. 2015;95(6):1105–22. DOI: 10.1016/j.suc.2015.07.006
- Hansen R, Thomson JM, El-Omar EM, Hold GL. The role of infection in the aetiology of inflammatory bowel disease. *J Gastroenterol*. 2010;45(3):266–76. DOI: 10.1007/s00535–009–0191-y
- Cho JH. The genetics and immunopathogenesis of inflammatory bowel disease. *Nat Rev Immunol*. 2008;8(6):458–66. DOI: 10.1038/nri2340
- Fritz T, Niederreiter L, Adolph T, Blumberg RS, Kaser A. Crohn's disease: NOD2, autophagy and ER stress converge. *Gut*. 2011;60(11):1580–8. DOI: 10.1136/gut.2009.206466
- Shimada T, Nagata N, Okahara K, Joya A, Hayashida T, Oka S, et al. PCR detection of human herpesviruses in colonic mucosa of individuals with inflammatory bowel disease: Comparison with individuals with immunocompetency and HIV infection. *PLoS One*. 2017;12(9): e0184699. DOI: 10.1371/journal.pone.0184699
- Razonable RR, Paya CV. Herpesvirus infections in transplant recipients: current challenges in the clinical management of cytomegalovirus and Epstein-Barr virus infections. *Herpes*. 2003;10:60–65. PMID: 14759337
- Ioshii SO, Teixeira V, Figueiredo TM. Fatal toxic megacolon due to cytomegalovirus in a patient with ulcerative colitis: case report and review. *Arq Gastroenterol*. 2002;39(2):111–3. DOI: 10.1590/s0004–28032002000200008
- Papadakis KA, Tung JK, Binder SW, Kam LY, Abreu MT, Targan SR, et al. Outcome of cytomegalovirus infections in patients with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol*. 2001;96(7):2137–42. DOI: 10.1111/j.1572–0241.2001.03949.x
- Bertalot G, Villanacci V, Gramegna M, Orvieto E, Negrini R, Saleri A, et al. Evidence of Epstein-Barr virus infection in ulcerative colitis. *Dig Liver Dis*. 2001;33(7):551–8. DOI: 10.1016/s1590–8658(01)80106–7
- Wakefield AJ, Fox JD, Sawyerr AM, Taylor JE, Sweeney CH, Smith M, et al. Detection of herpesvirus DNA in the large intestine of patients with ulcerative colitis and Crohn's disease using the nested polymerase chain reaction. *J Med Virol*. 1992;38:183–190. DOI: 10.1002/jmv.1890380306
- Yanai H, Shimizu N, Nagasaki S, Mitani N, Okita K. Epstein-Barr virus infection of the colon with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol*. 1999;94(6):1582–6. DOI: 10.1111/j.1572–0241.1999.01148.x
- Nahar S, Iraha A, Hokama A, Uehara A, Parrott G, Ohira T, et al. Evaluation of a multiplex PCR assay for detection of cytomegalovirus in stool samples from patients with ulcerative colitis. *World J Gastroenterol*. 2015;21(44):12667–75. DOI: 10.3748/wjg.v21.i44.12667
- Hosomi S, Watanabe K, Nishida Y, Yamagami H, Yukawa T, Otani K, et al. Combined Infection of Human Herpes Viruses: A Risk Factor for Subsequent

- Colectomy in Ulcerative Colitis. *Inflamm Bowel Dis*. 2018;24(6):1307–1315. DOI: 10.1093/ibd/izy005
18. Härmä M, Höckerstedt K, Lyytikäinen O, Lautenschlager I. HHV-6 and HHV-7 antigenemia related to CMV infection after liver transplantation. *J Med Virol*. 2006;78(6):800–5. DOI: 10.1002/jmv.20626
 19. Mendez JC, Dockrell DH, Espy MJ, Smith TF, Wilson JA, Harmsen WS, et al. Human beta-herpesvirus interactions in solid organ transplant recipients. *J Infect Dis*. 2001;183(2):179–184. DOI: 10.1086/317929
 20. Aalto SM, Linnavuori K, Peltola H, Vuori E, Weissbrich B, Schubert J, et al. Immunoreactivation of Epstein-Barr virus due to cytomegalovirus primary infection. *J Med Virol*. 1998;56(3):186–91. PMID: 9783683
 21. Sankaran-Walters S, Ransibrahmanakul K, Grishina I, Hung J, Martinez E, Prindiville T, et al. Epstein-Barr virus replication linked to B cell proliferation in inflamed areas of colonic mucosa of patients with inflammatory bowel disease. *J Clin Virol*. 2011;50(1):31–6. DOI: 10.1016/j.jcv.2010.09.011.
