

Цитомегаловирусная инфекция у сексуально активных пациентов репродуктивного возраста. Современные подходы к лечению

Н.И. ЧЕРНОВА¹, Ю.Н. ПЕРЛАМУТРОВ¹, С.В. МОСКВИН²

¹Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова Минздрава РФ, Москва, 127473, Российская Федерация; ²Государственный научный центр лазерной медицины федерального медико-биологического агентства Минздрава РФ, Москва, 121165, Российская Федерация

Cytomegalovirus infection in sexually active patients of reproductive age. Modern approaches to treatment

N.I. CHERNOVA, YU.N. PERLAMUTROV, S.V. MOSKVIN

A.I. Evdokimov Moscow State Medical Stomatological University, Moscow, 127473, Russian Federation; State Research Center of Laser Medicine, Moscow, 121165, Russian Federation

Актуальность проблемы обусловлена увеличением количества пациентов с воспалительными заболеваниями органов мочеполового тракта в сочетании с цитомегаловирусной инфекцией (ЦМВИ). При этом, несмотря на достаточно большой арсенал методов лечения, взять под контроль течение заболеваний удается далеко не всегда. **Цель исследования** — совершенствование терапии воспалительных заболеваний мочеполового тракта, сопровождающихся реактивацией ЦМВИ на фоне сопутствующих инфекций, с использованием препарата *Панавир* и низкоинтенсивного лазерного излучения. **Материал и методы.** Под наблюдением находились 136 мужчин с ЦМВИ. Лазерное воздействие производилось при помощи магнито-лазерного комплекса «Матрикс-уролог» с использованием излучающей головки КЛОЗ через оптическую ректальную насадку П-3 (параметры: длина волны 0,63 мкм, мощность 5 Вт, частота 80 Гц, время 5 мин). Курс состоял из 10 сеансов через день в сочетании с приемом препарата *Панавир* и антибактериальной терапией. **Результаты исследования.** Комплексная терапия с применением магнито-лазерного комплекса «Матрикс-уролог» и *Панавира* у пациентов с реактивированной формой ЦМВИ в органах малого таза показала эффективность в 86,89% случаев.

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

Relevance of the problem is related to the increased number of patients with inflammatory diseases of the urinary tract in combination with cytomegalovirus (CMV) infection. Meanwhile, despite the rather large range of treatment methods, it is not always possible to take control over the disease. **Objective.** To improve therapy of urogenital tract inflammatory diseases accompanied by the reactivation of CMV infection associated with co-infections using Panavir drug and antibacterial therapy. **Material and methods.** The study involved 136 males with CMV infection. Laser treatment was performed using the Matrix urologist magneto-laser complex with a KLO3 radiating head through a P-3 rectal optical nozzle (parameters: wavelength of 0.63 μm, power 5 W, frequency 80 Hz, time 5 min). The course included 10 sessions every other day concomitantly with administration of Panavir and antibiotic therapy. **Results.** Combined therapy using the Matrix urologist magneto-laser complex and Panavir in patients with reactivated CMV infection in the pelvic organs was successful in 86.89% of cases.

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

В течение последних лет отмечается значительный рост цитомегаловирусной инфекции (ЦМВИ) уrogenитального тракта, прежде всего в группе больных с воспалительными заболеваниями, обусловленными патогенными и условно-патогенными возбудителями [1].

При обследовании репродуктивных секретов мужчин молодого возраста с хроническими воспалительными заболеваниями половых органов более чем в 50% случаев выделялись герпесвирусы, при этом у 26,3% больных имелось сочетание вирусов [2,

4, 5]. Бессимптомное (субклиническое) течение герпесвирусной инфекции представляет угрозу инфицирования полового партнера, инфицирования половых клеток в процессе репликации вируса простого герпеса (ВПГ), нарушения сперматогенеза. Не исключено также встраивание вирусной ДНК в генетический аппарат гамет [2, 3, 5].

Проблема лечения данной группы больных остается актуальной. Несмотря на достаточно большой арсенал методов, добиться влияния на течение

заболеваний удастся далеко не во всех случаях [5—7].

