

УЧРЕЖДЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ
«ГРОДНЕНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»

УДК: 616.98-022.6-053.1:578.825.12

АРТЕМЧИК
Татьяна Андреевна

**АНТЕНАТАЛЬНЫЕ И НЕОНАТАЛЬНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ,
ПОСЛЕДСТВИЯ И ОБОСНОВАНИЕ ТЕРАПИИ ВРОЖДЕННОЙ
ЦИТОМЕГАЛОВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ**

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

по специальности 14.01.08 – педиатрия

Гродно, 2014

ВВЕДЕНИЕ

Низкая младенческая смертность в нашей стране – несомненный успех отечественного здравоохранения. Однако сохраняется высокая заболеваемость в структуре инфекций, специфических в раннем неонатальном периоде. Отечественная статистика показывает, что отмечается рост перинатальных инфекций по данным отчетной формы № 32, согласно которой перинатальная заболеваемость в 2013 г. по сравнению с 2004 г. возросла в 2,5 раза. Одной из наиболее актуальных является врожденная цитомегаловирусная инфекция (ВЦМВИ), которая встречается у 0,2–5% новорожденных детей [Матвеев В.А., 1996; Kenneson A., 2007; Yamamoto A.Y., 2011; Avarello I., 2013]. Течение заболевания характеризуется полиморфной клинической картиной от бессимптомной до развития генерализованной формы с летальным исходом [Воррана S.B., 2005; Kost B.P., 2007; Керимова Ж.Н., 2009]. Несмотря на преобладание субклинических форм заболевания у 85–90% живых новорожденных детей, ВЦМВИ считается негенетической причиной врожденных пороков, нейросенсорной тугоухости, атрофии зрительного нерва и психоневрологических расстройств [Pass R.F., 2006; Ancora G., 2007; Brubaker J.W., 2009]. В связи с этим ВЦМВИ приобретает не только медицинскую, но и социальную значимость, направленную на стабилизацию младенческой смертности и снижение риска инвалидизации детского населения.

До настоящего времени в мире не существует однозначных показаний и оценки результатов специфической терапии ВЦМВИ [Crowley B., 2002; Kimberlin D.W., 2003; Whitely R.J., 2003; Neofax 2011, Hayakawa J., 2012]. Результаты лечения ВЦМВИ могут быть существенно улучшены путем разработки новых диагностических и лечебных направлений на основе углубленного изучения антенатальных и неонатальных характеристик течения заболевания. Настоящее диссертационное исследование посвящено поиску антенатальных факторов формирования группы риска ВЦМВИ, определению клинико-лабораторных особенностей течения ВЦМВИ, исходов в возрасте первого года жизни, разработке критериев для выбора и обоснованности назначения терапии с учетом снижения риска неблагоприятных последствий.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Связь работы с крупными научными программами

Диссертационное исследование проведено в рамках научно-исследовательской работы кафедры детских инфекционных болезней в учреждении образования «Белорусский государственный медицинский университет» по теме «Клиника редко встречающихся в Республике Беларусь инфекционных заболеваний у детей с оценкой эффективности стартовой терапии

и коррекцией этиотропного лечения» (№ государственной регистрации 2006239, сроки выполнения – 2006–2010 гг.), а также «Диагностика и лечение наиболее актуальных в Республики Беларусь инфекционных заболеваний у детей» (№ государственной регистрации 20110628, сроки выполнения – 2011–2015 гг.).

Цель исследования: установить антенатальные факторы и особенности течения врожденной цитомегаловирусной инфекции в неонатальном периоде во взаимосвязи с последствиями на первом году жизни для обоснования ранней этиотропной терапии.

Задачи исследования:

1. Определить роль антенатальных факторов в реализации врожденной цитомегаловирусной инфекции.
2. Установить наиболее значимые клинические проявления врожденной цитомегаловирусной инфекции в неонатальном периоде.
3. Провести интегративную оценку приоритетных признаков мультисистемной дисфункции в неонатальном периоде и последствий врожденной цитомегаловирусной инфекции на первом году, обосновывающих этиотропную терапию.
4. Проанализировать эффективность сроков назначения этиотропной терапии ганцикловиром с позиции выраженности последствий на первом году жизни.
5. На основании полученных данных разработать алгоритм выбора терапии врожденной цитомегаловирусной инфекции.

Объект и предмет исследования

Объектом исследования были 80 пациентов с ВЦМВИ (исследуемая группа) и 30 пациентов с клинико-лабораторными данными внутриутробной инфекции без выявления цитомегаловируса методом полимеразной цепной реакции (группа сравнения).

Предмет исследования: данные анамнеза, результаты клинических, лабораторных (гематологические показатели), молекулярно-генетического, инструментальных (ультразвуковое и рентгенологическое) исследований и наблюдение в катамнезе.

Положения диссертации, выносимые на защиту

1. Для врожденной цитомегаловирусной инфекции наиболее частыми антенатальными факторами являются воспалительные изменения в плаценте в виде виллузита, интервиллузита и хориоамнионита на фоне осложненного течения беременности, характеризующегося наличием угрозы прерывания, кольпита, маловодия, синдрома задержки роста плода, хронической внутриутробной гипоксии плода, фетоплацентарной недостаточности.
2. Клинические проявления врожденной цитомегаловирусной инфекции в неонатальном периоде характеризуются мультисистемной дисфункцией с

вовлечением в патологический процесс центральной нервной системы, органа слуха, зрения, печени, легких, что подтверждается морфологическими данными.

3. Проявления мультисистемной дисфункции, характеризующиеся наличием пневмонии, требующей искусственной вентиляции легких, гепатита с синдромом холестаза, судорожного синдрома, геморрагических осложнений, хориоретинита, изменениями на отоакустической эмиссии в виде отрицательного аудиологического теста или регистрации слуховых потенциалов со сниженной амплитудой, являются основанием для назначения этиотропной терапии.

4. Начало этиотропной терапии ганцикловиром в неонатальном периоде (2-3 неделя) способствует снижению инвалидизации детей первого года жизни.

Личный вклад соискателя

Совместно с научным руководителем проведено планирование и выполнение всех этапов научного исследования. Соискателем проведен клинический раздел работы, наблюдение за пациентами, назначение обследования и лечения, оценка эффективности проводимой терапии (вклад диссертанта 85%). Проведен анализ литературных данных, первичной медицинской документации, создана база научных данных, осуществлена их статистическая обработка, обобщены полученные результаты, сформулированы выводы и практические рекомендации (личный вклад 95%), что отражено в публикациях [1-А, 2-А, 4-А, 6-А, 9–14-А, 20-А, 21-А, 23-А]. Принято участие в проведении гистологических исследований совместно с заведующим отделением детской патологии Городского клинического патологоанатомического бюро г. Минска, к.м.н. С.К. Клецким (вклад диссертанта 70%), что представлено в научных публикациях [5-А, 7-А, 8-А, 22-А, 24-А]. Принято участие в аудиологическом исследовании (организаторы и консультанты – д. м. н., профессор Е.П. Меркулова и к. м. н. А.М. Левая-Смоляк), что отражено в публикациях [3-А, 15–19-А]. Совместно с научным руководителем разработаны и утверждены к практическому использованию инструкции по применению «Алгоритм комплексного обследования детей группы высокого риска доречевой позднопроявляющейся сенсоневральной тугоухости», «Алгоритм выявления, комплексного обследования и динамического наблюдения детей раннего возраста с цитомегаловирусной инфекцией», «Алгоритм выбора терапии врожденной цитомегаловирусной инфекции» (вклад диссертанта 85%), что отражено в публикациях [25–27-А].