 22. Weinberg I, Neuman T, Margalit M, Ayman F, Wolf DG, Ben-Yehuda A. Epstein-Barr virus-related diarrhea or exacerbation of inflammatory bowel disease: diagnostic dilemma. *J Clin Microbiol*. 2009;47(5):1588–90. DOI: 10.1128/JCM.02477–08.
 23. Waldman WJ, Williams MV Jr, Lemeshow S, Binkley P, Guttridge D, Kiecolt-Glaser JK, et al. Epstein-Barr virus-encoded dUTPase enhances proinflammatory cytokine production by macrophages in contact with endothelial cells: evidence for depression-induced atherosclerotic risk. *Brain Behav Immun*. 2008;22(2):215–23. DOI: 10.1016/j.bbi.2007.07.007
 24. Cottone M, Pietrosi G, Martorana G, Casà A, Pecoraro G, Oliva L, et al. Prevalence of cytomegalovirus infection in severe refractory ulcerative and Crohn's colitis. *Am J Gastroenterol*. 2001;96(3):773–5. DOI: 10.1111/j.1572–0241.2001.03620.x
 25. Domènech E, Vega R, Ojanguren I, Hernández A, García-Planella E, Bernal I, et al. Cytomegalovirus infection in ulcerative colitis: a prospective, comparative study on prevalence and diagnostic strategy. *Inflamm Bowel Dis*. 2008;14:1373–1379. *Inflamm Bowel Dis*. 2008 Oct;14(10):1373–9. DOI: 10.1002/ibd.20498
 26. Kambham N, Vij R, Cartwright CA, Longacre T. Cytomegalovirus infection in steroid-refractory ulcerative colitis: a case-control study. *Am J Surg Pathol*. 2004;28:365–373. DOI: 10.1097/00000478–200403000–00009
 27. Yoshino T, Nakase H, Ueno S, Uza N, Inoue S, Mikami S, et al. Usefulness of quantitative real-time PCR assay for early detection of cytomegalovirus infection in patients with ulcerative colitis refractory to immunosuppressive therapies. *Inflamm Bowel Dis*. 2007;13(12):1516–21. DOI: 10.1002/ibd.20253
 28. Kojima T, Watanabe T, Hata K, Shinozaki M, Yokoyama T, Nagawa H. Cytomegalovirus infection in ulcerative colitis. *Scand J Gastroenterol*. 2006;41:706–711. DOI: 10.1080/00365520500408584
 29. Waldrop SL, Pitcher CJ, Peterson DM, Maino VC, Picker LJ. Determination of antigen-specific memory/effector CD4+ T cell frequencies by flow cytometry: evidence for a novel, antigen-specific homeostatic mechanism in HIV-associated immunodeficiency. *J Clin Invest*. 1997;99(7):1739–50. DOI: 10.1172/JCI119338
 30. Nakase H, Chiba T. TNF-alpha is an important pathogenic factor contributing to reactivation of cytomegalovirus in inflamed mucosa of colon in patients with ulcerative colitis: lesson from clinical experience. *Inflamm Bowel Dis*. 2010;16(4):550–1. DOI: 10.1002/ibd.21047.
 31. Nakase H, Yoshino T, Honzawa Y, Chiba T. Low prevalence of CMV infection in patients with Crohn's disease in comparison with ulcerative colitis: effect of different immune response on prevalence of CMV infection. *Dig Dis Sci*. 2010;55(5):1498–9. DOI: 10.1007/s10620–010–1162–0.
