

Рациональная терапия урогенитальной бактериально-вирусной инфекции: современные возможности

Н.И. ЧЕРНОВА¹, Ю.Н. ПЕРЛАМУТРОВ¹, К.Б. ОЛЬХОВСКАЯ¹, С.В. МОСКВИН²

¹Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова Минздрава РФ; ²ФГБОУ ДПО ИПК ФМБА РФ

Rational therapy for urogenital bacterial and viral infection: Current possibilities

N.I. CHERNOVA, YU.N. PERLAMUTROV, K.B. OLKHOVSKAYA, S.V. MOSKVIN

A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Ministry of Health of the Russian Federation; Institute of Advanced Training, Federal Biomedical Agency of the Russian Federation

Ключевые слова: цитомегаловирусная инфекция, урогенитальный тракт, низкоинтенсивное лазерное воздействие, Панавир, противовирусная активность.

Key words: cytomegalovirus infection, urogenital tract, low-intensity laser exposure, Panavir, antiviral activity.

По данным Всемирной организации здравоохранения, цитомегаловирус (CMV, ЦМВ) является одним из наиболее распространенных вирусов, поражающих 50—85% взрослых всех географических и социально-экономических групп мира. Хотя достоверных статистических данных о частоте инфицированности ЦМВ среди населения по России и Москве нет, в нашей стране распространенность цитомегалии увеличивается, особенно среди беременных, детей раннего возраста и пациентов из групп риска. Доказано, что микстинфицирование, особенно вирус-вирусные (вирус простого герпеса (ВПГ)—ЦМВ, ВПГ—ЦМВ—вирус папилломы человека) и полимикробные ассоциации являются кофакторами диспластических и неопластических процессов. Вирусные цервициты и вагиниты являются причиной частых обращений больных к врачам с жалобами на дискомфорт, обусловленный зудом, жжением, обильными выделениями [1—4]. Данные литературы [3, 5—8] свидетельствуют о том, что в наиболее тяжелой форме вирусные цервициты и вагиниты протекают у женщин, инфицированных другими возбудителями, ввиду еще большего повышения пролиферативной активности эпителия. Проблема терапии пациентов данной группы остается актуальной. Несмотря на достаточно большой арсенал методов, добиться влияния на течение заболеваний удастся не во всех случаях [9]. Реактивация инфекции происходит, как правило, при дисбалан-

се иммунокомпетентных клеток (снижении субпопуляций хелперов-индукторов и увеличении супрессоров-киллеров), снижении активности естественных киллеров и способности лейкоцитов к выработке интерферона. В ходе поиска наиболее эффективного лечения возникла необходимость в комбинированной терапии, т.е. в одновременном использовании противовирусных и иммуномодулирующих препаратов. Механизмом действия химических противовирусных препаратов (ганцикловир, фоскарнет, валганцикловир) является подавление синтеза ДНК вируса. Показанием для их применения являются активная инфекция, подтвержденная наличием вируса в культуре клеток, определение цитомегаловирусного антигена в крови, моче или методом молекулярной гибридизации ДНК цитомегаловируса. Специфические анти-ЦМВ-иммуноглобулины (цитотект, мегалотект) в отличие от противовирусных 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. Также весьма желательным свойством

препарата должна быть его поливалентность, поскольку применение противовирусных химиопрепаратов сопровождается появлением ингибитор-резистентных штаммов вирусов. Наряду с созданием новых химических средств идет интенсивный поиск среди соединений растительного происхождения. В данном аспекте определенный интерес представляет отечественный препарат *Панавир* — результат более чем десятилетних исследований ученых НИИ физико-химической медицины РАМН.

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. Куца 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 вирус-индуцированное цитопатическое действие (ЦПД) в культурах клеток, обладал способностью тормозить развитие ЦПД в клетках и повышал жизнеспособность клеток в присутствии вирусов. В экспериментах *in vitro* показано, что данный препарат обладает относительно низким цитотоксическим и антипролиферативным действием в отношении ряда клеточных культур (перевиваемые клетки линии Vero, диплоидные клетки фибробластов эмбрионов человека, клетки SW-13). В ходе токсикологических исследований выявлено, что ЛД₅₀ препарата *Панавир* в несколько тысяч раз выше оптимальной терапевтической дозы. Показано, что *Панавир* не обладает тератогенными, мутагенными свойствами и 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-го типа, ВПГ 2-го типа, 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, а также 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.