Апробация результатов диссертации

Результаты исследования и положения диссертации были доложены и обсуждены на: 64-й Международной научной конференции студентов и молодых ученых «Актуальные проблемы современной медицины» (г. Минск, 2010 г.), XVIII Международной научно-практической конференции «Экология человека в постчернобыльский период» (г. Минск, 2010 г.), 39-й Международной конференции молодых ученых (г. Смоленск, 2011 г.); на 29-м, 30-м и 31-м

Ежегодном Конгрессе Европейского общества по детским инфекционным болезням (Нидерланды, 2011 г., Греция, 2012 г., Италия, 2013 г.), Республиканской научно-практической конференции «Новые возможности профилактики и лечения инфекционных болезней у детей» (г. Минск, 2011 г.), X Российском Конгрессе «Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии» (г. Москва, 2011 г.), IX Съезде педиатров Республики Беларусь (г. Минск, 2011 г.), X, XI, XII Конгрессе детских инфекционистов России (г. Москва, 2011–2013 гг.), XIX Международной специализированной выставке «Здравоохранение Беларуси» (г. Минск, 2012 г.), на научной сессии БГМУ «Эпидемиология и инфекционные болезни» (г. Минск, 2013 г., 2014 г.).

Опубликованность результатов диссертации

Основные результаты диссертации опубликованы в 27 научных работах (общий объем – 6,2 авторских листа), в том числе в 12 статьях в рецензируемых научных журналах, которые соответствуют пункту 18 Положения о присуждении ученых степеней и присвоении ученых званий в Республике Беларусь (4,3 авторских листа); в 12 статьях в сборниках научных трудов, материалов тезисов и конференций; в 3 инструкциях по применению (0,7 авторских листа). Без соавторов опубликовано 3 научные статьи (1,1 авторских листа). По результатам исследования получено 6 удостоверений на рационализаторские предложения (приложение Д-К), имеется 7 актов внедрения в лечебную практику (приложение Л-С).

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 121 страницах машинописного текста и состоит из введения, общей характеристики работы, обзора литературы, главы описания материалов и методов исследования, трех глав результатов собственных исследований, заключения, библиографического указателя (всего 191, русскоязычных – 34 и иностранных – 157), списка публикаций соискателя и 17 приложений. Работа содержит 38 таблиц, 14 рисунков, 2 формулы и 1 фотографию.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Материалы и методы исследования

В исследование включено 110 пациентов, госпитализированных в учреждения здравоохранения «Городская детская инфекционная клиническая больница» (УЗ «ГДИКБ») и «3-я городская детская клиническая больница» (УЗ «3-я ГДКБ»). Критерии включения в исследование: новорожденные, имеющие симптомы, которые связаны с внутриутробной инфекцией (неонатальная желтуха, гепатит, холестаза, врожденная пневмония, судороги, гипертензионный-гидроцефальный синдром, синдром двигательных нарушений, маловесный к сроку гестации, геморрагический синдром). Пациенты были обследованы

методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) для обнаружения ДНК ЦМВ, вируса простого герпеса, токсоплазмы в крови. В результате исследования пациенты были разделены на 2 группы. Исследуемая группа с ВЦМВИ (n=80), из них 3 двойни, была сформирована на основании акушерско-гинекологического анамнеза матерей (n=77), гистологического исследования плацент (n=63), клинико-лабораторных данных у новорожденных, результатов аутопсии умерших (n=8) и лабораторного обнаружения ДНК ЦМВ при помощи амплификатора ROTOR GENE 6000 с использованием тест-системы «АмплиСенс CMV-F1» (ФГУ «ЦНИИЭ») в крови, моче в течение первых трех недель жизни. В группу сравнения (n=30), из них 1 двойня, вошли новорожденные с признаками внутриутробной инфекции: инфекционный анамнез матери (n=29), данные биопсии плацент (n=30), воспалительные изменения в гемограмме, наличие гипербилирубинемии, которая по срокам возникновения, длительности и абсолютному уровню общего билирубина (ОБ) выходила за рамки физиологической желтухи, что трактовалось как желтуха, обусловленная инфекцией, и соответствовала по МКБ 10-го пересмотра – P58.2, с отрицательными результатами обследования на ЦМВ. Критерии исключения из исследования: наличие наследственных и хромосомных заболеваний, поражение центральной нервной системы (ЦНС) травматического и токсико-метаболического генеза, сочетание ВЦМВИ и вируса иммунодефицита человека, вируса простого герпеса, парентеральных гепатитов.

Наблюдение и объем обследования за пациентами обеих групп осуществлялось согласно протоколам, утвержденным МЗ РБ, и включало: клинический осмотр, общий анализ крови и мочи, метод ПЦР, биохимический анализ крови, исследование кислотно-основного состояния крови, коагулограмму, лучевую диагностику органов грудной клетки и головного мозга, ультразвуковое исследование (УЗИ) головного мозга и внутренних органов; осмотры врачом-неврологом, врачом-аудиологом, врачом-офтальмологом.

На следующем этапе исследования за пациентами продолжено динамическое наблюдение с момента рождения и в течение 12 месяцев с целью выявления последствий перенесенной инфекции на первом году жизни. Это осуществлялось путем осмотров в диспансерном кабинете УЗ «ГДИКБ» и работы с медицинскими картами амбулаторного больного (форма № 025/у) и историей развития ребенка (форма №112). В результате наблюдения в возрасте 1-го года была сформирована исследуемая группа (n=60), так как 20 пациентов выбыли из наблюдения: 11 умерло в неонатальном и грудном периодах, а 9 детей выехали за пределы Республики Беларусь. В группу сравнения в катamnестическое наблюдение в возрасте 1 года было включено 30 детей. Анализ состояния здоровья проводили, согласно рекомендациям комплексной оценки состояния здоровья. Учитывая

нейротропность ЦМВ при анализе групп здоровья, был сделан акцент на неврологическую симптоматику.

Детей с 1 группой здоровья не было в исследовании. 2-я группа здоровья включала здоровых детей с факторами риска в биологическом, социальном анамнезе и антенатальном периоде, наличием детей от многоплодной беременности, недоношенных, незрелых, с пограничными состояниями и функциональными отклонениями и характеризовалась наличием функционального шума в сердце, понижением гемоглобина до нижней границы нормы, с массой тела, меньше чем $M-2\sigma$. В 3-ю группу здоровья входили пациенты с наличием бронхолегочной дисплазии (БЛД), задержкой моторного развития (ЗМР), хронического гепатита. 4-я группа здоровья характеризовалась формированием инвалидизирующей патологии в виде задержки психомоторного развития (ЗПМР), детского церебрального паралича (ДЦП), эпилепсии, гидроцефалии, нейросенсорной тугоухости (НСТ), атрофического хориоретинита, атрофии зрительного нерва (АЗН), цирроза печени, кардиомиопатии.

Всем пациентам в возрасте 1-го года оценивали соматический и неврологический статус, функцию органа слуха и зрения. Группы сравнения по возрасту и полу были сопоставимы ($p>0,05$).

Для оценки неонатальных характеристик и эффективности терапии ганцикловиром все пациенты с ВЦМВИ ($n=60$) были разделены на 2 группы по уровню оказания медицинской помощи [А.М. Selga, 2007]. В 1-ю группу ($n=40$) вошли новорожденные с классом тяжести 3а с наличием пневмонии с уровнем респираторной поддержки, требующей пролонгированной искусственной вентиляции легких (ИВЛ), синдрома холестаза, судорожного и геморрагического синдрома. 2-я группа ($n=20$) включала новорожденных с классом тяжести 2а, состояние которых не требовало ИВЛ и характеризовалось неинвазивными методами оксигенотерапии с сохранением спонтанного дыхания, наличием врожденной пневмонии, гипербилирубинемии за счет повышения непрямого билирубина (НБ) без синдрома цитолиза и холестаза. Новорожденные с классом тяжести 2а и 3а имели статистически значимые различия по клинико-лабораторным параметрам ($p<0,05$).