 32. Matsuoka K, Iwao Y, Mori T, Sakuraba A, Yajima T, Hisamatsu T, et al. Cytomegalovirus is frequently reactivated and disappears without antiviral agents in ulcerative colitis patients. *Am J Gastroenterol*. 2007;102:331–337. DOI: 10.1111/j.1572–0241.2006.00989.x
 33. Wada Y, Matsui T, Mataka H, Sakurai T, Yamamoto J, Kikuchi Y, et al. Intractable ulcerative colitis caused by cytomegalovirus infection: a prospective study on prevalence, diagnosis, and treatment. *Dis Colon Rectum*. 2003;46(10 Suppl): S59–65. DOI: 10.1097/01.DCR.0000087486.21981.C6
 34. Adler SP, Hempfling SH, Starr SE, Plotkin SA, Riddell S. Safety and immunogenicity of the Towne strain cytomegalovirus vaccine. *Pediatr Infect Dis J*. 1998;17(3):200–6. DOI: 10.1097/00006454–199803000–00006
 35. Forbes BA, Bonville CA, Dock NL. The effects of a promoter of cell differentiation and selected hormones on human cytomegalovirus infection using an in vitro cell system. *J Infect Dis*. 1990;162(1):39–45. DOI: 10.1093/infdis/162.1.39
 36. Widmann T, Sester U, Gärtner BC, Schubert J, Pfreundschuh M, Köhler H, et al. Levels of CMV specific CD4 T cells are dynamic and correlate with CMV viremia after allogeneic stem cell transplantation. *PLoS One*. 2008;3(11): e3634. DOI: 10.1371/journal.pone.0003634.
 37. Delbridge MS, Karim MS, Shrestha BM, McKane W. Colitis in a renal transplant patient with human herpesvirus-6 infection. *Transpl Infect Dis*. 2006;8(4):226–8. DOI: 10.1111/j.1399–3062.2006.00143.x
 38. Lamoth F, Jayet PY, Aubert JD, Rotman S, Mottet C, Sahli R, et al. Case report: human herpesvirus 6 reactivation associated with colitis in a lung transplant recipient. *J Med Virol*. 2008;80(10):1804–7. DOI: 10.1002/jmv.21268
 39. Britt WJ, Boppa S. Human cytomegalovirus virion proteins. *Hum Immunol*. 2004;65:395–402. DOI: 10.1016/j.humimm.2004.02.008
 40. 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
 41. de Jong MD, Galasso GJ, Gazzard B, Griffiths PD, Jabs DA, Kern ER, et al. Summary of the II International Symposium on Cytomegalovirus. *Antiviral Res*. 1998;39:141–162. DOI: 10.1016/s0166–3542(98)00044–8
 42. Goodgame RW. Gastrointestinal cytomegalovirus disease. *Ann Intern Med*. 1993;119:924–935. DOI: 10.7326/0003–4819–119–9–199311010–00010
 43. Korndewal MJ, Mollema L, Tcherniaeva I, van der Klis F, Kroes AC, Oudesluis-Murphy AM, et al. Cytomegalovirus infection in the Netherlands: seroprevalence, risk factors, and implications. *J Clin Virol*. 2015;63:53–58. DOI: 10.1016/j.jcv.2014.11.033
 44. Cannon MJ, Schmid DS, Hyde TB. Review of cytomegalovirus seroprevalence and demographic characteristics associated with infection. *Rev Med Virol*. 2010;20:202–213. DOI: 10.1002/rmv.655
 45. Pembrey L, Raynor P, Griffiths P, Chaytor S, Wright J, Hall AJ. Seroprevalence of cytomegalovirus, Epstein Barr virus and varicella zoster virus among pregnant women

- in Bradford: a cohort study. *PLoS One*. 2013;8: e81881. DOI: 10.1371/journal.pone.0081881
46. Heiden D, Tun N, Maningding E, Heiden M, Rose-Nussbaumer J, Chan KN, et al. Training clinicians treating HIV to diagnose cytomegalovirus retinitis. *Bull World Health Organ*. 2014;92(12):903–8. DOI: 10.2471/BLT.14.142372
 47. Santos CA, Brennan DC, Fraser VJ, Olsen MA. Incidence, risk factors, and outcomes of delayed-onset cytomegalovirus disease in a large, retrospective cohort of heart transplant recipients. *Transplant Proc*. 2014;46:3585–3592. DOI: 10.1016/j.transproceed.2014.08.043
 48. Vilibic-Cavlek T, Kolaric B, Ljubic-Sternak S, Kos M, Kaic B, Mlinaric-Galinovic G. Prevalence and dynamics of cytomegalovirus infection among patients undergoing chronic hemodialysis. *Indian J Nephrol*. 2015;25:95–98. DOI: 10.4103/0971–4065.139488
 49. Weng MT, Tung CC, Lee YS, Leong YL, Shieh MJ, Shun CT, et al. Cytomegalovirus colitis in hospitalized inflammatory bowel disease patients in Taiwan: a referral center study. *BMC Gastroenterol*. 2017;17(1):28. DOI: 10.1186/s12876–017–0586–9
