

doi: 10.17116/klinderma2016153?-?

Совершенствование терапии цитомегаловирусной инфекции у мужчин

Н.И. ЧЕРНОВА¹, Ю.Н. ПЕРЛАМУТРОВ¹, д.ф.-м.н. С.В. СТОВБУН²¹ФГБУ «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Россия, 127473, ²ФГБУН «Институт химической физики им. Н.Н. Семенова» РАН, Москва, Россия, 119991

Увеличилось количество сексуально активных мужчин с хроническими воспалительными заболеваниями органов малого таза (ВЗОМТ), при обследовании которых в соскобах из уретры выявлялись ДНК цитомегаловируса (ЦМВ).

Цель исследования — совершенствование подходов к диагностике и терапии цитомегаловирусной инфекции урогенитального тракта.

Материал и методы. Под наблюдением находились 56 пациентов с ВЗОМТ, обусловленными патогенной, условно-патогенной микрофлорой и ЦМВ. Назначали 0,004% раствор *Панавира* по 5 мл внутривенно, антибактериальные препараты.

Результаты. Комплексная терапия с применением антибактериальных препаратов и 0,004% раствор *Панавира* по 5 мл внутривенно у пациентов с инфекцией ЦМВ в урогенитальном тракте показала эффективность в 84,61% случаев.

Ключевые слова: цитомегаловирусная инфекция, урогенитальный тракт, *Панавир*, противовирусная активность.

Improving the treatment of cytomegalovirus infection in males

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

A.I. Evdokimov Moscow State Medical Stomatological University, Moscow, Russia, 127473; N.N. Semenov Institute of Chemical Physics, Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia, 119991

There is increased number of sexually active males with chronic pelvic inflammatory diseases (PIDs), who have cytomegalovirus (CMV) DNA detected in their urethral swab specimens during examination.

Objective. This study is aimed at improving the approaches to diagnosis and treatment of cytomegalovirus infection of the urogenital tract.

Material and methods. The study involved 56 patients with PIDs caused by pathogenic and opportunistic microflora and CMV. The patients were administered with intravenous 0.004% *Panavir* solution at a dose of 5 ml and antibiotics.

Results. Combination therapy using antibacterial agents and intravenous 0.004% *Panavir* solution at a dose of 5 ml in patients with CMV infection in the urogenital tract was effective in 84.61% of cases.

Keywords: cytomegalovirus infection, urogenital tract, *Panavir*, antiviral activity.

Cytomegalovirus hominis (HCMV, цитомегаловирус человека) — патогенный ДНК-содержащий вирус (ЦМВ) семейства *Herpesviridae*, подсемейства *Betaherpesviridae*. Согласно классификации, предложенной Международным комитетом по таксономии вирусов (1995), вирус цитомегалии относится к группе Human Herpesvirus-5 (HHV-5), характеризующейся длительным репродуктивным циклом, латентным течением в секреторных железах, лимфотенетических клетках, почках. В настоящее время в международных каталогах зарегистрировано четыре штамма ЦМВ: АД₁₆₉, Davis, Towne, Kerr. Этиологическое значение для человека имеют все четыре штамма. Большинство населения (70—95%) в течение

жизни инфицируются ЦМВ. Убиквитарность связана с многообразием путей передачи: выделяют воздушно-капельный, фекально-оральный, половой пути инфицирования. Кроме того, инфекция может передаваться вертикально. Врожденная инфекция ЦМВ (ЦМВИ) встречается у 1% новорожденных. Вирус обнаруживается практически во всех биологических жидкостях: в слюне, моче, отделяемом из шейки матки, уретры, влагалища, прямой кишки, сперме, секрете предстательной железы, крови, ликворе (при поражении центральной нервной системы), в грудном молоке.

Выделяют два периода жизни человека, наиболее уязвимых для инфицирования, — детский возраст до 5—6 лет, когда передача инфекции происходит от матери к ребенку или от детей, выделяющих вирус. Вторым критическим периодом является возраст 16—30 лет: в данной группе лиц передача вируса осуществляется от лиц с латентным или субклиническим течением инфекции, главным образом половым путем как при гомо-, так и гетеросексуальных контактах.