Согласно поставленной задаче был проведен анализ эффективности специфической терапии ВЦМВИ у детей с тяжелым течением, которые соответствовали классу тяжести 3а. В связи с этим 40 пациентов были разделены на 2 подгруппы, из которых 26 ($65\pm 9,5\%$) пациентов получили специфическую терапию (подгруппа 1), а 14 ($35\pm 13\%$) новорожденных – терапию не получили (подгруппа 2). Пациенты в подгруппе 1 и в подгруппе 2 по клиническим параметрам были сопоставимы ($p>0,05$). Для анализа эффективности лечения в зависимости от срока назначения ганцикловира с позиции последствий у пациентов в подгруппе 1 были сформированы 2 группы: группа 1а ($n=16$)

получили терапию в неонатальном периоде и группа 1b (n=10) – в постнатальном периоде.

Статистическая обработка результатов исследования выполнена на персональном компьютере с использованием коммерческого пакета программы Statistica 6.0. Описательная статистика качественных признаков представлена абсолютными и относительными (со статистической ошибкой) частотами, а количественных признаков – в формате: медиана (Me) и интерквартильный размах (P_{25} – P_{75}) в связи с распределением признаков, отличного от нормального. Сопоставление частоты появления качественных признаков проводилось с помощью Хи-квадрата с поправкой Йетса и точного критерия Фишера. Для анализа количественных переменных использовали критерий Манна–Уитни (U). Для выявления связей между различными показателями использовали метод ранговой корреляции Спирмена (r_s). Для выявления связи между качественными характеристиками изучаемых групп применен логистический регрессионный анализ. Для сравнения качественных признаков в группе до и после лечения использовали критерий Мак-Нимара. Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ И МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ВРОЖДЕННОЙ ЦИТОМЕГАЛОВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

Аntenатальные факторы, влияющие на клиническое течение врожденной цитомегаловирусной инфекции

Медиана значения возраста женщин исследуемой группы составила 26 (24–29) лет, группы сравнения – 25,5 (24–28) лет. Достоверных различий в возрасте матерей в группах не выявлено ($p > 0,05$). Анализ экстрагенитальной патологии, которая была выявлена у 39 ($50,7 \pm 5,6\%$) женщин в исследуемой группе и у 8 ($27,6 \pm 8,3\%$) в группе сравнения достоверных различий по частоте и спектру заболеваний у матерей исследуемых групп не выявил ($p > 0,05$).

У 29,9% беременных матерей исследуемой группы предыдущие беременности закончились неблагоприятно. У женщин в группе сравнения антенатальные потери наблюдались в 8 (27,7%) случаях. В результате анализа гинекологического анамнеза было выявлено, что у матерей группы сравнения хроническая гинекологическая патология встречалась в 34,5% случаев, в исследуемой группе у 28,6% женщин и характеризовалась наличием в анамнезе: эрозии шейки матки – 18,2% случаев против 20,7%, дисфункции яичников – 3,9% случаев против 3,5%, хронического аднексита – 5,2% случая против 10,4%, фибромиомы матки – у 1,3% женщин исследуемой группы. Достоверных различий по данным акушерского и гинекологического анамнеза у женщин в группах выявить не удалось ($p > 0,05$).

Патологическое течение беременности у матерей исследуемой группы наблюдалось в 74 (96,1%) случаях, а в группе сравнения – у 24 (82,8%) женщин,

что достоверно выше в группе матерей детей с ВЦМВИ ($\chi^2=5,4$; $p<0,05$). В исследуемой группе достоверно чаще ($p<0,05$) по сравнению с группой сравнения встречались: угроза прерывания беременности ($59,5\pm 5,7\%$ против $29,2\pm 5,3\%$), кольпит ($85,1\pm 4,1\%$ против $33,3\pm 5,5\%$), маловодие ($44,6\pm 5,8\%$ против $8,3\pm 3,2\%$), синдром задержки роста плода ($21,6\pm 4,8\%$), выявляемая только у женщин исследуемой группы, хроническая внутриутробная гипоксия плода ($50\pm 5,8\%$ против $4,2\pm 2,3\%$), фетоплацентарная недостаточность ($51,4\pm 5,8\%$ против $12,5\pm 3,8\%$), соответственно.

При патоморфологическом исследовании плаценты у пациенток исследуемой группы зрелая плацента без воспалительных изменений выявлялась в $30,2\pm 5,8\%$ случаях. Несоответствие зрелости плаценты сроку беременности определяли в $69,8\pm 5,8\%$ наблюдений в виде диссоциированного ($57,2\pm 7,5\%$) и ускоренного ($12,7\pm 5,4\%$) созревания ворсин хориона. Воспалительные изменения в плаценте у пациенток исследуемой группы встречались чаще $50,8\pm 6,3\%$ наблюдений, в группе сравнения – $6,7\pm 4,6\%$, $p<0,001$. Из воспалительных изменений в плаценте женщин в исследуемой группе определяли интервиллузит – в $22,2\pm 5,2\%$, виллузит – $17,5\pm 4,8\%$, децидуит – $14,3\pm 4,4\%$, хориоамнионит – $12,7\pm 4,2\%$, хориодецидуит – $11,1\pm 3,9\%$ наблюдений. Кальцинаты определяли в $7,9\pm 3,4\%$ случаев, специфические клетки с цитомегалической трансформацией – в $1,5\%$ плацент. В плаценте женщин в группе сравнения определяли: зрелую плаценту в $76,7\pm 7,7\%$ случаев, нарушение зрелости плаценты по диссоциированному типу выявляли в $23,3\pm 7,7\%$ наблюдений, развитие децидуита – в $6,7\pm 4,6\%$ случаев. Достоверно чаще в плаценте женщин, у которых в последствии развилась ВЦМВИ, выявляли нарушение зрелости плаценты ($\chi^2=15,9$; $p<0,001$), воспалительные изменения ($\chi^2=15,2$; $p<0,001$), виллузит ($p<0,01$), интервиллузит ($p<0,01$) и хориоамнионит ($p<0,05$).

Клинические проявления врожденной цитомегаловирусной инфекции в неонатальном периоде

В исследуемой группе медиана срока гестации у новорожденных составила 37 (34,5–38) недель. Доношенных детей было $52,5\pm 5,6\%$, недоношенных – $47,5\pm 5,6\%$. Медиана массы тела у новорожденных составила 2755 (1770–3140) г. В группе сравнения медиана срока гестации составила 39 (38–39) недель. Доношенных детей было $83,3\pm 6,8\%$, недоношенных – $16,7\pm 6,8\%$. Медиана массы тела у новорожденных в группе сравнения составила 3260 (3040–3730) г. У новорожденных, инфицированных ЦМВ, определяли достоверно меньше ($p<0,001$) срок гестации.

При оценке состояния новорожденных по шкале Апгар в исследуемой группе выявлено, что оценку 8–10 баллов на первой и пятой минуте жизни имели $52,5\%$ и 100% соответственно, оценку 4–7 баллов – $28,8\%$ и $16,3\%$ соответственно, оценку 3 балла и менее – у $18,8\%$ и $23,8\%$ пациентов соответственно. ИВЛ потребовалась

17 (21,2%) новорожденным детям только в исследуемой группе. Все новорожденные в группе сравнения родились без асфиксии и оценены по шкале Апгар 8 баллов и выше. В исследуемой группе новорожденные с умеренной (28,8%) и тяжелой асфиксией (18,8%), которым требовалась ИВЛ (21,2%), встречались достоверно чаще ($p < 0,05$).