 50. Chiche L, Forel JM, Roch A, Guervilly C, Pauly V, Allardet-Servent J, et al. Active cytomegalovirus infection is common in mechanically ventilated medical intensive care unit patients. *Crit Care Med*. 2009;37(6):1850–7. DOI: 10.1097/CCM.0b013e31819ffea6
 51. Osawa R, Singh N. Cytomegalovirus infection in critically ill patients: a systematic review. *Crit Care*. 2009;13(3):R68. DOI: 10.1186/cc7875
 52. Knösel T, Schewe C, Petersen N, Dietel M, Petersen I. Prevalence of infectious pathogens in Crohn's disease. *Pathol Res Pract*. 2009;205(4):223–30. DOI: 10.1016/j.prp.2008.04.018
 53. Kuwabara A, Okamoto H, Suda T, Ajioka Y, Hatakeyama K. Clinicopathologic characteristics of clinically relevant cytomegalovirus infection in inflammatory bowel disease. *J Gastroenterol*. 2007;42:823–829. DOI: 10.1007/s00535–007–2103–3
 54. Ayre K, Warren BF, Jeffery K, Travis SP. The role of CMV in steroid-resistant ulcerative colitis: A systematic review. *J Crohns Colitis*. 2009;3(3):141–8. DOI: 10.1016/j.crohns.2009.03.002
 55. Römken TE, Bulte GJ, Nissen LH, Drenth JP. Cytomegalovirus in inflammatory bowel disease: A systematic review. *World J Gastroenterol*. 2016;22(3):1321–30. DOI: 10.3748/wjg.v22.i3.1321
 56. Takahashi Y, Tange T. Prevalence of cytomegalovirus infection in inflammatory bowel disease patients. *Dis Colon Rectum*. 2004;47:722–726. DOI: 10.1007/s10350–003–0117–3
 57. Kandiel A, Lashner B. Cytomegalovirus colitis complicating inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol*. 2006;101:2857–2865. DOI: 10.1111/j.1572–0241.2006.00869.x
 58. Ljungman P, Griffiths P, Paya C. Definitions of cytomegalovirus infection and disease in transplant recipients. *Clin Infect Dis*. 2002;34:1094–1097. DOI: 10.1086/339329
 59. Rahier JF, Magro F, Abreu C, Armuzzi A, Ben-Horin S, Chowers Y, et al; European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO). 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
 60. Ra EA, Lee TA, Won Kim S, Park A, Choi HJ, Jang I, et al. TRIM31 promotes Atg5/Atg7-independent autophagy in intestinal cells. *Nat Commun*. 2016;7:11726. DOI: 10.1038/ncomms11726
 61. Park SH, Yang SK, Hong SM, Park SK, Kim JW, Lee HJ, 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
 62. Roblin X, Pillet S, Oussalah A, Berthelot P, Del Tedesco E, Philip JM, et al. Cytomegalovirus load in inflamed intestinal tissue is predictive of resistance to immunosuppressive therapy in ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol*. 2011;106(11):2001–8. DOI: 10.1038/ajg.2011.202
 63. Xue M, Chen SJ, Wang LJ, Du Y, Si JM. Cytomegalovirus: a probable cause of steroid-refractory ulcerative colitis. *J Dig Dis*. 2013;14:160–165. DOI: 10.1111/1751–2980.12037
 64. Nakase H, Matsumura K, Yoshino T, Chiba T. Systematic review: cytomegalovirus infection in inflammatory bowel disease. *J Gastroenterol*. 2008;43(10):735–40. DOI: 10.1007/s00535–008–2246-x
 65. Sager K, Alam S, Bond A, Chinnappan L, Probert CS. Review article: cytomegalovirus and inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015;41(8):725–33. DOI: 10.1111/apt.13124
 66. Kim JW, Boo SJ, Ye BD, Kim CL, Yang SK, Kim J, et al. Clinical utility of cytomegalovirus antigenemia assay and blood cytomegalovirus DNA PCR for cytomegaloviral colitis patients with moderate to severe ulcerative colitis. *J Crohns Colitis*. 2014;8(7):693–701. DOI: 10.1016/j.crohns.2013.12.014
 67. Abdul-Baki H, Greer JB, Binion DG, Kermanshahi TR, Brand MH, Williams ED, et al. IBD LIVE Case Series-Case 5: The Many Faces of Cytomegalovirus in Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2016;22(9):2245–54. DOI: 10.1097/MIB.0000000000000843
 68. Campos ST, Portela FA, Tomé L. Cytomegalovirus, inflammatory bowel disease, and anti-TNFα. *Int J Colorectal Dis*. 2017;32(5):645–650. DOI: 10.1007/s00384–017–2752–5
 69. Tangye SG, Palendira U, Edwards ES. Human immunity against EBV– lessons from the clinic. *J Exp Med*. 2017;214(2):269–283. DOI: 10.1084/jem.20161846.