Наибольшую эффективность терапии инфекционных заболеваний следует ожидать от препаратов, сочетающих этиотропную и иммуномодулирующую активность. Также весьма желательна поливалентность препарата, поскольку применение антивирусных химиопрепаратов сопровождается появлением ингибитор-резистентных штаммов вирусов. В данном аспекте определенный интерес представляет отечественный препарат *Панавир* — результат более чем десятилетних исследований ученых Научно-исследовательского института физико-химической медицины РАМН.

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 и 2-го типов, цитомегаловирус — ЦМВ, вирусы гепатита С, гриппа А, В, аденовирусы), что свидетельствует о поливалентном характере противовирусной активности препарата. Характерными особенностями механизма противовирусной активности *Панавира* являются его влияние на ингибирование синтеза вирусных белков и доказанное повышение жизнеспособности в культуре клеток, 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 [8—10, 13, 14].

К традиционным способам 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 по отдельности. Низкоинтенсивное лазерное излучение (НИЛИ) все шире применяется в самых разных областях медицины благодаря его высокой терапевтической эффективности, отсутствию осложнений и побочных эффектов, что подтверждено новыми экспериментально-клиническими данными [11]. Известно, что генерализация воздействия лазерного облучения на целостный организм происходит посредством воздействия на форменные элементы крови прямым и опосредованным путями. Облучение этих клеток лазером приводит к увеличению количества Т-лимфоцитов и усилению активности Т-супрессоров, к подавлению или усилению (в зависимости от дозы) фагоцитарной функции и хемотаксиса нейтрофилов. Известна высокая клиническая эффективность применения лазертерапии при хронических воспалительных заболеваниях придатков матки и органов малого таза [11].

Целью настоящего исследования явилось совершенствование терапии воспалительных заболеваний органов мочеполового тракта (ВЗОМТ), сопровождающихся реактивацией ЦМВИ на фоне сопутствующих инфекций, с использованием низкоинтенсивного лазерного излучения.

Материал и методы

Под наблюдением находились 136 мужчин с ЦМВИ в возрасте от 18 до 29 лет. Больные были разделены на две группы: в 1-ю вошли 122 человека с инфекциями, передаваемыми половым путем (ИППП), во 2-ю — 14 лиц без ИППП.

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

Выявление условно-патогенных и патогенных возбудителей инфекционных заболеваний УГТ проводили при помощи гено-диагностического исследования ПЦР.

Всем пациентам проведено микроскопическое и бактериологическое исследование клинического материала из уретры.

На протяжении исследования проведено 4 визита, включающих один осмотр во время лечения, далее через 30, 60 и 90 дней после окончания терапии с лабораторным контролем на 30-й и 90-й день.

Полученные результаты были обработаны статистическими методами вариационного и корреляционного анализа с помощью пакета прикладных программ для статистической обработки Excel 7 и Statistica 17.0. Для нахождения различий между качественными показателями использован метод χ^2 с поправкой Йетса на непрерывность, для вычисления которого прибегали к построению «сетки 2×2» и «3×2»; для нахождения различий между количественными показателями использован критерий Стьюдента. Различия считались достоверными при значениях $p < 0,05$ и/или $p < 0,001$.

Выбор препаратов для антимикробной терапии определялся чувствительностью микрофлоры к антибиотикам, возможностью создания в очаге инфекции концентрации лекарственного вещества, подавляющего жизнедеятельность микроорганизмов, отсутствием или маловыраженным побочным действием на организм больного. Учитывая этиологию, патогенез, клиническую симптоматику всем пациентам проводилась терапия в соответствии с клиническими рекомендациями [12]: Джозамицин —

по 500 мг 3 раза в сутки или доксициклина моногидрат — по 100 мг в сутки. В зависимости от топического диагноза длительность курса составляла 10—20 сут. Препараты применялись в комбинации с метронидазолом по 500 мг 2 раза в сутки в течение 5—10 дней.

