

Т.А. Артемчик¹, Г.А. Шишко², А.А.Астапов¹

КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ КРИТЕРИИ ВЫБОРА ТЕРАПИИ ВРОЖДЕННОЙ ЦИТОМЕГАЛОВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

УО «Белорусский государственный медицинский университет»¹,
ГУ« Белорусская медицинская академия последипломного образования»²

В статье представлены показания к специфической терапии ганцикловиром врожденной цитомегаловирусной инфекции, обсуждаются результаты лечения, сроки назначения и исходы .

Ключевые слова: врожденная цитомегаловирусная инфекция, ганцикловир, исходы, время назначения.

T.A. Artsiomchyk, G.A. Shishko, A.A.Astapov

PERYNATAL ASPECTS AND CLINICOLABORATORY FEATURES OF CHOICE THERAPY OF CONGENITAL CYTOMEGALOVIRUS INFECTION

The article presents indications for specific treatment with ganciclovir in patients with congenital cytomegalovirus infection. There are discussed results of treatment with ganciclovir , time of beginning treatment and outcomes.

Key words: congenital cytomegalovirus infection, ganciclovir, outcomes, beginning of therapy.

Проблема врожденной цитомегаловирусной инфекции (ВЦМВИ) является актуальной в связи с вовлечением в патологический процесс центральной нервной системы (ЦНС), органа слуха, зрения и развитием тяжелых отдаленных исходов заболевания. Яркие клинические проявления ВЦМВИ имеют 10-15% родившихся новорожденных, из которых 90% детей в дальнейшем имеют последствия, включая летальный исход, неврологическую симптоматику, нейросенсорную тугоухость (НСТ), слепоту [1,3,6,7,8]. Терапия ВЦМВИ представляет значительные трудности в связи с отсутствием недорогих и доступных противоцитомегаловирусных препаратов. Выбор адекватной эффективной терапевтической тактики для новорожденных и детей раннего возраста с ЦМВИ остается важной, сложной и во многом не решенной проблемой, поскольку нет четких клинико-лабораторных критериев для назначения этиотропной терапии. В руководстве по фармакотерапии новорожденных детей (Neofax 2011) назначение ганцикловира рассматривается как профилактика прогрессирующей потери слуха и задержки психомоторного развития связанного с симптоматической ВЦМВИ, но нет четких указаний на в отношении назначения лечения в острую фазу процесса [16].

За последние несколько лет ганцикловир применяют в лечении ЦМВИ у реципиентов после трансплантации и у ВИЧ-инфицированных пациентов. Однако после проведенных исследований в настоящее время в странах Европы, США успешно применяют ганцикловир в терапии ВЦМВИ у новорожденных и детей грудного возраста в режиме 12 мг/кг веса в сутки в 2 приема через 12 часов в течении 6 недель [9,10]. Ганцикловир является аналогом нуклеозидов. Принцип действия заключается в препятствии включения нуклеотидов в ДНК ЦМВ и является эффективным ингибитором репликации внутри- и внеклеточной вирусной ДНК [5,9,12,13].

Согласно данным зарубежных исследователей, лечение ганцикловиром позволяет улучшить ближайший прогноз, предотвратить прогрессирование НСТ у пациентов с симптомной ВЦМВИ [10,15].

Целью нашей работы явилась оценка критериев выбора и эффективности этиотропного лечения пациентов с ВЦМВИ с учетом клинического исхода.

Материалы и методы

В исследование было включено 60 пациентов с ВЦМВИ. Диагноз устанавливался на основании перинатального анамнеза, клинических признаков, лабораторных данных и патоморфологической картины. Верификацию возбудителя проводили методом ПЦР (определение ДНК ЦМВ) крови, мочи и ликвора при помощи амплификатора ROTOR GENE

6000 с использованием тест систем *Тест-система* № 26.0012013 г.

