Promotor: dr hab.n.med.Barbara Królak-Olejnik, prof.nadzw.

**Cytomegalia wrodzona - ocena skutków zakażenia u dzieci i wpływu zastosowanego leczenia na poprawę ich funkcjonowania**

Lek. Dorota Lisowska-Mikołajków

STRESZCZENIE ROZPRAWY DOKTORSKIEJ

CMV uważany jest za najczęstszy spośród patogenów wirusowych czynnik sprawczy zakażeń wrodzonych oraz jedną z głównych przyczyn zaburzeń neurologicznych u dzieci, w tym upośledzenia umysłowego, zaburzeń słuchu oraz chorioretinitis. W Polsce od wielu lat nie opublikowano szczegółowych danych dotyczących tego problemu, a badania przeprowadzone w Klinice Neonatologii - ośrodku referencyjnym dla diagnostyki i terapii wrodzonych zakażeń CMV woj. dolnośląskiego - mogą z dużym prawdopodobieństwem pozwolić na ocenę skali problemu w naszym regionie.

Praca obejmuje aktualizację zagadnień związanych z zakażeniem wirusem CMV, jego replikacją, odpowiedzią immunologiczną, patogenezą, diagnostyką oraz możliwościami terapeutycznymi i profilaktycznymi, które mogą przyczynić się do zweryfikowania stanowiska dotyczącego działań, mających na celu ograniczenie liczby zakażeń wrodzonych CMV. Obejmuje także ocenę skutków zakażenia wrodzonego CMV u dzieci i wpływu zastosowanego leczenia na poprawę ich funkcjonowania.

Celem pracy była: ocena częstości występowania zakażeń wrodzonych CMV rozpoznanych w Klinice Neonatologii Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu w latach 2013-2016 wraz z oceną objawów towarzyszących zakażeniu wrodzonemu CMV (klinicznych, laboratoryjnych, obrazowych), ocena i przebieg leczenia przeciwwirusowego anty-CMV zakażonych noworodków i niemowląt, ocena objawów ubocznych leczenia przeciwwirusowego oraz ocena wczesna i późna (w wieku 1 - 5 lat) skuteczności leczenia przeciwwirusowego zastosowanego u noworodków z wrodzonym zakażeniem CMV, hospitalizowanych w Klinice Neonatologii.

Badaniem objęto 335 noworodków urodzonych i hospitalizowanych w Klinice Neonatologii UM we Wrocławiu w latach 2013-2016, spełniających kryteria włączenia. Praca obejmuje zarówno retrospektywną analizę procesu diagnostyczno-terapeutycznego, opartą na dokumentacji wewnętrznej Kliniki jak też prospektywną analizę pacjentów, dokonaną po 1-5 lat od zakończenia leczenia anty-CMV.

Uzyskane wyniki wskazują, że :

1. Częstość zakażeń wrodzonych CMV w Klinice Neonatologii w latach 2013-2016 wynosiła od 0,15% w 2013r., 0,2% w 2014r., 0,68% w 2015r. oraz 1,1% w 2016r., średnio 0,53%, nie odbiega od danych z piśmiennictwa, ma jednak tendencję wzrostową.

2. Noworodki, u których rozpoznano wrodzone zakażenie CMV w latach 2013-2016 to najczęściej: noworodki donoszone (56,3%), eutroficzne (75%), urodzone w stanie dobrym (75%), z przewagą płci żeńskiej (52%).

3. U dzieci z wrodzonym zakażeniem CMV wykazano istotność statystyczną dla następujących objawów: zwapnienia OUN (p=0,018), torbiele okołokomorowe mózgu (p=0,019), małopłytkowość (p=0,023), objawy oczne (p=0,023) i małogłowie (p=0,026), natomiast nie wykazano istotności statystycznej dla hiperbilirubinemii (p=0,108).

4. Najwyższą wartość kopii wirusa CMV mierzoną ilością kopii wirusa/ml stwierdzano przed rozpoczęciem leczenia w moczu chorych dzieci (mediana 5,54x106).

5. Leczenie przeciwwirusowe zastosowane u noworodków i niemowląt z wrodzonym objawowym zakażeniem CMV, stosowano średnio 49 dni (35-147). U większości pacjentów stosowano terapię mieszaną, tj. formą dożylną (GCV) i doustną (VGCV). Nie wykazano istotności statystycznej dla czasu leczenia poszczególnymi lekami.

6. Po zakończeniu leczenia stwierdzano wyraźne zmniejszenie liczby kopii wirusa w płynach ustrojowych; w moczu ilość kopii wirusa/ml zmniejszyła się średnio o 104 i stanowiła wynik istotny statystycznie (p<0,001); we krwi również uzyskano wynik istotny statystycznie (p=0,016). Nie wykazano natomiast istotności statystycznej po leczeniu w przypadku PMR (p=0,109).

7. U 80% dzieci poddanych leczeniu przeciwwirusowemu obserwowano powikłania wczesne terapii anty-CMV, nie obserwowano natomiast powikłań późnych.

8. Ocena kliniczna późna dzieci CMV(+) po 1-5 latach od zakończenia leczenia przeciwwirusowego będąca jednocześnie oceną skuteczności terapii anty-CMV wykazała obecność w analizowanej grupie następujących zaburzeń: zaburzenia neurologiczne u 67% (w tym MPDz u 16,7%), okulistyczne (58%), audiologiczne (42%), małogłowie (33%), utrzymujące się nieprawidłowości w badaniach neuroobrazowych chorych dzieci u75%.

Analiza uzyskanych wyników umożliwiła sformuowanie następujących wniosków:

1. Częstość zakażenia wrodzonego wirusem CMV w województwie dolnośląskim pozostaje na poziomie zbliżonym do wyników w Europie (0,15 – 1,1%).

2. Obecność u noworodka takich objawów jak: zwapnienia w OUN, torbiele okołokomorowe mózgu, małopłytkowość i małogłowie wskazują na konieczność poszerzenia diagnostyki w kierunku wrodzonego zakażenia CMV.

3. Włączenie leczenia p/wirusowego korzystnie wpływa na poprawę stanu klinicznego i eliminację wirusa z płynów ustrojowych (mocz, krew, PMR) we wczesnym okresie życia dzieci.

4. Wykazano, że nieprawidłowości będące skutkiem zakażenia wrodzonego wirusem cytomegalii mają charakter trwały, a stosowana terapia p/wirusowa pomimo dobrych efektów wczesnych leczenia, nie powoduje wycofania się zmian patologicznych z zajętych chorobą narządów.

5. W przebiegu leczenia p/wwirusowego obserwowano wczesne objawy uboczne pod postacią: niedokrwistości, małopłytkowości oraz wtórnego nadkażenia bakteryjnego skutkującego rozwinięciem się zakażenia układu moczowego lub sepsy. Nie obserwowano natomiast objawów późnych stosowanej terapii.

6. Wykazano konieczność ograniczenia liczby zakażeń CMV oraz potrzebę zastosowania skutecznych metod profilaktyki w eliminacji wrodzonych zakażeń wirusem cytomegalii.