

13. Centers for Disease Control and Prevention. CDC Global Health – Egypt – 2024. – URL: <https://www.cdc.gov/globalhealth/countries/egypt/default.htm> (дата обращения: 21.02.2025) -Текст: электронный.
14. Impacts of the Egyptian national screening and treatment programme for viral hepatitis C: a modelling study / S. Ezzat, A. Razeq, A. Elsharkawy. [et al.] // Journal of Viral Hepatitis. – 2023. – Vol. 30, № 7. – P. 614–623.
15. Global Health Now. How Egypt Became a Leader in Hepatitis C Elimination – 2022. – URL: <https://www.globalhealthnow.org/2022-07/how-egypt-became-leader-hepatitis-c-elimination> (дата обращения: 15.02.2025) - Текст: электронный.
16. El-Sayed, M.H. Hepatitis C elimination in Egypt: lessons for other countries / M.H. El-Sayed // Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology. – 2023. – Vol. 20, № 11. – P. 685–686.
17. Egypt's Ambitious Strategy to Eliminate Hepatitis C Virus: A Case Study / A. Hassanin, S. Kamel, I. Waked, M. Fort // Global Health: Science and Practice. – 2021. – Vol. 9, № 1. – P. 187–200.
18. Elsharkawy, A. Cost-effectiveness of hepatitis C treatment in Egypt / A. Elsharkawy // European Journal of Gastroenterology & Hepatology. – 2023. – Vol. 35, № 1. – P. 1–2.
19. Goma, A. Hepatitis C in Egypt: A Health Care Milestone / A. Goma, I. Waked // The American Journal of Medicine. – 2024. – Vol. 137, № 5. – P. 483–484.
20. El-Akel, W. Egypt's Approach to Hepatitis C Eradication / W. El-Akel, M.H. El-Sayed, I. Waked // Gastroenterology Clinics of North America. – 2023. – Vol. 52, № 3. – P. 515–527.
21. Doss, W. Long-term outcomes of hepatitis C treatment in Egypt / W. Doss // Hepatology Communications. – 2022. – Vol. 6, № 10.
22. Waked, I. Egypt: a global success story in hepatitis C / I. Waked, G. Esmat, M.H. El-Sayed // Journal of Hepatology. – 2023. – Vol. 79, № 1. – P. 1–3.
23. Kassas, M. The role of mass screening in hepatitis C elimination: The Egyptian experience / M. Kassas, W. Doss, O. Dewidar // The British Medical Journal. – 2024. – Vol. 384.

Сведения об авторах

М.М. Елбестафи* – студент

А.А. Эльхемали – студент

М.А. Тохфа. – студент

А.А. Шарова - кандидат медицинских наук, доцент

Information about the authors

M.M. Elbestawy *– Student

A.A. Elhemaly – Student

M.A. Tohfa – Student

A.A. Sharova - Candidate of Sciences (Medicine), Associate Professor

***Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):**

Merna.elbestawy3010@gmail.com

УДК: 616.9:578.825.12

ОБЗОР СОВРЕМЕННЫХ ПРИНЦИПОВ ЛЕЧЕНИЯ ЦИТОМЕГАЛОВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ У ДЕТЕЙ

Илешева Дилъра Руслановна, Русланова Эльвира Руслановна, Кимирилова Ольга Геннадьевна
Кафедра детских инфекций

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
«Астраханский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения
Российской Федерации