Всем пациентам проведено комплексное обследование, которое включало в себя: общий анализ крови, биохимический анализ крови с определением общего билирубина (ОБ), непрямого (НБ) и прямого билирубина (ПБ), печеночных ферментов аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АсАТ), гаммаглутамилтранспептидазы (ГТП), щелочной фосфатазы (ЩФ), гемостазиограмму, ультразвуковое исследование внутренних органов с доплерографией, оценка неврологического статуса, осмотр глазного дна, изучение состояния слухового анализатора с осмотром ЛОР органов, акустической импедансометрией, регистрацией отоакустической эмиссии (ОАЭ) на частоте продукта искажения.

В возрасте 1 года обследование повторяли.

По результатам ретроспективного анализа перинатального периода, морфологических данных плаценты, течения периода новорожденности и оценки состояния здоровья детей в анамнезе в возрасте 1 года определены показания к назначению терапии. С этой целью все пациенты с ВЦМВИ были разделены на 3 группы.

На основании оценки клинического состояния новорожденных дети с ВЦМВИ были разделены по уровню оказания медицинской помощи, согласно рекомендациям (классы тяжести, США) [14], на 3 группы.

В 1 группу вошли 26 (43,3%) пациентов с ВЦМВИ, пролеченные ганцикловиром, которые соответствуют классу тяжести IIIa. Данная группа характеризовалась наличием пневмонии, требующей ИВЛ, гепатита с синдромом холестаза, БД, судорожного синдрома, менингоэнцефалита, геморрагических осложнений, умеренной (до 6,5-10 мм) или выраженной вентрикуломегалии (более 10 мм), перивентрикулярного кровоизлияния (ПВК) 3-4ст, кальциатов ГМ, кистозно-атрофических изменений, катаракты, хориоретинитов, отрицательного аудиологического теста или регистрации слуховых потенциалов со сниженной амплитудой.

2 группа была представлена 20 (33,3%) пациентами, которые соответствовали классу тяжести IIa, что характеризовалось наличием гипербилирубинемии за счет повышения непрямой фракции, неонатального гепатита, бронхолегочной дисплазии (БЛД), врожденной пневмонии, не требующей искусственной вентиляции легких (ИВЛ). У этих детей была морфофункциональная незрелость (МФН), задержка темпов общего развития (ЗТОР), синдром общемозговых нарушений (СОМН). Данные нейросонографии с наличием субэпендимальных кист (СЭК), стриарной ангиопатии, минимальной вентрикуломегалии (до 6 мм), ПВК 1 степени. Со

Таблица 1. Перинатальные характеристики в группах (N=60) (абс./%)

Признак	Группа 1 N=26 (43,3%)	Группа 2 N=20 (27,4%)	Группа 3 N=14 (23,3%)	Достоверность различий p
Диссоциированное созревание плаценты	13(50%)	8(40%)	6(42,9%)	Г1,2p=0,04
Виллизит и/или интервиллизит и/или кальцинаты в ворсинах плаценты	6(23,1%)	4(20%)	5(35,7%)	p>0,05
хориодецидуит	1 (3,9%)	1(5%)	4(28,6%)	Г2,3p=0,02 Г1,3p=0,03
хориоамнионит	1 (3,9%)	0	3(21,4%)	Г2,3p=0,013
маловодие	13(50%)	4(20%)	9(64,3%)	Г1,2p=0,045
Синдром задержки роста плода (СЗРП)	9(34,6%)	1(5%)	3(21,4%)	Г1,2p=0,04
Гестоз	16(61,5%)	6(30%)	8(57,2%)	p>0,05
Угроза прерывания	12(46,2%)	13(65%)	9(64,3%)	p>0,05
ОРИ во время беременности	20(76,9%)	14(21,5%)	8(57,2%)	p>0,05

стороны органа зрения определялась ангиопатия сетчатки.

3-ю группу составили 14 пациентов с ВЦМВИ с классом тяжести IIIa, не получившие специфической терапии. В этой группе ретроспективно были оценены исходы ВЦМВИ.

