Опыт применения панавира и низкоинтенсивной лазерной терапии у пациенток с реактивированной формой урогенитальной цитомегаловирусной инфекции

К.м.н. Н.И. ЧЕРНОВА[1], д.б.н. С.В. МОСКВИН[2], к.ф.-м.н. С.В. СТОВБУН[3], В.А. КУЧЕРОВ[4], Д.Ю. САФРОНОВ[3], М.И. БАГАЕВА[5]

[1]Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова; [2]Государственный научный центр лазерной медицины Федерального медико-биологического агентства Минздрава РФ; [3]Институт химической физики им. Н.Н. Семенова РАН; [4]ООО «Лихвинские воды»; [5]ООО «Био Фарма», Москва

Experience with panavir and low-level laser therapy in female patients with reactivated urogenital cytomegalovirus infection

N.I. CHERNOVA[1], S.V. MOSKVIN[2], S.V. STOVBUN[3], V.A. KUCHEROV[4], D.YU. SAFRONOV[3], M.I. BAGAEVA[5]

[1]A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; [2]State Research Center for Laser Medicine, Federal Biomedical Agency, Ministry of Health of the Russian Federation; [3]N.N. Semenov Institute of Chemical Physics, Russian Academy of Sciences; [4]OOO «Likhvinskiye Vody»; [5]OOO «BioFarma», Moscow

С целью повышения эффективности лечения сексуально активных женщин репродуктивного возраста с цитомегаловирусной инфекцией (ЦМВИ) обследованы 130 пациенток с воспалительными заболеваниями органов малого таза, обусловленными патогенной и условно-патогенной микрофлорой, и реактивированной ЦМВИ. Комплексная терапия у больных с воспалительными заболеваниями органов малого таза, обусловленными патогенной, условно-патогенной бактериальной микрофлорой и ЦМВИ и включающая применение антибиотиков, метронидазола, а также противовирусного препарата панавира в сочетании с использованием интравагинального низкоинтенсивного лазерного излучения у пациенток с реактивированной формой ЦМВИ в органах малого таза, оказалась эффективной в 84,61% случаев.

Ключевые слова: цитомегаловирусная инфекция, урогенитальный тракт, низкоинтенсивное лазерное излучение, панавир, противовирусная активность.

To enhance the efficiency of treatment in sexually active women of reproductive age with cytomegalovirus infection (CMVI), the investigators examined 130 patients with small pelvic inflammatory diseases caused by pathogenic and opportunistic microorganisms and reactivated CMVI. Combination therapy in patients with small pelvic inflammatory diseases caused by pathogenic, opportunistic microorganisms and CMVI and that using antibiotics, metronidazole, and the antiviral drug panavir in combination with intravaginal low-level laser radiation in patients with reactivated CMVI in the small pelvic organs proved to be effective in 84.61% of cases.

Key words: cytomegalovirus infection, urogenital tract, low-level laser radiation, panavir, antiviral activity.

Цитомегаловирусная инфекция (ЦМВИ) — типичный представитель оппортунистических инфекционных заболеваний человека, клинические проявления которых возможны в условиях иммунодефицитных состояний. История ЦМВИ насчитывает более 100 лет. Так, в 1881 г. немецкий патологоанатом H. Ribbert описал необычное увеличение клеток тканей почек при нефрите у мертворожденного младенца с врожденным сифилисом. Измененным клеткам он дал название «совиный глаз». В 1921 г. ученые E. Goodpasture и F. Tolbot впервые высказали мнение, что гигантские клетки образуются из нормальных в результате хронического воспаления, и назвали их цитомегалами (в переводе гигантские клетки), а состояния, при которых они встречаются, — детской цитомегалией.