Астрахань, Россия

Аннотация

Введение. Цитомегаловирусная инфекция (ЦМВИ) продолжает представлять собой серьезную проблему в области инфекционных заболеваний и педиатрии. Это обусловлено высокой частотой встречаемости ЦМВИ у новорожденных (до 10%), а также сложностями в своевременной диагностике и терапии из-за неспецифических клинических проявлений. Внутриутробное заражение ЦМВ может вызывать тяжелые поражения органов и систем, включая неврологические нарушения, патологии сердечно-сосудистой системы, печени и желудочно-кишечного тракта. Частота внутриутробной передачи вируса среди новорожденных составляет от 0,2% до 10%. На сегодняшний день ЦМВИ является наиболее распространенной внутриутробной инфекцией и одной из причин невынашивания беременности, занимая второе место по тератогенному воздействию после вируса краснухи. Сложности диагностики ЦМВИ до и после рождения связаны с особенностями иммунной системы новорожденных и нетипичными проявлениями болезни. **Цель исследования** - обзор современных подходов к лечению ЦМВИ у детей. **Материал и методы.** В рамках исследования был проведен поиск и анализ научных публикаций, посвященных терапии ЦМВИ у детей, в базах данных Kiberlinka, PubMed, Medline, Google Scholar за последние 10 лет. Рассматривались клинические исследования, мета-анализы, систематические обзоры и практические руководства по ведению детей с ЦМВИ. **Результаты.** Основным методом лечения тяжелых форм ЦМВИ у детей является применение противовирусных препаратов. Ганцикловир и его пероральная форма, валганцикловир, остаются препаратами первой линии. **Выводы.** Ганцикловир эффективно подавляет

репликацию вируса, однако может вызывать нейтропению и другие побочные эффекты. Валганцикловир отличается улучшенной биодоступностью и удобством применения.

Ключевые слова: цитомегаловирусная инфекция, лечение, дети, противовирусная терапия.

REVIEW OF MODERN PRINCIPLES OF TREATMENT OF CYTOMEGALOVIRUS INFECTION IN CHILDREN

Ilesheva Dilara Ruslanovna, Ruslanova Elvira Ruslanovna, Kimirilova Olga Gennadievna

Department of Pediatric Infections

Astrakhan State Medical University

Astrakhan, Russia

Abstract

Introduction. Cytomegalovirus infection (CMVI) continues to be a serious problem in the field of infectious diseases and pediatrics. This is due to the high incidence of CMVI in newborns (up to 10%), as well as difficulties in timely diagnosis and therapy due to non-specific clinical manifestations. Intrauterine CMV infection can cause severe damage to organs and systems, including neurological disorders, pathologies of the cardiovascular system, liver and gastrointestinal tract. The frequency of intrauterine transmission of the virus among newborns ranges from 0.2% to 10%. CMVI is currently the most common intrauterine infection and one of the causes of miscarriage, ranking second in teratogenic effects after rubella virus. The difficulties of diagnosing CMVI before and after birth are related to the peculiarities of the newborn's immune system and atypical manifestations of the disease. **The aim of the study-** a review of modern approaches to the treatment of CMV infection in children. **Material and methods.** The study included a search and analysis of scientific publications on the treatment of CMV infection in children in the Kiberlinka, PubMed, Medline, and Google Scholar databases over the past 10 years. Clinical studies, meta-analyses, systematic reviews, and practical guidelines for the management of children with CMV infection were considered. **Results.** The main method of treating severe forms of CMV infection in children is the use of antiviral drugs. Ganciclovir and its oral form, valganciclovir, remain first-line drugs. **Conclusions.** Ganciclovir effectively suppresses viral replication, but can cause neutropenia and other side effects. Valganciclovir has improved bioavailability and is easy to use.

Keywords: cytomegalovirus infection, treatment, children, antiviral therapy.

ВВЕДЕНИЕ

Цитомегаловирусная инфекция (ЦМВИ) представляет собой значимую проблему детского здоровья из-за её широкого распространения и потенциальных серьёзных последствий, включая врождённые аномалии и долгосрочные нарушения развития [1, 2, 3]. Цитомегаловирус (ЦМВ), относящийся к 5-му типу герпесвирусов, способен поражать внутренние органы, вызывая фиброз (например, при цитомегаловирусном гепатите инфицированные гепатоциты подвергаются деструкции, что сопровождается процессами фиброза и склероза; поражение сосудов, вызванное ЦМВ, приводит к хронической ишемии, на фоне которой развиваются деструктивные изменения, сегментарные некрозы и язвы, выраженный фиброз). Внутриутробное заражение ЦМВ может обладать тератогенным действием: при инфицировании плода в I триместре беременности формируются пороки развития, а в более позднем периоде гестации — патология органов-мишеней. ЦМВИ у детей является важной медицинской проблемой, приводящей к порокам развития и патологиям различных систем [4, 5, 6].