Поражение ЦНС в неонатальном периоде в исследуемой группе наблюдалось у 71 ($88,8 \pm 3,5\%$), в группе сравнения - у 15 ($50 \pm 9,1\%$) новорожденных ($p < 0,001$). Среди поражений ЦНС у новорожденных в исследуемой группе регистрировались: кома в 9,8% случаев, синдром угнетения ЦНС – в 35,2%, судорожный синдром – в 16,9%, микроцефалия - 1,4%, менингоэнцефалит – 9,8%, энцефалит – 1,4%, гипертензионный-гидроцефальный синдром – 25,4%, ЗМР – 33,8%, синдром общемозговых нарушений – 32,4%, синдром повышенной нервно-рефлекторной возбудимости – в 4,25% наблюдений. Медианные значения в ликворе характеризовались цитозом – 351 (110–1984) клеток $\times 10^6/\text{л}$ с преобладанием лимфоцитов – 53,5 (17–68) % в формуле, уровнем белка 1,4 (0,8–2,1) г/л, глюкозы 2,2 (1,8–2,8) ммоль/л, хлоридов – 108 (107–112) ммоль/л. В 2 случаях у детей с менингоэнцефалитом отмечался летальный исход.

В группе сравнения было выявлено: синдром угнетения ЦНС в 6,7% и гипертензионный-гидроцефальный синдром в 20% случаев, ЗМР – в 46,7%, синдром общемозговых нарушений и синдром повышенной нервно-рефлекторной возбудимости – в 40% наблюдений. Достоверно чаще в исследуемой группе поражение ЦНС встречалось в виде синдрома угнетения ЦНС ($p < 0,05$).

В исследуемой группе у новорожденных по данным нейросонографии (НСГ) выявляли субэпендимальные кисты в 51,3% случаев, перивентрикулярные кровоизлияния (ПВК) 1–3-й степени – в 37,5%, внутрижелудочковые кровоизлияния 1–4-й степени – в 7,5%, кальцинаты – в 8,8%, вентрикуломегалию – в 38,7%, расширение субарахноидального пространства – в 18,7%, кистозно-атрофические изменения – в 11,3%, стриарную ангиопатию – в 15% наблюдений. У новорожденных в группе сравнения определяли субэпендимальные кисты в 23,3% случаев, ПВК 1-й степени – в 13,3%, вентрикуломегалию – в 10%, расширение субарахноидального пространства – в 13,3%, стриарную ангиопатию – у 10% детей. Достоверно чаще у пациентов с ВЦМВИ встречались субэпендимальные кисты ($p < 0,01$), ПВК ($p < 0,01$), вентрикуломегалия ($p < 0,001$).

Поражение гепатобилиарной системы в исследуемой и в группе сравнения наблюдалось у 54 (67,5%) и 30 (100%) новорожденных и протекало в виде неонатальной желтухи в 47 (87,1%) и в 30 (100%) случаях соответственно. Медианные значения в исследуемой группе и в группе сравнения по длительности желтухи составили 25,5 (15–45) дня против 35 (30–43) дней, $p < 0,05$, уровня общего билирубина (ОБ) - 172 (117–262) мкмоль/л против 97,3 (83,6–119) мкмоль/л, $p < 0,001$; непрямого билирубина (НБ) - 131 (96–230) мкмоль/л против

85,3 (57–98,2) мкмоль/л, $p < 0,001$; прямого билирубина (ПБ) - 24 (19–40) мкмоль/л против 11 (9,6–13) мкмоль/л, $p < 0,001$.

Неонатальный гепатит встречался у 19 (36,2%) новорожденных в исследуемой группе, медиана уровня аланинаминотрансферазы (АлАТ) и аспартатаминотрансферазы (АсАТ) составила 102 (76–122) и 134 (107–195) ед/л соответственно; в 14 (73,7%) случаях протекал с желтухой и в 14 (73,7%) случаях с синдромом холестаза. В 3 (15,8%) случаях было выявлено сочетание гепатита с гепатоспленомегалией, геморрагическим синдромом, признаками портальной гипертензии и фиброзом печени, что определяло тяжесть текущего гепатита. Достоверно чаще в исследуемой группе поражение гепатобилиарной системы протекало в виде гепатита ($p < 0,001$) и синдрома холестаза ($p < 0,01$). Синдром холестаза регистрировался у 14 (25,9%) новорожденных в исследуемой группе, медиана уровня ОБ составила 161 (94–209) мкмоль/л с превалированием ПБ 49 (27–74) мкмоль/л, повышением гаммаглутаминтранспептидазы 156 (128–184) ед/л и щелочной фосфатазы 907 (607–1202) ед/л. По данным УЗИ печени в исследуемой группе в 48 (60%) случаях выявляли гепатомегалию, в 14 (17,5%) – спленомегалию, в 2 (2,5%) – кальцинаты в печени. Морфологические изменения в печени с формированием фиброза были обнаружены у 5 (9,3%) новорожденных с ВЦМВИ.

Поражение респираторной системы наблюдалось у 33 (41,2±8,6%) новорожденных с ВЦМВИ. Достоверно чаще в исследуемой группе встречалась врожденная пневмония ($p < 0,001$), требующая ИВЛ ($p < 0,001$) и БЛД ($p < 0,001$). Поражение бронхолегочной системы характеризовалось развитием врожденной пневмонии – 81,8%, которая в 40,8% случаев требовала ИВЛ, БЛД – 36,4% и обструктивного бронхита – в 6% наблюдений. В группе сравнения поражение бронхолегочной системы не наблюдалось.

Нарушение желудочно-кишечного тракта у новорожденных с ВЦМВИ с развитием язвенного колита наблюдалось в 3 (3,7%) случаях.

Поражение сердечно-сосудистой системы наблюдалось у 26 (32,5%) новорожденных в исследуемой группе и у 5 (16,7%) детей в группе сравнения, достоверных различий не найдено ($p > 0,05$). У новорожденных в исследуемой группе регистрировался врожденный кардит в 15,5% случаев и врожденные пороки сердца (ВПС) – в 88,5%. У 16,7% новорожденных в группе сравнения наблюдались ВПС.

Пациенты в исследуемой группе в 55 (77,5%) случаях имели положительный аудиологический тест. Нарушение аудиологического теста регистрировалось у 16 (22,5±5,0%) пациентов, из которых отрицательный тест и снижение амплитуды регистрации слуховых импульсов имели 9,8% и 12,7% пациентов соответственно. Достоверно чаще в исследуемой группе определялось нарушение регистрации

аудиологического теста ($p<0,01$). В группе сравнения все (100%) дети имели положительный аудиологический тест.

Поражение органа зрения имели 40 (52,6%) пациентов с ВЦМВИ и 3 (10%) пациента в группе сравнения ($p<0,001$). У новорожденных с ВЦМВИ определяли ангиопатию сетчатки – 44,7%, хориоретинит – 5,3% и катаракту – 2,6%. Достоверно чаще в исследуемой группе выявляли ангиопатию сетчатки ($p<0,001$). В группе сравнения изменения на глазном дне имели 3 (10%) пациента в виде ангиопатии сетчатки.

Таким образом, особенностью ВЦМВИ у новорожденных является комбинированный характер течения с вовлечением в патологический процесс ЦНС (88,8%), органа зрения (52,8%), органа слуха (22,5%), печени (67,2%), легких (41,2%), сердечно-сосудистой (26,5%) и желудочно-кишечной систем (3,7%), что подтверждает мультисистемность патологического процесса.

Морфологические проявления врожденной цитомегаловирусной инфекции

Цитомегалическая трансформация клеток у умерших от ВЦМВИ, определяемая в почках и легких во всех случаях (8), слюнных железах (6), печени (6), ткани головного мозга (5), поджелудочной железе (4), миокарде (1), в нейронах спинного мозга (1), подтверждала мультисистемный характер поражения. Кальцинаты в печени были обнаружены в 1 случае, в головном мозге в 2 случаях, располагаясь в гипофизе и перивентрикулярно. Врожденные пороки развития (ВПС, дивертикул Меккеля, агенезия сосочковых мышц в миокарде) наблюдались в 2 случаях. Осложнениями ВЦМВИ, приведшими к смерти, явились: геморрагический синдром с внутримозговыми кровоизлияниями с развитием мозговой комы и отеком головного мозга.