В 1926 г. учеными R. Cole и A. Kuttner была доказана вирусная природа заболевания, они выделили вирус из слюнных желез грызунов. В 1950 г. M. Smith доказала, что инфекция может поражать матку. В 1956 г. M. Smith и W. Rome независимо друг от друга изолировали вирус из ткани почек и слюнной железы человека. В 1960 г. T. Weller вместо названия «вирус слюнных желез» предложил новое — цитомегаловирус (ЦМВ). В нашей стране первые работы, посвященные заболеванию, относятся к 1958 г. ЦМВИ как нозологическая единица вошла в международную номенклатуру ВОЗ в 1967 г.

Актуальность изучения ЦМВИ обусловлена убиквитарностью (повсеместной распространенностью) заболевания, высокой частотой инфицирования населения. ЦМВИ не всегда равнозначна цитомегаловирусному заболеванию [1, 2]. В то же время перечень заболеваний, этиологически связанных с ЦМВ, постоянно увеличивается [2, 8]. В течение последних лет отмечается значительный рост заболеваемости ЦМВИ урогенитального тракта, прежде всего в группе больных с воспалительными забо-

© Коллектив авторов, 2013

e-mail: pr@msmsu.ru

леваниями, обусловленными патогенными и условно-патогенными возбудителями [3, 4]. ЦМВИ может вызывать у женщин цервицит и псевдоэрозию шейки матки. В соскобах клеток из цервикального канала шейки матки выявляются гигантские клетки с внутриядерными включениями, характерными для этой инфекции. Хронически протекающее воспаление гениталий у женщин не имеет отличительных черт, характерных для данной инфекции, и поэтому сразу невозможно предположить, что оно обусловлено именно ЦМВИ [1, 2]. При этом бактериальные инфекции протекают в большинстве случаев остро или подостро, с выраженными клиническими проявлениями и субъективными симптомами. Цитомегалические клетки были выявлены при исследовании остроконечных кондилом, у пациенток с тяжелым течением генитального герпеса, при хронических кольпитах и цервицитах [3, 4]. Доказано, что ЦМВИ может быть причиной развития эндометрита и сальпингоофорита. В других случаях у практически здоровых при клиническом обследовании женщин в анамнезе отмечается гибель новорожденных, обусловленная ЦМВИ. При этом ЦМВ обнаруживается не только в соскобах шейки матки, но и в сперме у мужчин — сексуальных партнеров. По настоящее время ЦМВИ определяется как таинственная инфекция XXI века.

Эффективное лечение цитомегалии сопряжено с определенными трудностями, как в диагностике, так и в выборе лекарственных средств [5]. В арсенале врачей имеются несколько терапевтических средств — антивирусные препараты (ганцикловир, фоскарнет, валганцикловир) и иммуноглобулины человека, оказывающие антиинфекционное и иммуномодулирующее действие. Механизмом действия химических антивирусных препаратов (ганцикловир, фоскарнет, валганцикловир) является подавление синтеза ДНК вируса. Показанием к их применению служит активная инфекция, подтвержденная наличием вируса в культуре клеток, определение цитомегаловирусного антигена в крови, моче или методом молекулярной гибридизации ДНК ЦМВ [1]. Специфические анти-ЦМВ-иммуноглобулины (цитотект, мегалотект), в отличие от антивирусных препаратов, способствуют нейтрализации свободного и внутриклеточного вируса, тем самым предотвращая инфицирование других клеток. Однако и противовирусные препараты, и иммуноглобулины имеют высокую стоимость, и их применение в широкой практике ограничено.

Наибольшую эффективность терапии инфекционных заболеваний следует ожидать от препаратов, сочетающих этиотропный и иммуномодулирующий эффекты. Весьма желательным свойством препарата также должна быть его поливалентность, поскольку применение антивирусных химиопрепаратов сопровождается появлением ингибитор-резистентных штаммов вирусов. Наряду с созданием новых химических средств идет интенсивный поиск среди соединений растительного происхождения. В данном аспекте интерес представляет отечественный препарат панавир — результат более чем десятилетних исследований ученых НИИ физико-химической медицины РАМН [3, 7].