Частота передачи инфекции от матерей с первичной ЦМВИ составляет около 0,15–0,36%. При вторичной инфекции или ее обострении 0,2–1% новорожденных рождаются инфицированными. Перинатальное и антенатальное заражение может вызывать потерю слуха, зрения, а также двигательные и когнитивные нарушения [7, 8, 9, 10, 11]. Вирус способен латентно персистировать в клетках миелоидного ростка и реактивироваться при снижении иммунитета. По данным исследований, часто встречаются поражения ЦНС (менингоэнцефалит, энцефалит, гипертензионно-гидроцефальный синдром) [12, 13]. ЦМВИ характеризуется разнообразием путей передачи, через биологические жидкости: слюну, мочу, кровь, вагинальный секрет, слёзы, сперму, фекалии и протекает от бессимптомных форм до тяжелых генерализованных с поражений внутренних органов с иммуносупрессией, что может приводить к иммунокомплексным заболеваниям [14, 15, 16]. Отмечается рост заболеваемости ЦМВИ во всем мире и увеличение случаев внутриутробного инфицирования, связанного с первичным заражением беременных или реактивацией ранее приобретенной инфекции [17,

18, 19]. Несмотря на существующие методы лечения, ЦМВИ требует постоянного поиска новых и более эффективных терапевтических стратегий.

Цель исследования - оценить современные подходы к лечению ЦМВИ у детей, включая противовирусную терапию, иммуномодулирующие методы и перспективные направления, такие как воздействие на сиртуин-белки и митохондрии, а также разработка вакцин.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проведен анализ актуальной научной литературы, посвященной диагностике и лечению ЦМВИ у детей, с акцентом на последние исследования и клинические рекомендации.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Основные подходы к лечению ЦМВИ: помимо этиотропной терапии противовирусными препаратами (виростатиками), относятся к группе "off-label" – валганцикловир и ганцикловир, которые наиболее эффективны в фазе репликации, при наличии клинических проявлений и выявлении специфических низкоавидных IgG или IgM [20, 21].

Применение Валцикловира у пренатально инфицированных новорожденных с умеренными или тяжелыми формами заболевания, а также с признаками поражения ЦНС должно быть не менее 6 месяцев. Детям без клинико-лабораторных отклонений на фоне ЦМВИ и младенцам с легкой формой заболевания не следует назначать лечение ввиду отсутствия доказательной базы [22, 23, 24]. При этом лечение необходимо при обнаружении ДНК ЦМВ в лейкоцитах или плазме крови (в высокой концентрации) и/или выявлении ДНК ЦМВ в моче и в мазке со слизистой ротовой полости в концентрации $>1\,000\,000$ копий/мл.

Имеются данные о эффективном применении данных препаратов в комбинации с иммуноглобулинами и интерферонами (специфическим гипериммунным антицитомегаловирусным, Пентаглобином), при генерализованных формах ЦМВИ. Например, по данным патента RU2602953C1, сочетание внутривенного введения ганцикловира в течение 14–21 дня в дозе 5–7,5 мг/кг до снижения вирусной нагрузки в крови до 10^4 – 10^3 коп/мл, отмены ганцикловира и использования «Виферона» в свечах по определённой схеме в течение 3–6 месяцев позволяет достичь полной элиминации вируса из крови ребёнка [25].

Также при наличии активной ЦМВ-инфекции у беременных рекомендовано применение иммуноглобулина человека антицитомегаловирусного по 1 мл/кг в сутки внутривенно трёхкратно с интервалом в 2 недели.

Лечение противовирусными препаратами прямого действия ведет к снижению вирусной нагрузки, но к концу шестинедельного курса терапии вирус может определяться у более чем 50% пациентов. Следует учитывать, что после отмены противовирусного препарата вирусная экскреция и виремия могут вернуться к исходному уровню. Выявление нарастания количества копий ЦМВ на фоне лечения противовирусным препаратом прямого действия, будет свидетельствовать о резистентности вируса к данному препарату, что наблюдается крайне редко.