Лабораторные данные врожденной цитомегаловирусной инфекции

Сравнительный анализ показателей гемограммы в группах у новорожденных определил достоверные различия по уровню лейкоцитов ($p<0,01$), тромбоцитов ($p<0,001$), лимфоцитов ($p<0,01$) и моноцитов ($p<0,001$).

В исследуемой группе у новорожденных определяли анемию – 23 (28,8±5,1%) случая, медиана уровня эритроцитов и гемоглобина составила $3,2 (3-3,6) \times 10^{12}/л$ и 105 (101–108) г/л соответственно, тромбоцитопению – 22 (27,5±5,0%) случая с уровнем тромбоцитов – $96,5 (47-123) \times 10^9/л$ и тромбоцитоз – у 9 (11,3±3,5%) новорожденных с уровнем тромбоцитов – $518 (471-526) \times 10^9/л$. Достоверно чаще в исследуемой группе определяли анемию ($p<0,05$) и тромбоцитопению ($p<0,01$). В группе сравнения у новорожденных выявляли анемию – 2 (6,7±4,6%) случая, медианы уровня эритроцитов и гемоглобина составили $3,3 (3,1-3,6) \times 10^{12}/л$ и 104,5 (103–136) г/л соответственно и тромбоцитоз у 1 (3,3%) пациента с уровнем тромбоцитов $483 \times 10^9/л$.

Сравнительный анализ биохимических показателей крови у новорожденных в группах выявил достоверные различия по уровню альбумина ($p < 0,001$), НБ ($p < 0,05$), ПБ ($p < 0,001$), АлАТ ($p < 0,05$), АсАТ ($p < 0,001$), гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТП) ($p < 0,05$).

РЕЗУЛЬТАТЫ КАТАМНЕСТИЧЕСКОГО НАБЛЮДЕНИЯ ЗА ПАЦИЕНТАМИ С ВРОЖДЕННОЙ ЦИТОМЕГАЛОВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ

Результаты катамнестического исследования в течение 12 месяцев

Дети с группой здоровья 2 в возрасте одного года в исследуемой и в группе сравнения составили 34 ($47,9 \pm 5,9\%$) против 24 ($80 \pm 7,3\%$), соответственно, $p < 0,01$, с группой здоровья 3 – 10 ($14,1 \pm 4,1\%$) против 6 ($20 \pm 7,3\%$), соответственно, $p > 0,05$. Пациенты в возрасте одного года с группой здоровья 3 в исследуемой группе имели хронический гепатит – 4, БЛД – 1, ЗМР – 4 случая, у 1 ребенка было сочетание ЗМР и БЛД. В группе сравнения дети в возрасте 1 года жизни с группой здоровья 3 имели во всех случаях ЗМР. Тяжелые последствия в возрасте 1 года (группа здоровья 4 и летальный исход) достоверно чаще ($p < 0,05$) определялись только в исследуемой группе в 16 ($22,5 \pm 4,9\%$) и 11 ($15,5 \pm 4,3\%$) случаях соответственно. Состояние здоровья детей с группой здоровья 4 характеризовалось формированием гидроцефалии – 5 случаев, ДЦП – 5, эпилепсии – 3, ЗПМР – 7, НСТ – 6, атрофического хориоретинита – 2, АЗН – 3, цирроза печени – 1 и кардиомиопатии – 1 случай.

Прогнозирование вероятности формирования 4-й группы здоровья

Для определения прогностической значимости нами была использована математическая модель, рассчитанная на совокупности клинико-инструментальных и морфологических данных, полученных у 60 пациентов с ВЦМВИ в антенатальном и неонатальном периодах. Для расчета логистической регрессии были оценены коэффициенты корреляции антенатальных и неонатальных признаков у пациентов с ВЦМВИ с 4-й группой здоровья. После чего в формулу были включены параметры с достоверно значимой корреляционной связью: виллузит ($r_s = 0,4$), ИВЛ ($r_s = 0,5$), хориоретинит ($r_s = 0,44$), изменения на отоакустической эмиссии (ОАЭ) ($r_s = 0,5$), венрикуломегалия ($r_s = 0,4$), для которых рассчитаны коэффициенты и в результате сложения произведений коэффициентов с абсолютным значением параметра получили статистическую модель:

$$Y = -74,2 + 1,8 \times V + 31,1 \times I + 3,1 \times D + 0,3 \times W + 3,0 \times A \quad (1)$$

Y – зависимый признак, V – венрикуломегалия, I – хориоретинит, D – изменения на ОАЭ, W – виллузит в плаценте, A – ИВЛ.

Для вычисления вероятности возникновения исхода (P, %) значение (Y) подставляют в формулу 2, где e – основание натурального логарифма, равное 2,72.

$$P = \frac{1}{1 + e^{(-Y)}} \quad (2)$$

Результаты катamnестического исследования по данным ROC-анализа у пациентов с ВЦМВИ показали, что совокупность характеристик антенатального и неонатального периодов: виллузит, ИВЛ, хориоретинит, изменения на ОАЭ, венрикуломегалия, являются факторами, которые позволяют прогнозировать формирование 4-й группы здоровья у пациентов с ВЦМВИ в возрасте 1 года с чувствительностью – 93,8%, специфичностью – 79,5%, эффективностью – 86,6%. Данная совокупность признаков должна рассматриваться в качестве показания для этиотропной терапии ганцикловиром.

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ТЕРАПИИ ВРОЖДЕННОЙ ЦИТОМЕГАЛОВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

Оценка эффективности терапии с учетом клинико-лабораторных характеристик и анализа последствий врожденной цитомегаловирусной инфекции

Сравнительный анализ клинических характеристик у новорожденных с ВЦМВИ в группах 1 и 2 определил, что достоверно чаще ($p < 0,05$) в 1-й группе встречались судороги, пневмония, требующая ИВЛ, гепатит с синдромом холестаза, геморрагический синдром и анемия. Для оценки эффективности лечения ганцикловиром проведен сравнительный анализ в подгруппах 1 и 2, который показал, что подгруппы были сопоставимы по клиническим параметрам ($p > 0,05$). Ганцикловир использовали в качестве этиотропной терапии в разовой дозе 6 мг/кг веса 2 раза в сутки внутривенно с курсом лечения 21 (18–21) день. Анализ результатов применения ганцикловира показал, что у пациентов в подгруппе 2, не получивших лечения ганцикловиром, по сравнению с подгруппой 1 неврологические последствия ВЦМВИ в возрасте 1 года зарегистрированы достоверно чаще ($p < 0,05$) в виде поражения ЦНС ($\chi^2 = 6,5$; $p < 0,05$), гидроцефалии ($\chi^2 = 5,1$; $p < 0,05$), ЗПМР ($\chi^2 = 5,0$; $p < 0,05$). Анализ состояния здоровья у пациентов с ВЦМВИ в возрасте 1 года в подгруппах 1 и 2 определил, что достоверно чаще в подгруппе 1, пролеченных ганцикловиром, были дети со 2-й группой здоровья ($\chi^2 = 8,9$, $p < 0,01$).

Анализ эффективности сроков назначения терапии

С целью оценки эффективности лечения ганцикловиром у пациентов в неонатальном (группа 1а, $n = 16$) и постнатальном (группа 1б, $n = 10$) периодах был проведен сравнительный анализ, который показал, что группы были сопоставимы по клиническим параметрам ($p > 0,05$). Медиана возраста пациентов на начало

терапии ганцикловиром в группах 1a и 1b составила 16,5 (14–23) дня и 117,5 (66–135) дня соответственно, что достоверно различалось ($p < 0,001$). Анализ состояния здоровья детей в возрасте 1 года определил, что в группе 1a наблюдалось поражение ЦНС у 1 пациента ($6,2 \pm 6,0\%$) в виде ДЦП и НСТ, а в группе 1b – в 7 ($70 \pm 14,5\%$) случаях в виде гидроцефалии ($10 \pm 3,2\%$), эпилепсии ($10 \pm 3,2\%$), ДЦП ($20 \pm 12,7\%$), ЗПМР ($20 \pm 12,7\%$) и ЗМР ($30 \pm 14,5\%$), что достоверно выше ($p < 0,01$).