Доклинические исследования на моделях вирусных инфекций на протяжении ряда лет проходили в основном в НИИ вирусологии им. Д.И. Ивановского и в НИИ физико-химической медицины РАМН. Так, под руководством проф. А.А. Кущ в лаборатории клеточной инженерии ГН НИИ вирусологии им. Д.И. Ивановского была показана высокая противовирусная активность панавира в отношении ЦМВ. Препарат в определенном диапазоне доз полностью предотвращал вирусиндуцированное цитопатическое действие (ЦПД) в культурах клеток, обладал способностью тормозить развитие ЦПД в клетках, повышал жизнеспособность клеток в присутствии вирусов. В экспериментах *in vitro* было показано, что препарат оказывает относительно слабое цитотоксическое и антипролиферативное действие в отношении целого ряда клеточных культур (перевиваемые клетки линии Vero, диплоидные клетки фибробластов эмбрионов человека, клетки SW-13). В ходе токсикологических исследований было выявлено, что летальная токсическая доза препарата (ЛД50) в несколько тысяч раз выше оптимальной терапевтической дозы. Показано, что панавир не обладает тератогенными, мутагенными свойствами, не изменяет реологические показатели крови. Доклинические исследования *in vitro* и *in vivo* выявили противовирусные свойства препарата в отношении инфекций, вызываемых самыми разными вирусами, как ДНК-, так и РНК-содержащими (ВПГ-1, ВПГ-2, ЦМВ, вирус гепатита С, гриппа А, В, аденовирусы), что свидетельствует о поливалентном характере противовирусной активности нового препарата. Характерными особенностями механизма противовирусной активности панавира являются его влияние на ингибирование синтеза вирусных белков и доказанное повышение жизнеспособности клеток в культуре в присутствии вирусов, снижение титров вирусов в культуре клеток и в эксперименте на животных, увеличение латентного периода развития экспериментальной инфекции *in vitro* и *in vivo*, митогенная активность в реакции бласттрансформации лимфоцитов, способность модулировать уровень лейкоцитарных α- и γ-интерферонов (ИФ).

К традиционному перечню способов лечения воспалительных заболеваний урогенитального тракта (УГТ) относят противовирусную, общеукрепляющую, иммуностимулирующую и физиотерапию. Комплексное использование перечисленных методов позволяет получить выраженный клинический эффект, превосходящий эффект каждого из составляющих методов лечения в отдельности. Низкоинтенсивное лазерное излучение (НИЛИ) все шире применяется в самых различных областях медицины благодаря новым экспериментально-клиническим данным, свидетельствующим о его высокой терапевтической эффективности, отсутствии осложнений и побочных эффектов. Биологическое (терапевтическое) действие НИЛИ (когерентного, монохроматического и поляризованного света) может быть условно подразделено на первичные эффекты (изменение энергетики электронных уровней молекул, стереохимическая их перестройка, локальные термодинамические нарушения, возникновение волн повышенной концентрации ионов кальция в цитозоле) и вторичные эффекты (распространение волн повышенной концентрации ионов кальция между клеток, фотореактивация, стимуляция или угнетение биопроцессов на клеточном уровне, изменение функционального состояния как отдельных систем биологической клетки, так и организма в целом, результатом чего является активация метаболизма клеток и повышение их функциональной активности, стимуляция репаративных процессов, противовоспалительное и иммуностимулирующее действие) [6].

Цель настоящего исследования — совершенствование терапии у больных с воспалительными заболеваниями мочеполового тракта, сопровождающимися реактивацией ЦМВИ на фоне сопутствующих инфекций, с ис-

пользованием противовирусного препарата панавира и низкоинтенсивного лазерного излучения.

Материал и методы

Под наблюдением находились 130 женщин с инфекциями УГТ, вызванными как патогенной, так и условно-патогенной флорой, в возрасте от 20 до 29 лет. Средний возраст пациенток составил 23,3±3,4 года.