В настоящее время разрабатываются инновационные подходы, включающие генно-модифицированные препараты, нацеленные на сиртуин-белки хозяина: модулируют активность сиртуин-ферментов, снижая репликацию вируса, восстанавливая метаболизм клеток-хозяина и внутренний иммунитет инфицированной клетки [26,27]. Ингибирование электронно-транспортной цепи митохондрий клетки-хозяина: ингибирование репликации цитомегаловируса.

Добавление ротенона, олигомицина, антимицина А и метформина приводит к снижению титров ЦМВ, независимо от штамма вируса.

Комбинация противовирусных и митохондриально-направленных средств является перспективным направлением.

Также активно ведется разработка вакцин против ЦМВ, включая мРНК-вакцина, V160 рекомбинантная субъединичная, для женщин репродуктивного возраста для снижения вертикальной передачи инфекции [28].

ОБСУЖДЕНИЕ

Современные подходы к лечению ЦМВИ у детей включают комплексное применение противовирусных препаратов, иммуномодуляторов и инновационных терапевтических стратегий. Валганцикловир и ганцикловир, являясь основными противовирусными средствами, демонстрируют эффективность в снижении вирусной нагрузки, особенно при выраженных клинических проявлениях и высокой вирусной активности. Комбинирование противовирусной терапии с иммуноглобулинами и интерферонами позволяет усилить иммунный ответ и достичь более полной элиминации вируса, особенно при генерализованных формах инфекции.

Разработка новых терапевтических подходов, направленных на модуляцию активности сиртуин-белков и ингибирование митохондриальной функции, открывает перспективы для более эффективного контроля над репликацией ЦМВ и восстановления клеточного метаболизма. Комбинация противовирусных и митохондриально-ориентированных средств может стать важным шагом в лечении ЦМВИ.

ВЫВОДЫ

1. Цитомегаловирусная инфекция остается актуальной проблемой в педиатрии.
2. Комплексный подход к лечению, включающий раннюю диагностику, противовирусную и поддерживающую терапию, позволит сократить продолжительность терапии, снизить риск развития резистентности к противовирусным препаратам и минимизировать токсичность, связанную с длительным применением данных препаратов.
3. Внедрение новых методов лечения, таких как препараты, воздействующие на сиртуин-белки и митохондрии, являются важными направлениями для улучшения исходов ЦМВИ у детей.
4. Разработка вакцин против ЦМВ является приоритетной задачей для снижения частоты вертикальной передачи инфекции и предотвращения развития врожденных аномалий и нарушений развития у детей.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Клинико-лабораторные и инструментальные особенности цитомегаловирусной инфекции у детей. / Н.В. Кулик, Р.С. Идрисова, Г.К. Азнаметова, С.Н. Хохуля.//Актуальные проблемы теоретической и клинической медицины. -2024. №3.-С. 39-43.
2. Роль цитомегаловирусной инфекции в поражении желудочно-кишечного тракта у новорожденных и детей раннего возраста./ Н.П. Вайнштейн, Е.А. Британишская, Ю.Ю. Митина, Т.В. Матвеева, Е.А. Саркисян // Неонатология: Новости. Мнения. Обучение.- 2018. -Т.6-№4-С.70-85.DOI: 10.24411/2308-2402-2018-14008
3. Congenital human cytomegalovirus infection and neuro logic diseases in newborns./ X.Y. Zhang, F. Fang // Chin Med J (Engl) - 2019. - 132(17)- P.2109-2118.DOI: 10.1097/CM9.0000000000000404
4. Avery's diseases of the newborn, eleventh edition. Copyright© -2023—2024 by Elsevier Inc. P. 453—457.
5. Congenital cytomegalovirus infection: molecular mechanisms mediating viral pathogenesis. / M.R. Schleiss //Infect Disord Drug Targets.- 2011. - 11(5)-P.449-465. DOI: 10.2174/187152611797636721
6. Renal Involvement in Congenital Cytomegalovirus Infection: A Systematic Review. /M. Ríos-Barnés, C. Fortuny, A. Alarcón, A. Noguera-Julian//Microorganisms. -2021.-9(6)-P.1304.DOI: 10.3390/microorganisms9061304
7. Врожденная цитомегаловирусная инфекция: новые ответы на старые проблемы. / Я.Р. Хижак, Е.А. Саркисян, А.А. Комарова, В.А. Миронова и др.// Детские инфекции. 2024. Т.23.№2-С.31-38.
8. Neuro imaging findings in infants with congenital cytomegalovirus infection: rela tion to trimester of infection. / N. Oosterom, J. Nijman, J. Gunkel , T.F. Wolfs, F. Groenendaal et al. //Neonatology.- 2015.- 107(4)-P.289-296. DOI: 10.1159/000375439.
9. Congenital CMV Longitudinal Study Group. Long-term Visual and Ocular Sequelae in Patients With Congenital Cytomegalovirus Infection. / H.D. Jin, G.J. Demmler-Harrison, D.K. Coats, E.A. Paysse, A. Bhatt et al. // Pediatr Infect Dis J. -2017.- 36(9) - P.877-882. DOI: 10.1097/INF.0000000000001599
10. Association of CMV genomic mutations with symptomatic infection and hearing loss in congenital CMV infection / G.C. Dobbins, A. Patki, D. Chen, H.K. Tiwari, C. Hendrickson et al. // BMC Infect Dis.- 2019. -19(1)-P.1046. DOI: 10.1186/s12879-019-4681-0.
11. A Review of Sensorineural Hearing Loss in Congenital Cytomegalovirus Infection. /G. Singh, A. Gaidhane //Cureus. 2022. - 14(10)-P.30703. DOI: 10.7759/cureus.30703.
12. Neuropathogenesis of congeni tal cytomegalovirus infection: disease mechanisms and prospects for inter vention. / M.C. Cheeran, J.R. Lokensgard, M.R.Schleiss //Clin Microbiol Rev. -2009. - 22(1): 99-126. DOI: 10.1128/CMR.00023-08.
13. Congenital Cytomegalovirus Infection./ N. Kabani, S.A. Ross // J. Infect Dis.- 2020.-P.9-14 DOI:10.1093/infdis/jiz446
14. Subversion of Immune Response by Human Cytomegalovirus. / A.R.K. Patro. //Front Immunol. -2019 Jun. DOI: 10.3389/fimmu.2019.01155.