 70. Decker LL, Klamann LD, Thorley-Lawson DA. Detection of the latent form of Epstein-Barr virus DNA in the peripheral blood of healthy individuals. *J Virol*. 1996;70(5):3286–9. PMID: 8627812 PMCID: PMC190195
 71. Miller G. The switch between latency and replication of Epstein-Barr virus. *J Infect Dis*. 1990;161(5):833–44. DOI: 10.1093/infdis/161.5.833
 72. Young LS, Rickinson AB. Epstein-Barr virus: 40 year son. *Nat Rev Cancer*. 2004;4(10):757–68. DOI: 10.1038/nrc1452
 73. Borza CM, Hutt-Fletcher LM. Alternate replication in B cells and epithelial cells switches tropism of Epstein-Barr virus. *Nat Med*. 2002;8(6):594–9. DOI: 10.1038/nm0602–594
 74. Kerr JR. Epstein-Barr virus (EBV) reactivation and therapeutic inhibitors. *J Clin Pathol*. 2019;72(10):651–658. DOI: 10.1136/jclinpath-2019–205822
 75. Janka G, Imashuku S, Elinder G, Schneider M, Henter JL. Infection- and malignancy-associated hemophagocytic syndromes. Secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Hematol Oncol Clin North Am*. 1998;12(2):435–44. DOI: 10.1016/s0889–8588(05)70521–9
 76. Straus SE. The chronic mononucleosis syndrome. *J Infect Dis*. 1988;157(3):405–12. DOI: 10.1093/infdis/157.3.405

77. Kawa K. Epstein-Barr virus – associated diseases in humans. *Int J Hematol*. 2000;71(2):108–17. PMID: 10745621
78. Kimura H, Ito Y, Kawabe S, Gotoh K, Takahashi Y, Kojima S, et al. EBV-associated T/NK-cell lymphoproliferative diseases in nonimmunocompromised hosts: prospective analysis of 108 cases. *Blood*. 2012;119(3):673–86. DOI: 10.1182/blood-2011-10-381921.
79. Cohen JL. Epstein–Barr virus infection. *N Engl J Med*. 2000;343(7):481–92. DOI: 10.1056/NEJM200008173430707
80. Cohen JL, Meyts I. Editorial: EBV Infection and Human Primary Immune Deficiencies. *Front Immunol*. 2020;11:130. DOI: 10.3389/fimmu.2020.00130
81. Crawford DH. Biology and disease associations of Epstein–Barr virus. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 2001;356(1408):461–73. DOI: 10.1098/rstb.2000.0783
82. Hsu JL, Glaser SL. Epstein-Barr virus-associated malignancies: epidemiologic patterns and etiologic implications. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2000;34(1):27–53. DOI: 10.1016/s1040-8428(00)00046-9
83. Moss DJ, Burrows SR, Silins SL, Misko I, Khanna R. The immunology of Epstein–Barr virus infection. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 2001;356(1408):475–88. DOI: 10.1098/rstb.2000.0784
84. Juan A, Lobatón T, Tapia G, Mañosa M, Cabré E, Domènech E. Epstein-Barr virus-positive mucocutaneous ulcer in Crohn's disease. A condition to consider in immunosuppressed IBD patients. *Dig Liver Dis*. 2017;49(8):934–937. DOI: 10.1016/j.dld.2017.03.011
85. McGinness JL, Spicknall KE, Mutasim DF. Azathioprine-induced EBV-positive mucocutaneous ulcer. *J Cutan Pathol*. 2012;39(3):377–81. DOI: 10.1111/j.1600-0560.2011.01829.x
86. Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, Harris NL, Stein H, Siebert R, et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood*. 2016;127(20):2375–90. DOI: 10.1182/blood-2016-01-643569.