Статистическая обработка полученных данных в исследовании результатов производилась с помощью программы Statistica 6.0. Распределение исследуемого признака считали нормальным при $p < 0,05$. Достоверность оценивали, используя непараметрический критерий U Манна-Уитни. Для выявления связей между различными показателями – метод ранговой корреляции Спирмена (r).

Результаты исследования и их обсуждение

Анализ перинатального периода показал, что достоверные различия в группах обнаружены по признакам изменения в плаценте: диссоциированное созревание плаценты ($p < 0,05$), наличие хориодецидуита ($p < 0,05$), хориоамнионита ($p < 0,05$); по развитию осложнений во время беременности: СЗРП ($p < 0,05$) и маловодия ($p < 0,05$), что представлено в таблице 1. Данные изменения свидетельствуют о способности ЦМВ поражать плаценту и приводить к фетоплацентарной недостаточности, что сопровождается гипоксией и СЗРП [2].

Анализ клинических особенностей ВЦМВИ показал, что в группах 1 и 3 достоверно чаще встречались пациенты, требующие ИВА в раннем неонатальном периоде ($p < 0,01$), с БЛД ($p < 0,01$) и врожденной пневмонией ($p < 0,05$).

Были выявлены достоверные различия в группах 1,3 и 2 по массе при рождении ($p < 0,05$), по повреждению вещества ГМ и оболочек ($p < 0,05$), по наличию судорожного синдрома ($p < 0,05$), синдрома угнетения ЦНС ($p < 0,05$), гепатита ($p < 0,05$), синдрома холестаза ($p < 0,05$), геморрагического синдрома ($p < 0,05$), анемии ($p < 0,05$).

Информация, представленная в таблице 3 показывает, что пациенты групп имели достоверные различия по уровню содержания эритроцитов ($p < 0,05$), гемоглобина ($p < 0,01$), тромбоцитов ($p < 0,01$), общего билирубина ($p < 0,01$), непрямого билирубина ($p < 0,01$), АЛАТ ($p < 0,05$), АсАТ ($p < 0,01$), фибриногена А ($p < 0,05$). Данные изменения связаны с генерализованным действием ЦМВ на органы мишени, в том числе на органы кроветворения и гепатобилиарной системы.

По данным НСГ выявлены достоверные различия в группах по наличию вентрикуломегалии ($p < 0,05$), перивентрикулярным кровоизлияниям ($p < 0,01$), кистозно-атрофическим изменениям в веществе ГМ ($p < 0,05$). В группах пациентов с симптомной ВЦМВИ достоверно чаще встречались кистозно-атрофические изменения в ГМ в неонатальном периоде ($p < 0,05$).

Ганцикловир использовали в качестве этиотропной терапии в разовой дозе 6 мг/кг веса, растворенного в физиологическом растворе, 2 раза в сутки, через каждые 12 часов (медленное введение в течение 1 часа). Медиана курса

Таблица 2. Клиническая характеристика пациентов с ВЦМВИ (N=60) (абс./%)