Для детекции ЦМВИ использовали метод иммуноферментного анализа (ИФА) с выявлением в сыворотке крови специфических анти-ЦМВ антител класса IgM (качественный анализ) и класса IgG (количественный анализ). Вирусологическое выявление ЦМВ проводили на культуре фибробластов легких эмбриона человека, при исследовании крови, слюны, мочи, соскоба из цервикального канала и содержимого влагалища. ДНК ЦМВ в отделяемом из УГТ определялась посредством полимеразной цепной реакции (ПЦР).

Условно-патогенных и патогенных возбудителей инфекционных заболеваний УГТ у женщин исследовали регламентируемыми методами: микроскопическим, бактериологическим и молекулярно-генетическим.

Полученные результаты были обработаны статистическими методами вариационного и корреляционного анализа с использованием пакета прикладных программ для статистической обработки Excel 7 и Statistica 17.0 с применением метода χ^2 с поправкой Йетса на непрерывность для нахождения различий между качественными показателями, для вычисления которого прибегали к построению «сетки 2×2» и «3×2» и с использованием критерия Стьюдента, для нахождения различий между количественными показателями. Различия считались достоверными при $p \leqslant 0{,}05$.

Антимикробная терапия определялась чувствительностью к антибиотикам микрофлоры, возможностью создания в очаге инфекции концентрации препаратов, подавляющих жизнедеятельность микроорганизмов, отсутствием или маловыраженным побочным действием на организм больной. Учитывая этиологию, патогенез, клиническую симптоматику, всем пациенткам проводили терапию в соответствии с клиническими рекомендациями: джозамицин по 500 мг 3 раза в сутки или доксициклина моногидрат по 100 мг в сутки. В зависимости от топического диагноза курс составлял 10—20 сут. Препараты применялись в комбинации с метронидазолом по 500 мг 2 раза в день в течение 5—10 дней.

Всем больным был назначен панавир в дозе 200 мкг в форме ректальных суппозиториев по 1 через день, 10 свечей на курс, в сочетании с НИЛИ интравагинально с помощью излучающей головки КЛО3 с гинекологической насадкой при длине волны 0,63 мкм, мощности 5 мВт, продолжительности 2 мин через день, всего 10 сеансов.

Результаты и обсуждение

При клиническом обследовании основные жалобы были представлены зудом, дискомфортом в области гениталий, наличием повышенного количества выделений из влагалища, а также дизурическими явлениями разной степени выраженности. Длительность перечисленных симптомов продолжалась в среднем от 1 года до 2 лет. При осмотре с помощью зеркал наиболее часто отмечались гиперемия, отечность слизистой оболочки влагалища и шейки матки: обильные гомогенные выделения желто-зеленого или желто-белого цвета. При бактериоскопическом исследовании слизи цервикального канала и содержимого влагалища наиболее часто регистрировались высокое количество лейкоцитов в пробах из цервикального канала и влагалища, обильная грамвариабельная коккобациллярная микрофлора.

Исследование соскобов из цервикального канала и содержимого влагалища при помощи ПЦР позволило выявить инфекции, передаваемые преимущественно половым путем: хламидийную в 53 и 40 наблюдениях соответственно (76% пациенток), трихомонадную в 61 и 46 наблюдениях соответственно (92% больных). Реактивированная форма инфекции была зарегистрирована у 130 (100%) пациенток и характеризовалась наличием в крови как анти-ЦМВ IgG в высоких титрах, так и анти-ЦМВ IgM в сочетании с обнаружением ЦМВ в генитальном тракте и других биологических жидкостях. Результаты исследования представлены в **таблице**.