К традиционному перечню способов лечения воспалительных заболеваний урогенитального тракта (УГТ) относят противовирусную, антибактериальную, общеукрепляющую, иммуностимулирующую

и физиотерапию. Комплексное использование перечисленных методов позволяет получить выраженный клинический эффект, превосходящий эффект каждого из составляющих методов лечения по отдельности. Низкоинтенсивное лазерное излучение (НИЛИ) все шире применяется в самых разных областях медицины благодаря новым экспериментально-клиническим данным, свидетельствующим о высокой терапевтической эффективности, отсутствии осложнений и побочных эффектов [4]. Известно, что генерализация воздействия лазерного облучения на целостный организм происходит посредством воздействия на форменные элементы крови прямым и опосредованным путем. Облучение этих клеток лазером приводит к увеличению количества Т-лимфоцитов и усилению активности Т-супрессоров, подавлению или усилению (в зависимости от дозы) фагоцитарной функции и хемотаксиса нейтрофилов. На молекулярном уровне можно выделить биостимулирующее воздействие на мембраны иммунокомпетентных клеток, индукцию цитокинов, запускающих каскад иммунных и нейроэндокринных реакций. На системном уровне эффекты лазерного излучения выражаются также в позитивном влиянии на реологические свойства крови и микроциркуляцию. Известна высокая клиническая эффективность применения лазертерапии при хронических воспалительных заболеваниях придатков матки и органов малого таза.

Целью исследования явилось совершенствование терапии воспалительных заболеваний мочеполового тракта, сопровождающихся реактивацией цитомегаловирусной инфекции (ЦМВИ) на фоне сопутствующих инфекций, с использованием НИЛИ.

Материал и методы

Под наблюдением находились 67 женщин 18—29 лет (средний возраст $25,35 \pm 3,18$ года) с инфекциями УГТ, вызванными как патогенной, так и условно-патогенной флорой.

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

Исследование условно-патогенных и патогенных возбудителей инфекционных заболеваний УГТ у женщин проводили микроскопическим, бактериологическим и молекулярно-генетическим методами.

Результаты обрабатывали статистическими методами вариационного и корреляционного анализа с

помощью программ для статистической обработки Excel 7 и Statistica 17.0 с использованием метода χ^2 с поправкой Йетса на непрерывность для нахождения различий между качественными показателями (для вычисления прибегали к построению «сетки 2×2» и «3×2») и критерия Стьюдента для нахождения различий между количественными показателями. Различия считали достоверными при $p \leq 0,05$ и/или $p \leq 0,001$.

Антимикробная терапия определялась чувствительностью к антибиотикам микрофлоры, возможностью создания в очаге инфекции концентраций препаратов, подавляющих жизнедеятельность микроорганизмов, отсутствием или маловыраженным побочным действием на организм больного. Учитывая этиологию, патогенез, клинические проявления всем пациентам проводили терапию в соответствии с клиническими рекомендациями [6]: джозамицин по 500 мг 3 раза в сутки или доксициклина моногидрат по 100 мг/сут. В зависимости от топического диагноза курс составлял 10–20 сут. Препараты применяли в комбинации с метронидазолом (по 500 мг 2 раза в сутки 5–10 дней).

Всем больным был назначен *Панавир* по 0,004 мг внутривенно (3 инъекции через 48 ч в течение 1-й недели и 2 инъекции с интервалом 72 ч в течение 2-й недели). Лазерное воздействие проводили с помощью магнитно-лазерного комплекса «Матрикс-уролог» с использованием излучающей головки КЛОЗ через оптическую ректальную насадку П-3 (длина волны 0,63 мкм, мощность 5 Вт, частота 80 Гц, время 5 мин). Курс состоял из 10 сеансов, которые проводили через сутки.