Признак	Группа 1 N=26 (43,3%)	Группа 2 N=20 (27,4%)	Группа 3 N=14 (23,3%)	Достоверность различий p
Недоношенность (≤ 37 нед) гестационный возраст (M \pm m)	14(53,9%) 35,3 \pm 0,75	2(10%) 36,3 \pm 0,2	8(57,2%) 32,9 \pm 1,5	$p > 0,05$
Апгар 1 мин (M \pm m)	6,8 \pm 0,34	7,7 \pm 0,2	5,4 \pm 0,7	$p > 0,05$
ИВА в раннем неонатальном периоде	2(7,7%)	0	8(57,2%)	$\Gamma_{2,3p}=0,001$ $\Gamma_{1,3p}=0,004$
Масса при рождении, (M \pm m)	2485,8 \pm 133,14	3001,5 \pm 116,68	2089,2 \pm 315,5	$\Gamma_{1,2p}=0,007$ $\Gamma_{2,3p}=0,016$
Судороги	5(19,2%)	0	3(21,4%)	$\Gamma_{1,2p}=0,04$ $\Gamma_{2,3p}=0,03$
Синдром угнетения ЦНС	11(42,3%)	0	7(50%)	$\Gamma_{1,2p}=0,015$ $\Gamma_{2,3p}=0,015$
БЛД	2(7,7%)	0	5(35,7%)	$\Gamma_{2,3p}=0,004$ $\Gamma_{1,3p}=0,03$
Пневмония	8(30,8%)	5(25%)	7(50%)	$p > 0,05$
Пневмония с ИВА	2(7,7%)	0	5(35,7%)	$\Gamma_{2,3p}=0,03$
Гипербилирубинемия	16(61,5%)	16(80%)	7(50%)	$p > 0,05$
Гепатит	11(42,3%)	1(5%)	4(28,6%)	$\Gamma_{1,2p}=0,03$
Холестаз	10(38,5%)	0	3(21,4%)	$\Gamma_{1,2p}=0,03$ $\Gamma_{2,3p}=0,03$
Спленомегалия	5(19,2%)	0	4(28,6%)	$p > 0,05$
Геморрагический синдром	7(26,9%)	0	2(14,3%)	$\Gamma_{1,2p}=0,013$
Анемия	12(46,2%)	1(5%)	5(35,7%)	$\Gamma_{1,2p}=0,02$ $\Gamma_{2,3p}=0,02$
Поражение глаз хориоретинит, катаракта ангиопатия	15(57,7%) 3(11,5%) 12(46,2%)	5(25%) 0 5(25%)	11(78,6%) 3(21,4%) 8(57,2%)	$\Gamma_{1,2p}=0,013$ $\Gamma_{2,3p}=0,009$
Слух в норме Отрицательный ОАЭ Снижена амплитуда регистрации ОАЭ Тест не проводили	14(53,8%) 5(19,2%) 7(26,9%) 0	20(100%) 0 0 0	10(71,4%) 2(14,3%) 1(7,2%) 1(7,2%)	$\Gamma_{1,2p}=0,008$ $\Gamma_{2,3p}=0,013$