87. Li X, Chen N, You P, Peng T, Chen G, Wang J, et al. The Status of Epstein-Barr Virus Infection in Intestinal Mucosa of Chinese Patients with Inflammatory Bowel Disease. *Digestion*. 2019;99(2):126–132. DOI: 10.1159/000489996
88. Dimitroulia E, Pitiriga VC, Piperaki ET, Spanakis NE, Tsakris A. Inflammatory bowel disease exacerbation associated with Epstein-Barr virus infection. *Dis Colon Rectum*. 2013;56(3):322–7. DOI: 10.1097/DCR.0b013e31827cd02c
89. Ciccocioppo R, Racca F, Scudeller L, Piralla A, Formagnana P, Pozzi L, et al. Differential cellular localization of Epstein-Barr virus and human cytomegalovirus in the colonic mucosa of patients with active or quiescent inflammatory bowel disease. *Immunol Res*. 2016 Feb;64(1):191–203. DOI: 10.1007/s12026-015-8737-y
90. Spieker T, Herbst H. Distribution and phenotype of Epstein-Barr virus infected cells in inflammatory bowel disease. *Am J Pathol*. 2000;157(1):51–7. DOI: 10.1016/S0002-9440(10)64516-6
91. Pezhouh MK, Miller JA, Sharma R, Borzik D, Eze O, Waters K, et al. Refractory inflammatory bowel disease: is there a role for Epstein-Barr virus? A case-controlled study using highly sensitive Epstein-Barr virus-encoded small RNA1 in situ hybridization. *Hum Pathol*. 2018;82:187–192. DOI: 10.1016/j.humpath.2018.08.001
92. Ciccocioppo R, Racca F, Paolucci S, Campanini G, Pozzi L, Betti E, et al. Human cytomegalovirus and Epstein-Barr virus infection in inflammatory bowel disease: need for mucosal viral load measurement. *World J Gastroenterol*. 2015;21(6):1915–26. DOI: 10.3748/wjg.v21.i6.1915
93. Loewendorf A, Benedict CA. Modulation of host innate and adaptive immune defenses by cytomegalovirus: timing is everything. *J Intern Med*. 2010;267(5):483–501. DOI: 10.1111/j.1365-2796.2010.02220.x
94. Murata T, Tsurumi T. Switching of EBV cycles between latent and lytic states. *Rev Med Virol*. 2014;24(3):142–53. DOI: 10.1002/rmv.1780
95. Vogl BA, Fagin U, Nerbas L, Schlenke P, Lamprecht P, Jabs WJ. Longitudinal analysis of frequency and reactivity of Epstein-Barr virus-specific T lymphocytes and their association with intermittent viral reactivation. *J Med Virol*. 2012;84(1):119–31. DOI: 10.1002/jmv.22258
96. Lapsia S, Koganti S, Spadaro S, Rajapakse R, Chawla A, Bhaduri-McIntosh S. Anti-TNF α therapy for inflammatory bowel diseases is associated with Epstein-Barr virus lytic activation. *J Med Virol*. 2016;88(2):312–8. DOI: 10.1002/jmv.24331
97. Dayharsh GA, Loftus EV Jr, Sandborn WJ, Tremaine WJ, Zinsmeister AR, Witzig TE, et al. Epstein-Barr virus-positive lymphoma in patients with inflammatory bowel disease treated with azathioprine or 6-mercaptopurine. *Gastroenterology*. 2002;122(1):72–7. DOI: 10.1053/gast.2002.30328
98. Lopes S, Andrade P, Conde S, Liberal R, Dias CC, Fernandes S, et al. Looking into Enteric Virome in Patients with IBD: Defining Guilty or Innocence? *Inflamm Bowel Dis*. 2017;23(8):1278–1284. DOI: 10.1097/MIB.0000000000001167
99. Moran NR, Webster B, Lee KM, Trotman J, Kwan YL, Napoli J, et al. Epstein Barr virus-positive mucocutaneous ulcer of the colon associated Hodgkin lymphoma in Crohn's disease. *World J Gastroenterol*. 2015;21(19):6072–6. DOI: 10.3748/wjg.v21.i19.6072