Достоверно чаще в группе 1a были дети с группой здоровья 2 ($\chi^2 = 14,9$, $p < 0,001$). В группе 1b достоверно чаще были дети с группой здоровья 4 ($\chi^2 = 8,9$, $p < 0,01$), с поражением ЦНС ($\chi^2 = 8,9$, $p < 0,01$) и ЗМР ($\chi^2 = 5,4$, $p < 0,05$).

Влияние терапии на функцию слуха у пациентов с врожденной цитомегаловирусной инфекцией

При оценке слуха у пациентов с ВЦМВИ методом ОАЭ оказалось, что в группе детей с классом тяжести 2a показатели ОАЭ были нормальными и в катамнезе не изменились. В группе пациентов с классом тяжести 3a у 16 (40%) детей были изменения на ОАЭ: в виде отрицательной ОАЭ у 7 (17,5%) и сниженной амплитуды регистрации ОАЭ – у 9 (22,5%) пациентов. В группе пациентов с лечением слух улучшился на 34,6% по сравнению с исходными данными ОАЭ. В группе детей с ВЦМВИ без лечения в 4 (28,6%) случаях развилась НСТ 3–4-й степени. При сравнении функции слуха до и после лечения оказалось, что в группе пациентов, пролеченных ганцикловиром, в возрасте 12 месяцев достоверно наблюдалось улучшение слуха – $53,9 \pm 9,8\%$ против $88,5 \pm 6,3\%$ ($\chi^2 = 5,8$; $p < 0,05$). Улучшение слуха наблюдается в обеих пролеченных ганцикловиром группах независимо от начала терапии. По данным ОАЭ слух улучшился в группе 1a на 31,2% и на 40% в группе 1b по сравнению с исходными данными. Применение ганцикловира улучшает функцию органа слуха в катамнезе.

Алгоритм выбора терапии врожденной цитомегаловирусной инфекции

У новорожденных детей с ВЦМВИ оценивается клиническая ситуация.

Показанием для назначения терапии ганцикловиром у новорожденных и детей первых трех месяцев жизни с ВЦМВИ являются: пневмония, требующая ИВЛ; геморрагический синдром (назначение ганцикловира осуществляется после купирования геморрагического синдрома при стабилизации показателей гемостазиограммы); синдром холестаза; судорожный синдром, хориоретинит, изменения на ОАЭ (отрицательный тест и/или тест со сниженной амплитудой). Ганцикловир используют в разовой дозе 6 мг/кг веса внутривенно 2 раза в сутки через каждые 12 часов в течение 3 недель.

Остальные дети требуют диспансерного наблюдения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Основные научные результаты диссертации

1. В результате сравнительного анализа антенатальных факторов врожденной цитомегаловирусной инфекции и внутриутробных инфекций другой этиологии установлено, что для врожденной цитомегаловирусной инфекции наиболее частыми антенатальными факторами являются воспалительные изменения в плаценте ($50,8 \pm 6,3\%$) в виде виллузита ($17,5 \pm 4,8\%$), интервиллузита ($22,2 \pm 5,2\%$) и хориоамнионита ($12,7 \pm 4,2\%$) на фоне осложненного течения беременности ($96,1 \pm 2,2\%$ против $82,8 \pm 7,0\%$, $p < 0,05$), характеризующегося угрозой прерывания беременности ($59,5 \pm 5,7\%$ против $29,2 \pm 5,3\%$, $p < 0,01$), кольпита ($85,1 \pm 4,1\%$ против $33,3 \pm 5,5\%$, $p < 0,001$), маловодием ($44,6 \pm 5,8\%$ против $8,3 \pm 3,2\%$, $p < 0,001$), синдромом задержки роста плода ($21,6 \pm 4,8\%$, чего не наблюдалось в группе сравнения, $p < 0,05$), хронической внутриутробной гипоксией плода ($50 \pm 5,8\%$ против $4,2 \pm 2,3\%$, $p < 0,001$), фетоплацентарной недостаточностью ($51,4 \pm 5,8\%$ против $12,5 \pm 3,8\%$, $p < 0,001$) [5-А, 7-А, 8-А].

2. Установлено, что новорожденные с врожденной цитомегаловирусной инфекцией чаще рождаются недоношенными ($47,5 \pm 5,6\%$ против $16,7 \pm 6,8\%$, $p < 0,05$), в состоянии умеренной ($28,8\%$, $p < 0,05$) и тяжелой асфиксии ($18,8\%$, $p < 0,05$) и требуют искусственной вентиляции легких в первые минуты жизни ($21,2\%$, $p < 0,05$). У новорожденных врожденная цитомегаловирусная инфекция характеризуется поражением центральной нервной системы ($88,8 \pm 3,5\%$ против $50 \pm 9,1\%$, $p < 0,001$), которое чаще выявляется в виде синдрома угнетения ($35,2\%$ против $6,7\%$, $p < 0,05$), наличием по данным нейросонографии субэпендимальных кист ($51,3\%$ против $23,3\%$, $p < 0,01$), перивентрикулярных кровоизлияний ($37,5\%$ против $13,3\%$, $p < 0,01$), вентрикуломегалии ($38,7\%$ против 10% , $p < 0,001$). Проведение аудиологического исследования методом отоакустической эмиссии выявило изменения у $22,5\%$ пациентов с врожденной цитомегаловирусной инфекцией ($p < 0,01$). Офтальмологическое исследование определило поражение органа зрения у $52,6\%$ новорожденных с врожденной цитомегаловирусной инфекцией ($p < 0,01$). Поражение печени чаще ($p < 0,01$) протекает с развитием гепатита и синдрома холестаза ($36,2 \pm 3,8\%$ и $25,9 \pm 6,0\%$ соответственно). Поражение бронхолегочной системы у пациентов с врожденной цитомегаловирусной инфекцией наблюдалось чаще ($p < 0,001$) в виде врожденной пневмонии ($81,8\%$), требующей искусственной вентиляции легких ($40,8\%$) и бронхолегочной дисплазии ($36,4\%$). Морфологические признаки врожденной цитомегаловирусной инфекции подтверждают генерализованный характер поражения [3-А, 4-А, 8-А, 9-А, 11-А, 21-А, 22-А, 24-А].

3. Проявления мультисистемной дисфункции, характеризующиеся наличием пневмонии, требующей искусственной вентиляции легких, гепатита с синдромом

холестаза, судорожного синдрома, геморрагических осложнений, хориоретинита, изменениями на отоакустической эмиссии в виде отрицательного аудиологического теста или регистрации слуховых потенциалов со сниженной амплитудой, являются основанием для назначения этиотропной терапии ганцикловиром, которая обеспечивает положительный результат, характеризующийся увеличением количества детей со 2-й группой здоровья в возрасте 1 года ($61,5 \pm 9,7\%$ против $7,2\%$, $\chi^2=8,9$, $p<0,01$) [2-А, 10-А, 12-А].

4. Анализ состояния здоровья у пациентов с врожденной цитомегаловирусной инфекцией установил, что раннее применение ганцикловира в 2-3 недели неонатального периода длительностью 18-21 день имеет наибольшую эффективность в отношении последствий, что характеризуется снижением инвалидизации детей первого года жизни (группа здоровья 4 – $6,2\%$ против 70% ; $\chi^2=8,9$, $p<0,01$) [12-А].