Таблица 3. Клинико-лабораторная характеристика пациентов с ВЦМВИ

Признак	Группа 1 N=26 (43,3%)	Группа 2 N=20 (27,4%)	Группа 3 N=14 (23,3%)	Достоверность различий p
Эритроциты $\times 10^{12}/\text{л}$	4,01 \pm 0,35	4,7 \pm 0,02	3,9 \pm 0,3	$\Gamma_{1,2p}=0,015$ $\Gamma_{2,3p}=0,048$
Гемоглобин г/л	127,35 \pm 5,7	153,4 \pm 7,2	136,7 \pm 9,4	$\Gamma_{1,2p}=0,004$
Лейкоциты $\times 10^9/\text{л}$	12,3 \pm 1,2	12,9 \pm 1,33	12 \pm 2,1	$p>0,05$
Тромбоциты $\times 10^9/\text{л}$	260,6 \pm 27,1	307,1 \pm 27,9	182,5 \pm 26,3	$\Gamma_{2,3p}=0,005$
ОБ, ммоль/л	112,15 \pm 1,3	165,4 \pm 19,7	112,1 \pm 26,7	$\Gamma_{1,2p}=0,04$
НБ, ммоль/л	80,2 \pm 11,7	146,7 \pm 18,3	91,8 \pm 23,7	$\Gamma_{1,2p}=0,005$
ПБ, ммоль/л	31,9 \pm 7,6	18,7 \pm 2,1	37,2 \pm 8,94	$p>0,05$
АлАТ, ЕД	59,6 \pm 8,98	26,7 \pm 3,8	59,97 \pm 18,4	$\Gamma_{1,2p}=0,01$
АсАТ, ЕД	104,25 \pm 13,6	55,2 \pm 4,7	99,6 \pm 18,3	$\Gamma_{1,2p}=0,005$
ГТП	122,47 \pm 32,7	49,7 \pm 6,4	70,1 \pm 18,0	$p>0,05$
ЩФ	781,4 \pm 135,8	789,9 \pm 95,3	613,75 \pm 89,5	$p>0,05$
ТП	2,6 \pm 0,35	2,0 \pm 0,2	2,0 \pm 0,1	$p>0,05$
СРБ	7,2 \pm 1,8	5,7 \pm 0,8	9,5 \pm 2,6	$p>0,05$
Гипербилирубинемия	16(61,5%)	16(80%)	7(50%)	$p>0,05$
ОБ (M \pm m)	146,9 \pm 16,5	187,4 \pm 18,4	167,7 \pm 37,1	
НБ (M \pm m)	101,2 \pm 13,8	166,5 \pm 17,3	121,7 \pm 33,8	
ПБ (M \pm m)	45,6 \pm 11,02	20,9 \pm 1,9	47,3 \pm 1,9	
Гепатит	11(42,3%)	1(5%)	4(28,6%)	$p>0,05$
АлАТ (M \pm m)	101,26 \pm 11,57	78	157,5 \pm 24,1	
АсАТ (M \pm m)	166,18 \pm 19,3	80	182,5 \pm 29,8	
Холестаз	10(38,5%)	0	3(21,4%)	$p>0,05$
ОБ (M \pm m)	126,8 \pm 24,9		128,7 \pm 15,5	
ПБ (M \pm m)	57,05 \pm 16,6		68,7 \pm 8,5	
ГТП (M \pm m)	209,5 \pm 56,8		171,3 \pm 8,2	
ЩФ (M \pm m)	1189,7 \pm 271,3		830 \pm 76,5	
АЧТВ,сек	36,5 \pm 4,1	30,9 \pm 1,8	36,7 \pm 3,9	$p>0,05$
МНО	1,1 \pm 0,1	1,0 \pm 0,06	1,1 \pm 0,13	$p>0,05$
ТВ,сек	10,7	8,4 \pm 4,9	17,2 \pm 3,9	$p>0,05$
ПТВ,сек	13,7 \pm 1,5	13,97 \pm 0,3	15,7 \pm 0,4	$p>0,05$
Фибриноген А, г/л	2,3 \pm 0,2	3,99 \pm 0,65	3,0 \pm 0,47	$\Gamma_{1,2p}=0,02$
ДНК ЦМВ в крови	26 (100%)	19 (95%)	11(78,6%)	$\Gamma_{1,3p}=0,016$
ДНК ЦМВ в моче	24 (92,3%)	16(80%)	12 (85,7%)	$p>0,05$

лечения составила Me (P25-P75) 21[21;21] дней. Самый короткий курс был 13 дней, длинный - 51 день. Ввиду возможных цитопенических реакций на фоне лечения проводили контроль гемограммы, биохимического анализа крови каждые 7 дней, после окончания курса лечения контрольное исследование крови и мочи на ДНК ЦМВ методом качественной ПЦР. Эффективность лечения оценивали по наличию неблагоприятных исходов со стороны ЦНС, глаз, органа слуха у пациентов в возрасте 1 года, а так же по развитию побочных эффектов во время лечения, наличия ДНК ЦМВ мочи и крови во время и по окончании использования курса лечения ганцикловиром.

Побочные эффекты на терапию с развитием панцитопении не были выявлены ни в одном случае.

Наблюдение пациентов с ВЦМВИ в катamnезе с развитием последствий заболевания отражено в таблице 5.

При оценке исходов ВЦМВИ в катamnезе оказалось, что достоверно реже у пациентов 2 группы выявляется поражение ЦНС ($p<0,01$), гидроцефалия ($p<0,05$), задержка психомоторного развития (ЗПМР) ($p<0,001$), грубые нару-

шения органа зрения с развитием атрофии зрительного нерва (АЗН), атрофического хориоретинита (ХР) и катаракты ($p<0,05$), нейросенсорная тугоухость (НСТ), БЛД, неблагоприятный исход ($p<0,01$). В этой же группе достоверно чаще встречались дети с группой здоровья 2 ($p<0,001$).