Результаты

Результаты обследования больных до начала терапии свидетельствовали о высокой инфицированности урогенитального тракта разными патогенами. ЦМВИ наиболее часто сочеталась с хламидиозом, папилломавирусной инфекцией, генитальным герпесом, трихомониазом и кандидозом. При клиническом обследовании основные жалобы были представлены зудом, дискомфортом в области гениталий, наличием повышенного количества выделений из влагалища, а также дизурическими расстройства-

ми разной степени выраженности. Длительность перечисленных симптомов в среднем составляла от 3 мес до 2 лет. Проведенное лечение способствовало выраженной регрессии клинических проявлений инфекции УГТ. У всех пациентов после курса комбинированной терапии наблюдали нормализацию влагалищных выделений. Динамика результатов микроскопического исследования характеризовалась достоверным уменьшением количества пациентов с лейкоцитозом и активным выделением микроорганизмов. После лечения патогены не выявлялись, рост условно-патогенной флоры отмечался в единичных случаях, тогда как количество женщин с нормальными показателями роста лактобактерий увеличилось.

Поводом для постановки диагноза «реактивация ЦМВИ» служило обнаружение ЦМВ в соскобах при исследовании с помощью ПЦР и на культуре фибробластов легких эмбриона человека, в моче, слюне, влагалищных выделениях и отделяемом шейки матки. В результате лечения при исследовании влагалищных выделений и отделяемого из шейки матки на культуре рост ЦМВ определялся в 5 (7,46%) и 2 (2,98%) случаях соответственно. Результаты вирусологического исследования слюны, мочи и крови были отрицательными. Все пациентки переносили лечение хорошо, побочных эффектов или аллергических реакций отмечено не было.

Результаты исследования демонстрируют высокую эффективность предложенного комплексного метода лечения генитальной бактериально-вирусной инфекции с использованием противовирусных и антибактериальных препаратов в сочетании с низкоинтенсивным лазерным облучением. При наблюдении за пациентками в течение 1 мес показатели лабораторных исследований продолжали улучшаться, что объясняется пролонгированным воздействием лазерной терапии за счет плейотропного эффекта на иммунный ответ и состояние микробиоценоза. Результаты наблюдения за пролеченными больными в течение 1 года свидетельствуют о том, что доля возникновения реактивации ЦМВИ после комплексной терапии с применением системного введения препарата *Панавир* и НИЛИ составляет 10,45% случаев.

ЛИТЕРАТУРА

1. Landini M.P., Lazzarotto T., Xu J., Geballe A.P., Mocarski E.S. Humoral immune response to proteins of human cytomegalovirus latency — associated transcripts. *Biol Blood Marrow Transplant* 2000; 6: 2: 100–108.
2. Еришов Ф.И., Касьянова Н.В. Цитомегаловирусная инфекция (современные данные об эпидемиологии, клинике, диагностике и терапии). *Cons Med* 2002; 4: 4: 24.
3. 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-гинекол* 2011; 4: 90–93.
4. Москавин С.В. Эффективность лазерной терапии. М: НПЛЦ «Техника» 2003; 256.
5. Козлова В.И., Пухнер А.Ф. Вирусные, хламидийные и микоплазменные заболевания гениталий. СПб: «Ольга» 2000; 36–40.
6. Кубанова А.А. и др. Ведение больных инфекциями, передаваемыми половым путем, и урогенитальными инфекциями. Клинические рекомендации. М: Деловой Экспресс 2012; 112.
7. Прилепская В.Н., Сергиенко В.И. Лечение цитомегаловирусной инфекции. *Вопр гинекол, акуш и перинатол* 2006; 5: 3: 43–46.
8. Гомберг М.А., Сергиенко В.И. Новое в лечении вирусных инфекций, передающихся половым путем. *Медицинская кафедра* 2005; 6: 2–9.
9. Германенко И.Г., Кудин А.П. Цитомегаловирусная инфекция: этиология, патогенез, клиника, диагностика, лечение. Пособие для врачей. Минск: «Зималетто» 2009; 36.