15. HCMV-Encoded NK Modulators: Lessons From in vitro and in vivo Genetic Variation. / M. Patel, V.M. Vlahava, S.K. Forbes, C.A. Fielding, R.J. Stanton, E.C.Y. Wang//Front Immunol. -2018. DOI: 10.3389/fimmu.2018.02214.
16. Suppression of costimulation by human cytomegalovirus promotes evasion of cellular immune defenses./ E.C.Y. Wang, M. Pjechova, K. Nightingale, V.M. Vlahava, M. Patel et al. // Proc Natl Acad Sci USA.- 2018.- 115(19)-P.4998-5003. DOI: 10.1073/pnas.1720950115.
17. Pathogenesis of human cytomegalovirus in the immunocompromised host. / P. Griffiths, M. Reeves//Nat Rev Microbiol.- 2021.- P.759-773. DOI: 10.1038/s41579-021-00582-z.
18. Эпидемиология врожденной цитомегаловирусной инфекции. /Р.Ж. Сейсебаева, А.Е. Алмаганбетова, Ф.Н. Касымбекова, Е.С. Атайбекова, Г.М. Абдрахманова //Вестник КазНМУ. -2018; 1.-С.42—43.
19. Review and meta-analysis of the epidemiology of congenital cytomegalovirus (CMV) infection. / A. Kenneson, M.J. Cannon //Rev Med Virol. -2007.- 17(4)-P.253-276. DOI: 10.1002/rmv.535
20. Проблемные вопросы лечения врожденной цитомегаловирусной инфекции – разбор клинических случаев. /Н.В. Рымаренко, Ю.В. Вьяльцева.// Журнал инфектологии. -2023. Т.15.№4.-С.131-139.
21. Congenital Cytomegalovirus Pneumonitis and Treatment Response Evaluation Using Viral Load during Ganciclovir Therapy: a Case Report. Jpn / M. Lee-Yoshimoto, K. Goishi, Y. Torii, Ito Y, Ono H et al. //J. Infect Dis.- 2018.- 71(4)-P. 309-311. DOI: 10.7883/yoken.JJID.2017.577.
22. Клинические рекомендации и реальная клиническая практика в диагностике и лечении цитомегаловирусной инфекции у беременных и новорожденных. /В.И. Шахгильдян// Неонатология: Новости. Мнения. Обучение. -2023. Т.11.№1.-С.83-91.
23. Клинические рекомендации Российского общества неонатологов совместно с Российской ассоциацией специалистов перинатальной медицины: «Врожденная цитомегаловирусная инфекция».2023-2024-2025 (13.07.2023)
24. Congenital cytomegalovirus infection in pregnancy and the neonate: consensus recommendations for prevention, diagnosis, and therapy./ W.D. Rawlinson, S.B. Boppana, K.B. Fowler, D.W. Kimberlin, T. Lazzarotto et al. // Lancet Infect Dis. - 2017. -17(6)-P.177-188. DOI: 10.1016/S1473-3099(17)30143-3.
25. On Behalf of The Congenital Cytomegalic Disease Collaborating Group. Prevention of Congenital Cytomegalovirus Infection: Review and Case Series of Valaciclovir versus Hyperimmune Globulin Therapy. /G. Nigro, M. Muselli //Viruses. -2023.- 15(6)-P.1376. DOI: 10.3390/v15061376.
26. Advances in the development of therapeutics for cytomegalovirus infections./ E. Acosta, T. Bowlin, J. Brooks, L. Chiang, I. Hussein et al. //J. Infect Dis.-2020.-P.32-44. DOI: 10.1093/infdis/jiz493.
27. From sirtuin biology to human diseases: an update. / C. Sebastian, F.K. Satterstrom, M.C. Haigis, R. Mostoslavsky //J. Biol Chem.- 2012; Vol. 287 (51)-P. 44–52.
28. Concepts in Congenital Cytomegalovirus. / M.H. Pesch, M.R. Schleiss // Emerging Pediatrics. -2022.- 150 (2)-P.2021055896. DOI: 10.1542/peds.2021-055896.