При сравнении 1 и 3 группы с ВЦМВИ было обнаружено, что достоверно чаще в 1 группе были дети со 2 группой здоровья ($p<0,01$) в исходе заболевания в возрасте 1 год. Наряду с этим достоверно чаще в группе 3 определялось поражение ЦНС ($p<0,05$), гидроцефалия ($p<0,05$), ЗПМР ($p<0,05$), что представлено в таблице 5.

В неонатальном периоде терапию ганцикловиром получили 16 новорожденных (группа 1а), в постнатальном периоде - 10 (группа 1б).

Оценка состояния здоровья пациентов с ВЦМВИ с учетом времени проведения этиотропной терапии представлены в таблице 5.

Анализ состояния здоровья детей группы 1а показал, что 15(93,8%) - не имели неврологических исходов, у 1(6,2%) развились тяжелые исходы как со стороны ЦНС, так и со

Таблица 4. Данные нейросонографии у пациентов с ВЦМВИ

Признак	Группа 1 N=26 (43,3%)	Группа 2 N=20 (27,4%)	Группа 3 N=14 (23,3%)	Достоверность различий p
Кальцинаты в ГМ	2(7,7%)	0	2(14,3%)	p>0,05
Вентрикуломегалия 5,5-6мм (минимальная) 6,5-10мм (умеренная) >10мм (выраженная)	9(34,6%) 2(7,7%) 6(23,1%) 1(3,9%)	3(15%) 2(10%) 1(5%) 0	9(64,3%) 1 (7,2%) 5(35,7%) 3(21,4%)	Г2,3p=0,005
Перивентрикулярное кровоизлияние 1-2ст 3-4ст	12(46,2%) 11(42,3%) 1(3,9%)	2(10%) 2(10%) 0	4(28,6%) 3(21,4%) 1 (7,2%)	Г1,2p=0,037 Г1,2p=0,017
СЭК	15(57,7%)	11(55%)	9(64,3%)	p>0,05
Стриарная ангиопатия	7(26,9%)	3(15%)	1 (7,2%)	p>0,05
Кистозно-атрофические изменения, лейкомаляция	1(3,9%)	0	6(42,9%)	Г2,3p=0,04 Г1,3p=0,044

Таблица 5. Состояние здоровья пациентов с ВЦМВИ в катамнезе в возрасте 1-го года

Признак	Группа 1 N=26 (43,3%)	Группа 2 N=20 (27,4%)	Группа 3 N=14 (23,3%)	Достоверность различий, p
Поражение ЦНС	8(30,8%)	2(10%)	11(78,6%)	Г1,3 p=0,014 Г2,3 p=0,008
Гидроцефалия	1(3,9%)	0	4(28,6%)	Г1,3 p=0,03 Г2,3 p=0,013
Эпилепсия симптоматическая	1(3,9%)	0	2(14,3%)	p>0,05
ДЦП	3(11,5%)	0	2(14,3%)	p>0,05
ЗПМР	5(19,2%)	0	7(50%)	Г1,3 p=0,046 Г2,3 p=0,0005
ЗМР	3(11,5%)	2(10%)	5(35,7%)	p>0,05
Поражение глаз (АЗН, катаракта, ХР атрофический)	2(7,7%)	0	4(28,6%)	Г2,3 p=0,013
НСТ	3(11,5%)	0	3(21,4%)	Г2,3 p=0,03
Цирроз печени	1(3,9%)	0	0	p>0,05
Хронический гепатит	1(3,9%)	1(5%)	2(14,3%)	p>0,05
БЛД	2(7,7%)	0	3(21,4%)	Г2,3 p=0,03
Кардиомегалия	1(3,9%)	0	0	p>0,05
Дети с группой здоровья 2	16(61,5%)	17(85%)	1 (7,2%)	Г1,3 p=0,005 Г2,3 p=0,0001
Дети с группой здоровья 4	8(30,8%)	0	8(57,2%)	Г1,2p=0,007 Г2,3p=0,005

стороны слуха. Кроме того у этого пациента мы не добились клиренса крови от ЦМВ после 21 дня лечения ганцикловиром, был проведен повторный курс терапии длительностью 21 день, однако и после окончания лечения ДНК ЦМВ в крови определялась. Вероятно, у данного случая пациент был инфицирован ЦМВ, резистентным к ганцикловиру [15].