100. Dojcinov SD, Venkataraman G, Raffeld M, Pittaluga S, Jaffe ES. EBV positive mucocutaneous ulcer – a study of 26 cases associated with various sources of immunosuppression. *Am J Surg Pathol*. 2010;34(3):405–17. DOI: 10.1097/PAS.0b013e3181cf8622
101. Bunn B, van Heerden W. EBV-positive mucocutaneous ulcer of the oral cavity associated with HIV/AIDS. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2015;120(6):725–32. DOI: 10.1016/j.oooo.2015.06.028
102. Roberts T, Chen X, Liao J. Diagnostic and therapeutic challenges of EBV-positive mucocutaneous ulcer: a case report and systematic review of the literature. *Exp Hematol Oncol*. 2016;5:13. DOI: 10.1186/s40164-016-0042-5
103. Satou A, Kohno A, Fukuyama R, Elsayed AA, Nakamura S. Epstein-Barr virus-positive mucocutaneous ulcer arising in a post-hematopoietic cell transplant patient followed by polymorphic posttransplant lymphoproliferative disorder and cytomegalovirus colitis. *Hum Pathol*. 2017;59:147–151. DOI: 10.1016/j.humpath.2016.08.001
104. Matnani R, Peker D. Azathioprine induced Epstein Barr virus-positive mucocutaneous ulcer arising in perianal fistula and abscess associated with Crohn's disease. *J Crohns Colitis*. 2014;8(12):1747–8. DOI: 10.1016/j.crohns.2014.08.010
105. Nelson AA, Harrington AM, Kroft S, Dahar MA, Hamadani M, Dhakal B. Presentation and management of post-allogeneic transplantation EBV-positive mucocutaneous ulcer. *Bone Marrow Transplant*. 2016;51(2):300–2. DOI: 10.1038/bmt.2015.245
106. Magalhaes M, Ghorab Z, Morneault J, Akinfolarin J, Bradley G. Age-related Epstein-Barr virus-positive

- mucocutaneous ulcer: a case report. *Clin Case Rep*. 2015;3(7):531–4. DOI: 10.1002/ccr3.287
107. Pantry SN, Medveczky PG. Latency, Integration, and Reactivation of Human Herpesvirus-6. *Viruses*. 2017;9(7). pii: E194. DOI: 10.3390/v9070194
 108. Salahuddin S.Z., Ablashi D. V., Markham P. D., Josephs S. F., Sturzenegger S., Kaplan M., et al. Isolation of a new virus, HBLV, in patients with lymphoproliferative disorders. *Science*. 1986;234(4776):596–601. DOI: 10.1126/science.2876520
 109. De Bolle L, Naesens L, De Clercq E. Update on human herpesvirus 6 biology, clinical features, and therapy. *Clin Microbiol Rev*. 2005;18(1):217–45. DOI: 10.1128/CMR.18.1.217–245.2005
 110. Yamanishi K, Okuno T, Shiraki K, Takahashi M, Kondo T, Asano Y, et al. Identification of human herpesvirus-6 as a causal agent for exanthem subitum. *Lancet*. 1988;1(8594):1065–7. DOI: 10.1016/s0140–6736(88)91893–4
 111. Hall CB, Long CE, Schnabel KC, Caserta MT, McIntyre KM, Costanzo MA, et al. Human herpesvirus-6 infection in children. A prospective study of complications and reactivation. *N Engl J Med*. 1994;331(7):432–8. DOI: 10.1056/NEJM199408183310703
 112. Fida M, Hamdi AM, Bryson A, Razonable RR, Abu Saleh O. Long-term Outcomes of Patients With Human Herpesvirus 6 Encephalitis. *Open Forum Infect Dis*. 2019;6(7): ofz269. DOI: 10.1093/ofid/ofz269
 113. Agut H. Deciphering the clinical impact of acute human herpesvirus 6 (HHV-6) infections. *J Clin Virol*. 2011;52(3):164–71. DOI: 10.1016/j.jcv.2011.06.008
 114. Caserta MT, Mock DJ, Dewhurst S. Human herpesvirus 6. *Clin Infect Dis*. 2001;33(6):829–33. DOI: 10.1086/322691