У всех женщин после проведенного курса комбинированной терапии наблюдали нормализацию общего самочувствия: жалобы на зуд, дискомфорт в области гениталий, дизурию, обильные выделения из влагалища отсутствовали. Динамика результатов бактериоскопического и бактериологического исследований характеризовалась достоверным уменьшением числа пациенток с повышенным количеством лейкоцитов и условно-патогенной флорой в отделяемом из уретры, цервикального канала, содержимом влагалища, тогда как число женщин с нормальными показателями роста лактобактерий увеличилось. При проведении контрольных исследований с помощью метода ПЦР патогенные возбудители не определялись. Выделение ЦМВ на культуре фибробластов эмбрионов человека через 28±3 дня после лечения из мочи констати-

Соотношение маркеров ЦМВ у обследованных пациенток с реактивацией инфекции

Показатель	Число больных	
	абс.	%
ДНК ЦМВ из урогенитального тракта	130	100
Ag ЦМВ в культуре фибробластов эмбрионов человека при исследовании крови	0	0
Ag ЦМВ в культуре фибробластов эмбрионов человека при исследовании мочи	29	22,3
Ag ЦМВ в культуре фибробластов эмбрионов человека при исследовании слюны	25	19,23
Ag ЦМВ в культуре фибробластов эмбрионов человека при исследовании влагалищных выделений	95	73,07
Ag ЦМВ в культуре фибробластов эмбрионов человека при исследовании цервикального канала	130	100
Анти-ЦМВ IgG в крови	130	100
Анти-ЦМВ IgM в крови	130	100

Примечание. Ag — антиген.

ровано у 1 пациентки, из цервикального канала — у 3. Результаты вирусологического исследования крови, слюны, влагалищных выделений были отрицательными. При ИФА сыворотки крови зарегистрирована негативация IgM анти-ЦМВ в 100% случаев.

Все пациентки переносили лечение хорошо, побочных эффектов или аллергических реакций отмечено не было.

Таким образом, результаты исследования демонстрируют высокую эффективность предложенного комплексного метода лечения с использованием противовирусных (панавир) и антибактериальных препаратов в сочетании с интравагинальным НИЛИ. Наблюдение за пролеченными больными в течение года показало, что доля возникновения реактивации ЦМВИ после комплексной терапии составляет 15,4% (20 из 130 женщин).

Выводы

Результаты исследования показали высокую эффективность комплексного метода лечения больных с реактивацией ЦМВИ на фоне сопутствующих воспалительных заболеваний урогенитального тракта бактериальной природы, включающего применение антибиотиков (джозамицин или доксициклин), метронидазола, противовирусного препарата панавира в сочетании с использованием интравагинального низкоинтенсивного лазерного излучения.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Германенко И.Г., Кудин А.П.* Цитомегаловирусная инфекция: этиология, патогенез, клиника, диагностика, лечение: Пособие для врачей. Минск: Зималетто 2009; 36.
2. *Ершов Ф.И., Касьянова Н.В.* Цитомегаловирусная инфекция: Современные данные об эпидемиологии, клинике, диагностике и терапии). Consilium Medicum 2002; 4: 4: 24.
3. *Landini M.P., Varani S.* Humoral Immune Response to Proteins of Human Cytomegalovirus Latency-Associated Transcripts. Biol Blood and Marrow Transplantat 2000; 6: 100—108.
4. *Кархалис Л.Ю., Кучеров В.А., Стовбун С.В., Сафронов Д.Ю.* Оценка эффективности использования панавира в различных формах у пациенток репродуктивного возраста с цитомегаловирусной инфекцией. Рос вестн акуш-гин 2011; 11: 4: 90—93.
5. *Козлова В.И., Пухнер А.Ф.* Вирусные, хламидийные и микоплазменные заболевания гениталий. СПб: Ольга 2000; 36—40.
6. *Кубанова А.А., Кубанов А.А., Рахматулина М.Р.* Ведение больных инфекциями, передаваемыми половым путем, и урогенитальными инфекциями: Клинические рекомендации. М: Деловой Экспресс 2012; 112.
7. *Москвин С.В.* Эффективность лазерной терапии. М: НПЛЦ «Техника» 2003; 256.
8. *Прилепская В.Н., Сергиенко В.И.* Лечение цитомегаловирусной инфекции. Вопр гин акуш и перинатол 2006; 5: 3: 43—46.