В этой же группе пациентов достоверно реже отмечено поражение ЦНС (p<0,01), ЗПМР (p<0,05), ЗМР (p<0,05), инвалидизирующие последствия ВЦМВИ (p<0,01) и достоверно чаще дети с группой здоровья 2 (p<0,01).

Лечение в постнатальном периоде получили 10 пациентов, у которых в возрасте 1 года выявили, что только в 70% случаев развились неблагоприятные исходы заболевания.

В результате лечения у наших пациентов уменьшилась вирусная репликация в крови и вирусная экскреция с мочой, что свидетельствует о переводе активной инфекции в латентную стадию. Выделение ЦМВ с мочой после окончания курса терапии так же достоверно влияет на неблагоприятный исход ВЦМВИ.

Развитие неблагоприятных исходов после терапии можно объяснить поздним назначением терапии, когда уже к началу терапии сформировались изменения в головном мозге, в сетчатке глаза, во внутреннем ухе. Кроме того, оценивая клинико-лабораторные особенности можно сказать, что наличие микроцефалии, кальцинатов в головном мозге плохо сказывается на прогнозе ребенка независимо от лечения [4].

Таким образом, показанием для терапии ВЦМВИ является совокупность факторов перинатального неонатального периодов, что соответствуют классу тяжести IIIa и характеризуется наличием пневмонии, требующей ИВЛ, гепатита с синдромом холестаза, БЛД, судорожного синдрома, менингоэнцефалита, геморрагических осложнений, умеренной (до 6,5-10 мм) или выраженной вентрикуломегалии (более 10 мм), перивентрикулярного кровоизлияния (ПВК) 3-4ст, кальцинатов ГМ, кистозно-атрофических изменений, катаракты, хориоретинитов, отрицательного аудиологического теста или регистрации слуховых потенциалов со сниженной амплитудой.

Таблица 6. Состояние здоровья у пациентов с ВЦМВИ, пролеченных ганцикловиром в неонатальном и постнатальном периодах, в катamnезе в возрасте 1 года (N=26)

Признак	Группа 1a N=16(61,5%)	Группа 1b N=10(38,5%)	Достоверность различий, p
Поражение ЦНС	1(6,3%)	7(70%)	0,007
Гидроцефалия	0	1(10%)	p>0,05
Эпилепсия симптоматическая	0	1(10%)	p>0,05
ДЦП	1(6,3%)	2(20%)	p>0,05
ЗПМР	1(6,3%)	4(40%)	0,037
ЗМР	0	3(30%)	0,02
Поражение глаз (АЗН, катаракта, ХР атрофический)	0	2(20%)	p>0,05
НСТ	1(6,3%)	2(20%)	p>0,05
Цирроз печени	0	1(10%)	p>0,05
Хронический гепатит	0	1(10%)	p>0,05
БД	0	2(20%)	p>0,05
Кардиомегалия	0	1(10%)	p>0,05
Благоприятный исход	15(93,8%)	3(30%)	0,007
Дети с группой здоровья 2	15(93,8%)	1(10%)	0,0004
Дети с группой здоровья 4	1(6,3%)	7(70%)	0,007
ДНК ЦМВ в крови до лечения	16 (100%)	10(100%)	p>0,05
ДНК ЦМВ в крови после лечения	1(6,3%)	0	p>0,05
ДНК ЦМВ в моче до лечения	14(87,5%)	10(100%)	p>0,05
ДНК ЦМВ в моче после лечения	3(18,8%)	7(70%)	0,03

Терапия, основанная на этих критериях, дает положительный результат, который проявляется снижением тяжести последствий ВЦМВИ.

