

Т.А. Артемчик<sup>1</sup>, Г.А. Шишко<sup>2</sup>, А.А.Астапов<sup>1</sup>

## КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ КРИТЕРИИ ВЫБОРА ТЕРАПИИ ВРОЖДЕННОЙ ЦИТОМЕГАЛОВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

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

---

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

6000 с использованием тест систем *Таблица 1. Перинатальные характеристики в группах (N=60) (абс./%)*  
 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 (АлАТ), 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 катанезе 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, БЛД, 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
Виллузит и/или интервиллузит 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 ИВЛ 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 ( $\leq 37$ 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	$p > 0,05$
ИВЛ в раннем неонатальном периоде	2(7,7%)	0	8(57,2%)	$\Gamma_{1,2}p=0,001$ $\Gamma_{1,3}p=0,004$
Масса при рождении, ( $M \pm m$ )	2485,8 $\pm$ 133,14	3001,5 $\pm$ 116,68	2089,2 $\pm$ 315,5	$\Gamma_{1,2}p=0,007$ $\Gamma_{2,3}p=0,016$
Судороги	5(19,2%)	0	3(21,4%)	$\Gamma_{1,2}p=0,04$ $\Gamma_{2,3}p=0,03$
Синдром угнетения ЦНС	11(42,3%)	0	7(50%)	$\Gamma_{1,2}p=0,015$ $\Gamma_{2,3}p=0,015$
БЛД	2(7,7%)	0	5(35,7%)	$\Gamma_{2,3}p=0,004$ $\Gamma_{1,3}p=0,03$
Пневмония	8(30,8%)	5(25%)	7(50%)	$p > 0,05$
Пневмония с ИВЛ	2(7,7%)	0	5(35,7%)	$\Gamma_{2,3}p=0,03$
Гипербилирубинемия	16(61,5%)	16(80%)	7(50%)	$p > 0,05$
Гепатит	11(42,3%)	1(5%)	4(28,6%)	$\Gamma_{1,2}p=0,03$
Холестаз	10(38,5%)	0	3(21,4%)	$\Gamma_{1,2}p=0,03$ $\Gamma_{2,3}p=0,03$
Спленомегалия	5(19,2%)	0	4(28,6%)	$p > 0,05$
Геморрагический синдром	7(26,9%)	0	2(14,3%)	$\Gamma_{1,2}p=0,013$
Анемия	12(46,2%)	1(5%)	5(35,7%)	$\Gamma_{1,2}p=0,02$ $\Gamma_{2,3}p=0,02$
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%)	$\Gamma_{1,2}p=0,013$ $\Gamma_{2,3}p=0,009$
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%)	$\Gamma_{1,2}p=0,008$ $\Gamma_{2,3}p=0,013$

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.