Всем больным был назначен *Панавир* по 0,004 мг внутривенно по схеме: три инъекции через 48 ч в течение 1-й недели терапии, затем две инъекции с интервалом 72 ч в течение 2-й недели. Лазерное воздействие производили при помощи магнито-лазерного комплекса «Матрикс-уролог» с использованием излучающей головки КЛОЗ через оптическую ректальную насадку П-3, (параметры: длина волны 0,63 мкм, мощность 5 Вт, частота 80 Гц, время 5 мин). Курс состоял из 10 сеансов, проводимых через день.

Результаты

При клиническом обследовании пациенты предъявляли основные жалобы на дискомфорт в уретре и промежности, наличие выделений, дизурические расстройства разной степени выраженности. Длительность перечисленных симптомов составляла в среднем от 3 мес до 2 лет. В результате проведенной терапии было отмечено, что применение комплексной терапии способствовало купированию дискомфорта в области гениталий у большинства пациентов обеих групп.

При исследовании отделяемого УГТ до лечения у всех больных 1-й группы обнаружена обильная грамвариабельная коккобацилярная флора, с лейкоцитарной реакцией 5—20 в поле зрения в микроскопическом анализе и рост условно-патогенной флоры — при бактериологическом исследовании. Через 30 и 90 дней после лечения нормализация лейкоцитоза и микрофлоры отмечалась у 14 пациентов.

У пациентов 2-й группы в отделяемом уретры отмечался лейкоцитоз от 10 до 100 в поле зрения. При культуральном исследовании рост *Trichomonas vaginalis* регистрировался у 50% обследованных,

условно-патогенной флоры — у 100%. Через 30 и 90 дней после проведенного лечения нормализация лейкоцитоза отмечалась у 114 пациентов. При бактериологическом обследовании более высокие количественные показатели для таких возбудителей, как *Streptococcus faecalis*, *Staphylococcus epidermidis*, *Candida albicans* были отмечены у 8 больных.

До начала лечения у пациентов 2-й группы при помощи ПЦР выявлены *Chlamydia trachomatis* в 50% случаев, *Mycoplasma genitalium* — у 33,61%, а также вирус папилломы человека (ВПЧ), ВПГ (табл. 1).

В большинстве случаев была диагностирована микст-инфекция, включающая 3—4 ассоцианта. Через 30 и 90 дней после проведенной терапии результаты были отрицательными у 122 (100%) больных.

При включении в исследование у всех 136 (100%) мужчин были положительными анти-CMV IgG и отрицательными — IgM. При обследовании крови, мочи, слюны, эякулята, соскобов из уретры с помощью молекулярно-генетического и вирусологического методов у пациентов с ИППП, наиболее часто ЦМВ определялся в эякуляте (78,69%) и в соскобах из уретры (60,66%), тогда как у мужчин без патогенной флоры — в моче (14,29%) (табл. 2).

После лечения на фоне нормализации показателей молекулярно-диагностического и бактериологического исследований ЦМВ не определялся при вирусологическом исследовании слюны, мочи и крови у всех мужчин.

При обследовании эякулята результаты были положительными у 16 (13,11%) мужчин в группе с ИППП.

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

Заключение

Результаты исследования демонстрируют высокую эффективность предложенного комплексного метода лечения генитальной бактериально-вирус-

Таблица 1. Результаты исследования ПЦР, абс. (%)

Возбудитель	Группа			
	1-я (n=122)		2-я (n=14)	
	U	R	U	R
Отрицательный результат	—	106 (86,89)	14 (100)	14 (100)
<i>Chlamydia trachomatis</i>	61 (50,00)	—	—	—
<i>Trichomonas vaginalis</i>	49 (40,16)	—	—	—
<i>Mycoplasma genitalium</i>	41 (33,61)	—	—	—
<i>Mycoplasma hominis</i>	43 (35,25)	—	—	—
<i>Ureaplasma</i> spp.	45 (36,89)	—	—	—
ВПГ-1, ВПГ-2	13 (10,66)	11 (9,02)	—	—
ВПЧ	15 (12,30)	14 (11,48)	—	—
<i>Gardnerella vaginalis</i>	38 (31,15)	—	—	—