Сведения об авторах

Д.Р. Илешева – студент

Э.Р. Русланова – студент

О.Г. Кимирилова – кандидат медицинских наук, доцент

Information about the authors

D.R. Ilesheva – Student

E.R. Ruslanova – Student

O.G. Kimirilova – Candidate of Sciences (Medicine), Associate Professor

***Автор ответственный за переписку (Corresponding author):**

olgakim@mail.ru

УДК: 616.24-002.5

IL-6 В ПАТОГЕНЕЗЕ ТУБЕРКУЛЕЗА И ВОЗМОЖНОСТИ ТЕРАПИИ НА ОСНОВании РАБОТЫ: "ДЕФИЦИТ IL-6 УВЕЛИЧИВАЕТ ВОСПРИИМЧИВОСТЬ К ТУБЕРКУЛЕЗНОЙ ИНФЕКЦИИ КОНГЕННЫХ ПО МНС-II ЛИНИЙ МЫШЕЙ" А.С. АПТ, И.А. ЛИНГЕ, М.А. КАПИНА, А.К. ЦАРЕВА, Е.В. КОНДРАТЬЕВА, Н.Н. ЛОГУНОВА

Карпинская Екатерина Денисовна¹, Таксатов Кирилл Андреевич¹, Яркиева Айгуль Айдаровна¹, Литовская Анна Дмитриевна¹, Сабадаш Елена Венидиктовна^{1,2}

¹Кафедра инфекционных болезней, фтизиатрии и пульмонологии

ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России

²ФГБУ «Уральский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Минздрава России

Екатеринбург, Россия

Аннотация

Введение. IL-6 относится к цитокиинам, веществам белковой природы. Он обладает провоспалительным действием и обеспечивает мобилизацию воспалительного ответа при инфицировании или повреждении. IL-6 участвует в регуляции иммунного ответа при туберкулезе, влияя на выработку интерферона I типа, реакцию острой фазы и функции различных клеток, таких как гепатоциты, макрофаги и CD4+ T-клетки. Однако его роль