Наилучший результат в отношении инвалидизирующих последствий оказывает раннее назначение ганцикловира в неонатальном периоде.

Литература

1. A neonate with reduced cytomegalovirus DNA copy number and marked improvement of hearing in the treatment of congenital cytomegalovirus infection / J.Hayakawa [et al.] // J Nippon Med Sch. - 2012. - Vol. 79. - P.471-477.

2. Cheeran, M.C Neuropathogenesis of congenital cytomegalovirus infection: disease mechanisms and prospects for intervention / M.C Cheeran, J.R. Lokensgard, M.R. Schleiss // Clin Microbiol Rev. 2009. - №22. - P.99-126

3. Cytomegalovirus blood viral load and hearing loss in young children with congenital infection / S.A. Rossfet al.] // Pediatr Infect Dis J. - 2009. - Vol. - P.588-592

4. Cytomegalovirus shedding and delayed sensorineural hearing loss / L S.Rosenthal [et al.] // Pediatr Infect Dis J. - 2009. - Vol. 28. - P. 515-520.

5. Congenital cytomegalovirus infection: progressive postnatal chorioretinitis / JW Brubaker [et al.] // J Pediatr Ophthalmol Strabismus. - 2009. - Vol. 4. - P.249-251.

6. Cranial ultrasound scanning and prediction of outcome in newborns with congenital cytomegalovirus infection / G. Ancora [et al.] // J. Pediatr. - 2007. - Vol. 150. - P. 157-161.

7. Crowley, B. Ganciclovir treatment of symptomatic congenital cytomegalovirus infection / B.Crowley // J. Antimicrob. Chemother. - 2002. - Vol. 50. - P. 435-436.

8. Effect on hearing of ganciclovir therapy for asymptomatic

congenital cytomegalovirus infection: four to 10 year follow up / A.Lackner [et al.] // J Laryngol Otol - 2009 - Vol. 123. - P.391-396.

9. Ganciclovir therapy for congenital cytomegalovirus infection in newborn infants: a meta analysis/JT Hu [et al.] // Zhongguo Dang Dai ErKeZaZhi - 2010. - Vol. 12. - P.35-39.

10. Nassetta, L. Treatment of congenital cytomegalovirus infection: implication for future therapeutic strategies / L. Nassetta, D. Kimberlin, R. Whitley // J. Antimicrob. Chemother. - 2009. - Vol. 63. - P.862-867.

11. Retrospective diagnosis of congenital cytomegalovirus infection at a school for the deaf by using preserved dried umbilical cord / M Tagawa [et al.] // J Pediatr. - 2009. - Vol. 155. - P.749-751

12. Review Selecting neonates with congenital cytomegalovirus infection for ganciclovir therapy / K. Smets [et al.] // Eur J Pediatr - 2006 - Vol. 165. - P.885-890.

13. Schleiss, M.R. Overview of congenitally and perinatally acquired cytomegalovirus infections: recent advances in antiviral therapy / M. R. Schleiss, M. Voy // Expert Rev. Antiviral. Ther. - 2004. - Vol. 2. - P.389-403.

14. Selga, A. M. A. Hospital length of stay and readmission rates for normal deliveries: a controlled evaluation". Ilocos training and regional medical center. Manila: Department of health, Republic of the Philippines. Archived from the original on April 23, 2007. Retrieved October 26, 2010

15. Treatment of children with congenital cytomegalovirus infection with ganciclovir / M. G.Michaels [et al.] // Pediatr. Infect. Dis. J. - 2003. - Vol. 22. - P.504-509.

16. Young, T.E Neofax 2011 / T.E. Young, B. Mangum / 24th edition. Thomson Reuters. - 2011. - P.412.

Поступила 12.08.2013 г.