Таблица 2. Выявление маркеров CMV, абс. (%)

Маркеры CMV	Группа	
	1-я (n=122)	2-я (n=14)
ДНК CMV из урогенитального тракта	74 (60,66)	1 (7,19)
Ag CMV в культуре фибробластов эмбрионов человека при исследовании крови	0	0
Ag CMV в культуре фибробластов эмбрионов человека при исследовании мочи	47 (38,52)	2 (14,29)
Ag CMV в культуре фибробластов эмбрионов человека при исследовании слюны	16 (13,11)	1 (7,19)
Ag CMV в культуре фибробластов эмбрионов человека при исследовании отделяемого из уретры	74 (60,66)	1 (7,19)
Ag CMV в культуре фибробластов эмбрионов человека при исследовании эякулята	96 (78,69)	4 (28,57)
Анти-CMV IgG в крови	122 (100)	14 (100)
Анти-CMV IgM в крови	0	0

ной инфекции с использованием противовирусных и антибактериальных препаратов в сочетании с НИЛИ, что свидетельствует о целесообразности применения разработанного метода лечения у данной категории больных.

Как показало наблюдение за пролеченными больными в течение 3 мес, доля возникновения реактивации ЦМВИ после комплексной терапии с применением системного введения препарата *Панавир* и НИЛИ составляет 16 (13,11%) случаев.

ЛИТЕРАТУРА

1. Landini M.P. et al. Humoral Immune Response to Proteins of Human Cytomegalovirus Latency — Associated Transcripts. *Biol Blood Marrow Transplant* 2000; 6: 100—108.
2. Wald A., Matson P., Ryncarz A., Corey L. Detection of herpes simplex virus DNA in semen of men with genital HSV-2 infection. *Sex Transm Dis* 1999; 26: 1—3.
3. Pallier C., Tebourbi L., Chopineau-Proust S. et al. Herpesvirus, cytomegalovirus, human sperm and assisted fertilization. *Hum Reprod* 2002; 17: 5: 1281—1287.
4. Брагина Е.Е., Абдумаликов Р.А., Курило Л.Ф. и др. Выявление сперматозоидов, инфицированных вирусом простого герпеса. *Вестн дерматол и венерол* 2000; 5: 18—22.
5. Бочарова Е.Н., Брагина Е.Н., Гусак Ю.К. и др. Спонтанное прерывание беременности, неудачи при использовании репродуктивных технологий и герпетическое инфицирование сперматозоидов. *Андрол и генитал хир* 2006; 1: 59—65.
6. Марченко Л.А., Лушкова И.П. Генитальный герпес: новые грани проблемы. *Пробл репрод* 2006; 1: 15—18.
7. Германенко И.Г., Кудин А.П. Цитомегаловирусная инфекция: этиология, патогенез, клиника, диагностика, лечение. Пособие для врачей. Минск: Зималетто 2009; 36.
8. Еришов Ф.И., Касьянова Н.В. Цитомегаловирусная инфекция (современные об эпидемиологии, клинике, диагностике и терапии). *Consilium medicum* 2002; 4: 24.
9. Козлова В.И., Пухнер А.Ф. Вирусные, хламидийные и микоплазменные заболевания гениталий. СПб 2000.
10. 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. *Российский вестник акушера-гинеколога* 2011; 4: 90—93.
11. Москвин С.В. Эффективность лазерной терапии. М 2003.
12. Кубанова А.А. и др. Ведение больных инфекциями, передаваемыми половым путем, и урогенитальными инфекциями. Клинические рекомендации М 2012.
13. Прилепская В.Н., Сергиенко В.И. Лечение цитомегаловирусной инфекции. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии* 2006; 5: 3: 43—46.
14. Гомберг М.А., Сергиенко В.И. Новое в лечении вирусных инфекций, передающихся половым путем. *Медицинская кафедра* 2005; 6: 2—9.