5. На основании ROC-анализа установлено, что совокупность признаков: виллузит в плаценте, искусственная вентиляция легких, венрикуломегалия, хориоретинит, изменения на отоакустической эмиссии позволяет прогнозировать развитие инвалидизации у детей с врожденной цитомегаловирусной инфекцией в возрасте 1 года с чувствительностью – $93,8\%$, специфичностью – $79,5\%$, эффективностью – $86,6\%$. На основании этого анализа разработан алгоритм выбора терапии врожденной цитомегаловирусной инфекции [27-А].

Рекомендации по практическому использованию результатов

1. Патологическое течение беременности в виде угрозы прерывания, кольпита, синдрома задержки роста плода, маловодия, хронической внутриутробной гипоксии плода, фетоплацентарной недостаточности с воспалительными изменениями в плаценте в виде виллузита, интервиллузита, хориоамнионита являются факторами риска по реализации врожденной цитомегаловирусной инфекции, что требует целенаправленного исследования.

2. Новорожденные дети с выявлением врожденной цитомегаловирусной инфекции требуют обследования, включающего нейросонографию, аудиологическое исследование методом отоакустической эмиссии, офтальмологическое исследование, выявление признаков холестаза и нарушений в коагулограмме.

3. Наличие у новорожденного с врожденной цитомегаловирусной инфекцией врожденной пневмонии, требующей искусственную вентиляцию легких, венрикуломегалии, синдрома холестаза, судорожного, геморрагического синдрома, хориоретинита и нарушений со стороны слуха является основанием для этиотропной терапии ганцикловиром.

СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ СОИСКАТЕЛЯ

Статьи в научных журналах

1-А Артемчик, Т.А. Цитомегаловирусная инфекция у детей: актуальность и диагностические возможности / Т.А. Артемчик, И.Г. Германенко // Медицинский журнал. – 2010. – № 3. – С. 31–34.

2-А Тактика этиотропной терапии при врожденной цитомегаловирусной инфекции / Т.А. Артемчик, И.Г. Германенко, А.Н. Шеремет, Н.В. Волкова // Рецепт. – 2010. – № 5. – С. 71–73.

3-А Врожденная цитомегаловирусная инфекция как проблема нейросенсорной тугоухости у детей / Т.А. Артёмчик, А.М. Левая-Смоляк, Н.В. Беляева, С.У. Реут // Медицинская панорама. – 2011. – № 2. – С. 21–23.

4-А Артёмчик, Т.А. Особенности поражения центральной нервной системы при врожденной цитомегаловирусной инфекции / Т.А. Артёмчик, И.Г. Германенко, Л. И. Ясинская // Медицинская панорама. – 2012. – № 5. – С. 8–9.

5-А Артемчик, Т.А. Патоморфологическое исследование плацент при цитомегаловирусной инфекции / Т.А. Артемчик, И.Г. Германенко, С.К. Клецкий // Медицинский журнал. – 2012. – № 3. – С. 10–13.

6-А Артемчик, Т.А. Врожденная цитомегаловирусная инфекция на современном этапе / Т.А. Артемчик // Медицинский журнал. – 2012. – № 3. – С. 8–10.

7-А Артемчик, Т.А. Случай врожденной цитомегаловирусной инфекции: клиническая картина, трудности диагностики, патоморфологические изменения / Т.А. Артемчик // Медицинский журнал. – 2012. – № 3. – С. 151–152.

8-А Артемчик, Т.А. Значение врожденной цитомегаловирусной инфекции при фетоинфантильных потерях / Т.А. Артемчик, И.Г. Германенко, С.К. Клецкий // Военная медицина. – 2012. – № 3. – С. 29–33.

9-А Артемчик, Т.А. Клинико-лабораторные характеристики врожденной цитомегаловирусной инфекции в неонатальном периоде / Т.А. Артемчик, И.М. Крастелева // Медицинский журнал. – 2014. – № 1. – С. 135–138.

10-А Артемчик, Т.А. Состояние здоровья детей первого года жизни с врожденной цитомегаловирусной инфекцией / Т.А. Артемчик // Медицинский журнал. – 2014. – № 1. – С. 54–56.

11-А Артемчик, Т.А. Гипербилирубинемия при врожденной цитомегаловирусной инфекции / Т.А. Артемчик, Г.А. Шишко // Военная медицина. – 2014. – № 1. – С. 29–30.

12-А Артемчик, Т.А. Клинико-лабораторные критерии выбора терапии врожденной цитомегаловирусной инфекции / Т.А. Артемчик, Г.А. Шишко, А.А. Астапов // Военная медицина. – 2014. – № 1. – С. 30–35.

Статьи в сборниках научных трудов и материалах конференций

13-А Артёмчик, Т.А. Клинические особенности врожденной цитомегаловирусной инфекции / Т.А. Артёмчик, И.Г. Германенко // Актуальные вопросы этиотропной терапии при инфекционных заболеваниях у детей: тезисы Республиканского научного семинара с международным участием к 25-летию каф. дет. инфекционных болезней БГМУ (Минск, 28 мая 2010 г.). – Минск, 2010. – С. 15–16.

14-А Артемчик, Т.А. К вопросу о профилактике вертикальной трансмиссии ЦМВ / Т.А. Артемчик, И.Г. Германенко // Инфекционные болезни у детей: диагностика, лечение и профилактика: материалы конгр., Санкт-Петербург, 5–6 октября 2010 г. – [Опубл. в журн.] Журн. инфектологии. – 2010.– № 3. – С. 46.

15-А Артёмчик, Т.А. Состояние слухового анализатора у детей с врожденной цитомегаловирусной инфекцией / Т.А. Артемчик // Вестник Смоленской медицинской академии 2011, специальный выпуск. – Смоленск: СГМА, 2011. – С. 7.

16-А Артёмчик, Т.А. Организация комплексного обследования детей раннего возраста с цитомегаловирусной инфекцией, как группы высокого риска прелингвальной поздно проявляющейся сенсоневральной тугоухости / Т.А. Артемчик, А.М. Левая-Смоляк // Труды молодых ученых 2011: сб. науч. работ / под общ. ред. А.В. Сикорского. – Минск: БГМУ, 2011. – С. 3–6.

17-А Артемчик, Т.А. ЦМВ-ассоциированная прелингвальная позднопроявляющаяся сенсоневральная тугоухость у детей раннего возраста / Т.А. Артемчик // Инфекционные болезни у детей: диагностика, лечение и профилактика: материалы конгр., Санкт-Петербург, 5-6 октября 2011 г. – [Опубл. в журн.] Журн. инфектологии. – 2011.– № 3. – С. 25–26.

18-А Артёмчик, Т.А. Роль цитомегаловируса в развитии прелингвальной поздно проявляющейся сенсоневральной тугоухости / Т.А. Артемчик // БГМУ: 90 лет в авангарде медицинской науки и практики: сб. науч. тр., Минск, 27 октября 2011 г. / БГМУ; редкол.: А.В.Сикорский [и др]. – Минск: ГУ РНМБ, 2011. – Т. 1. – С. 113.

19-А Артёмчик, Т.А. Факторы, влияющие на развитие нейросенсорной тугоухости у ЦМВ-инфицированных детей / Т.А. Артемчик // Материалы IX Съезда педиатров Республики Беларусь: Наши сердца – детям! 17–18 ноября 2011 г. – Минск, 2011. – С. 16–17.

20-А Артёмчик, Т.А. Этиотропная терапия врожденной цитомегаловирусной инфекции / Т.А. Артёмчик, И.Г. Германенко, А.Н. Шеремет, Н.В. Волкова // Актуальные вопросы инфекционной патологии и вакцинопрофилактики у детей: Материалы X Конгресса детских инфекционистов России. 7–9 декабря 2011 г. – Минск: Ассоциация педиатров-инфекционистов, 2011. – С. 6.