 115. Bates M, Monze M, Bima H, Kapambwe M, Clark D, Kasolo FC, et al. Predominant human herpesvirus 6 variant A infant infections in an HIV-1 endemic region of Sub-Saharan Africa. *J Med Virol*. 2009;81(5):779–89. DOI: 10.1002/jmv.21455
 116. King A.M.Q., Adams M. J., Carstens E. B., Lefkowitz E. J. Virus Taxonomy. Classification and Nomenclature of Viruses. Ninth Report of the International Committee on Taxonomy of Viruses. International Union of Microbiological Societies Virology Division. Typeset by MPS Limited, a Macmillan Company, Chennai, India www.macmillansolutions.com 2012, 210p. ISBN: 978–0–12–384684–6 http://www.elsevierdirect.com
 117. Ogata M, Fukuda T, Teshima T. Human herpesvirus-6 encephalitis after allogeneic hematopoietic cell transplantation: what we do and do not know. *Bone Marrow Transplant*. 2015;50(8):1030–6. DOI: 10.1038/bmt.2015.76
 118. Pellett PE, Ablashi DV, Ambros PF, Agut H, Caserta MT, Descamps V, et al. Chromosomally integrated human herpesvirus 6: questions and answers. *Rev Med Virol*. 2012;22(3):144–55. DOI: 10.1002/rmv.715
 119. Endo A, Watanabe K, Ohye T, Suzuki K, Matsubara T, Shimizu N, et al. Molecular and virological evidence of viral activation from chromosomally integrated human herpesvirus 6A in a patient with X-linked severe combined immunodeficiency. *Clin Infect Dis*. 2014;59(4):545–8. DOI: 10.1093/cid/ciu323
 120. Ward KN, Leong HN, Nacheva EP, Howard J, Atkinson CE, Davies NW, et al. Human herpesvirus 6 chromosomal integration in immunocompetent patients results in high levels of viral DNA in blood, sera, and hair follicles. *J Clin Microbiol*. 2006;44(4):1571–4. DOI: 10.1128/JCM.44.4.1571–1574.2006
 121. Deng Z, Wang Z, Lieberman PM. Telomeres and viruses: common themes of genome maintenance. *Front Oncol*. 2012;2:201. DOI: 10.3389/fonc.2012.00201
 122. Arbuckle J.H., Medveczky P. G. The molecular biology of human herpesvirus-6 latency and telomere integration. *Microbes Infect*. 2011;13(8–9):731–41. DOI: 10.1016/j.micinf.2011.03.006
 123. Godet A.N., Soignon G., Koubi H., Bonnafous P., Agut H., Poirot C., et al. Presence of HHV-6 genome in spermatozoa in a context of couples with low fertility: what type of infection? *Andrologia*. 2015;47(5):531–5. DOI: 10.1111/and.12299
 124. Morissette G., Flamand L. Herpesviruses and chromosomal integration. *J Virol*. 2010;84(23):12100–9. DOI: 10.1128/JVI.01169–10
 125. Ciccocioppo R, Baldanti F, Russo M, Chezzi L, Viola F, Aloï M, et al. Human herpes virus-6 chromosomal integration misled the management of Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2011;17(8): E113–5. DOI: 10.1002/ibd.21790
 126. Sura R, Gavrilov B, Flamand L, Ablashi D, Cartun R, Colombel JF, et al. Human herpesvirus-6 in patients with Crohn's disease. *APMIS*. 2010;118(5):394–400. DOI: 10.1111/j.1600–0463.2010.02613.x
 127. Halme L, Loginov R, Arola J, Turunen U, Lautenschlager I. HHV-6 antigen and HHV-6 DNA expression in sporadic adenomatous polyps of the colon. *Scand J Gastroenterol*. 2013;48(12):1423–7. DOI: 10.3109/00365521.2013.843200
 128. Sipponen T, Turunen U, Lautenschlager I, Nieminen U, Arola J, Halme L. Human herpesvirus 6 and cytomegalovirus in ileocolonic mucosa in inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol*. 2011;46(11):1324–33. DOI: 10.3109/00365521.2011.605466