21-А Артемчик, Т.А. Клинико-лабораторная характеристика поражений центральной нервной системы у детей с врожденной цитомегаловирусной инфекцией / Т.А. Артемчик, И.Г. Германенко // Инфекционные болезни у детей: диагностика, лечение и профилактика: материалы конгр., Санкт-Петербург, 17–18 октября 2012 г. – [Опубл. в журн.] Журн. инфектологии. – 2012.– № 4. – С. 46.

22-А Артёмчик, Т.А. Морфологические проявления врожденной цитомегаловирусной инфекции / Т.А. Артёмчик., И.Г. Германенко, С.К. Клецкий // Актуальные вопросы профилактики и лечения инфекционных заболеваний у детей: тезисы Международной научно-практической конференции к 25-летию юбилею УЗ «Городская детская инфекционная клиническая больница» (Минск, октябрь 2012 г.) / редкол.: И.Г. Германенко, А.П. Кудин. – Минск: Доктор Дизайн, 2012. – С. 25–26.

23-А Кузьмина С.В. Последствия врожденной цитомегаловирусной инфекции / С.В. Кузьмина, Н.И. Рожновская, Т.А. Артёмчик, Н.В. Бруй // Актуальные вопросы профилактики и лечения инфекционных заболеваний у детей: тезисы Международной научно-практической конференции к 25-летию юбилею УЗ «Городская детская инфекционная клиническая больница» (Минск, октябрь 2012 г.) / редкол.: И.Г. Германенко, А.П. Кудин. – Минск: Доктор Дизайн, 2012. – С. 68–69.

24-А Артемчик, Т.А. Роль цитомегаловирусной инфекции в структуре причин смерти мертворожденных / Т.А. Артемчик, И.Г. Германенко, С.К. Клецкий // Репродуктивное здоровье: тезисы IX съезда акушеров, гинекологов и неонатологов Республики Беларусь «Инновации в акушерстве, гинекологии и неонатологии», Минск, 15–16 ноября 2012 г. – С. 476–478.

Инструкции по клиническому применению

25-А Алгоритм комплексного обследования детей группы высокого риска доречевой позднопроявляющейся сенсоневральной тугоухости / Е.П. Меркулова, И.Г. Германенко, Н.Г. Даниленко, А.М. Левая-Смоляк, Т.А. Артемчик, Н.В. Беляева, К.Н. Устинович. – Инструкция по применению: утв. М-вом здравоохранения Респ. Беларусь 22.07.2011, рег. № 048–0511. – Минск, 2011. – 12 с.

26-А Алгоритм выявления, комплексного обследования и динамического наблюдения детей раннего возраста с цитомегаловирусной инфекцией / И.Г. Германенко, Т.А. Артемчик, Т.И. Лисицкая, Н.И. Рожновская, Н.В. Бруй, Н.Л. Ключко. – Инструкция по применению: утв. М-вом здравоохранения Респ. Беларусь 13.04.2012, рег. № 031-0312. – Минск, 2012. – 8 с.

27-А Алгоритм выбора терапии врожденной цитомегаловирусной инфекции / Т.А. Артемчик, Г.А. Шишко, А.А. Астапов, Л.П. Казачкова, Т.И. Лисицкая, Н.И. Рожновская. – Инструкция по применению: утв. М-вом здравоохранения Респ. Беларусь 27.12.2013, рег. № 216-1213. – Минск, 2013. – 5 с.

РЭЗІЮМЭ

Арцёмчык Таццяна Андрэеўна

Антэнатальныя і неанатальныя характарыстыкі, наступствы і абгрунтаванне тэрапіі прыроджанай цытамегалавіруснай інфекцыі

Ключавыя словы: прыроджаная цытамегалавірусная інфекцыя, нованароджаныя дзеці, дыягностыка, катамнез, лячэнне.

Мэта даследавання: вызначыць антэнатальныя фактары і асаблівасці працякання прыроджанай цытамегалавіруснай інфекцыі ў неанатальным перыядзе ва ўзаемасувязі з наступствамі на першым годзе жыцця для абгрунтавання ранняй этыятропнай тэрапіі.

Аб'ект даследавання: клінічныя і параклінічныя даныя абследавання, катамнеза і лячэння 110 пацыентаў.

Метады даследавання: клінічны, гісталагічны, лабараторны, катамнестычны, статыстычны.

Атрыманыя вынікі і іх навізна: апісаны клініка-лабараторныя і марфалагічныя асаблівасці працякання прыроджанай цытамегалавіруснай інфекцыі ў нованароджаных дзяцей; вызначаны частата і спектр наступстваў прыроджанай цытамегалавіруснай інфекцыі ў дзяцей ва ўзросце аднаго года; вызначаны дыягнастычныя крытэрыі выбару тэрапіі прыроджанай цытамегалавіруснай інфекцыі і ўплыў спецыфічнай тэрапіі (ганцыклавір) на працяканне і наступствы захворвання ў залежнасці ад тэрміну пачатку лячэння.

Рэкамендацыі па выкарыстанні: атрыманыя даныя могуць быць выкарыстаны для павышэння эфектыўнасці дыягностыкі і лячэння пацыентаў інфекцыйнага профілю.

Галіна прымянення: неанаталогія, педыятрыя, інфекцыйныя хваробы, неўралогія.

РЕЗЮМЕ

Артёмчик Татьяна Андреевна

Аntenатальные и неонатальные характеристики, последствия и обоснование терапии врожденной цитомегаловирусной инфекции

Ключевые слова: врожденная цитомегаловирусная инфекция, новорожденные дети, диагностика, катамнез, лечение.

Цель работы: установить антенатальные факторы и особенности течения врожденной цитомегаловирусной инфекции в неонатальном периоде во взаимосвязи с последствиями на первом году жизни для обоснования ранней этиотропной терапии.

Объект исследования: клинические и параклинические данные обследования, катамнеза и лечения 110 пациентов.

Методы исследования: клинический, гистологический, лабораторный, катамнестический, статистический.

Полученные результаты и их новизна: описаны клинико-лабораторные и морфологические особенности течения врожденной цитомегаловирусной инфекции у новорожденных; определены частота и спектр последствий врожденной цитомегаловирусной инфекции у детей в возрасте одного года; установлены диагностические критерии выбора терапии врожденной цитомегаловирусной инфекции и влияние специфической терапии (ганцикловир) на течение и последствия заболевания в зависимости от срока начала лечения.

Рекомендации по использованию: полученные данные могут быть использованы для повышения эффективности диагностики и лечения пациентов инфекционного профиля.

Область применения: неонатология, педиатрия, инфекционные болезни, неврология.

SUMMARY

Artsiomchyk Tatsiana Andreevna

Antenatal and neonatal characteristics, consequences and the basis of therapy of congenital cytomegalovirus infection

Keywords: congenital cytomegalovirus infection, newborns, diagnosis, catamnesis, treatment.

Purpose of research: to establish antenatal factors and characteristics of the course of congenital cytomegalovirus infection in neonatal period in connection with the consequences in children at one year for the basis of early specific treatment.

Object of research: clinical and paraclinical survey data, catamnesis and treatment of 110 patients.

Methods of research: clinical, histological, laboratory, catamnestic, statistical.

Results of the research and their novelty: the results based on clinical, laboratory and morphological features of the course of congenital cytomegalovirus infection in newborns; are defined the frequency and range of impacts of congenital cytomegalovirus infection in children at one year; established diagnostic criteria for choice of therapy of congenital cytomegalovirus infection; established the influence of specific therapy (ganciclovir) on the course and consequences of the disease in depending on the duration of treatment.

Recommendations for use: the data can be used to improve diagnosis and treatment of infectious patient profile.

Area of application: neonatology, pediatrics, infectious diseases, neurology.