Механизм развития заболевания зависит от состояния иммунитета, путей заражения. Различают ЦМВИ приобретенную (первичную и вторичную) и врожденную. Входными воротами для первичной инфекции являются слизистые оболочки полости рта, желудочно-кишечного тракта, половых органов. Распространение вируса осуществляется гематогенно, в клеточных элементах (моноцит/макрофаг, лимфоцит). Для ЦМВ характерны полиорганный тропизм, мишенями являются лимфоидные образования, лейкоциты периферической крови, нервная система, сердце, печень, легкие, почки, надпочечники, центральная нервная система (ЦНС). Репродукция вируса происходит в клетках системы мононуклеарных фагоцитов. Для ЦМВИ выделяют следующие варианты течения: продуктивное, персистенция, латенция с периодической реактивацией. Инфекция может быть локализованной в одном органе или иметь генерализованное течение, без развития органных поражений или стать причиной тяжелой клинически выраженной патологии. Необычайно широкий спектр клинических проявлений при ЦМВИ тесно связан с многообразием взаимоотношений между вирусом и макроорганизмом. ЦМВ не является фактором, обеспечивающим развитие инфекционного и эпидемического процессов. Непременным условием для появления клинически выраженной ЦМВИ у взрослых пациентов является наличие нарушений в клеточном звене иммунитета, т.е. носит характер второго заболевания, маркера неблагополучия в той или иной системе органов и не являющегося основной причиной патологии.

Среди условий, способствующих реактивации ЦМВИ, выделяют: *стрессы* (психотравмы, длительные интеллектуальные и физические перегрузки, хронический дефицит сна); *инфекции*, имеющие повреждающее действие на иммунную систему; *нарушения метаболизма* вследствие заболевания органов эндокринной системы (гипотиреоз, тиреотоксикоз, недостаточность половых гормонов, сахарный диабет) или дефицита белков, микроэлементов, витаминов; *истощение антиоксидантной системы* в результате хронической инфекции, радиационных поражений, заболеваний внутренних органов, токсического действия продуктов свободнорадикального окисления; *интоксикации различного генеза*. К ятро-

генным факторам относят длительный прием иммуносупрессантов, включая глюкокортикоиды и цитостатики.

По данным Е.А. Григорьевой и соавт. (2003), к ухудшению состояния больных ЦМВИ приводили интеркуррентные заболевания, хронические воспалительные заболевания гениталий. Вторичный иммунодефицит, проявляющийся резким угнетением фагоцитарной активности нейтрофилов крови, функциональной активности Т-лимфоцитов и недостаточностью иммунного ответа, способствует реактивации ЦМВ, способного в свою очередь вызывать депрессию практически всех звеньев иммунитета: угнетение клеток-киллеров, дисфункцию макрофагов, дефицит продукции интерлейкинов. Отмечено, что при ассоциации с другими возбудителями ЦМВ может приобретать цитопатические свойства, поддерживать воспалительную реакцию, снижать эффективность специфической терапии (Дерябин П.Г., 2003; Чернова Н.И., 2013). Полное выздоровление происходит лишь в том случае, если из организма удален возбудитель и выключены иммунопатологические механизмы, а временный дефект иммунологической реактивности ликвидирован. Следовательно, диагностика ЦМВИ заключается не только в детекции ЦМВ в организме пациента, но и в определении факторов, способствующих повышению вирусной активности, которая обуславливает патологические изменения в органах.

Решение этих задач зависит от мастерства врачей, чья недостаточная компетентность может приводить к диагностическим ошибкам, следовательно, к неправильному лечению. При назначении терапии следует учитывать, что наибольшую эффективность следует ожидать от препаратов, сочетающих этиотропный и иммуномодулирующий эффекты. Наряду с созданием новых химических средств идет интенсивный поиск среди соединений растительного происхождения. В данном аспекте определенный интерес представляет отечественный препарат *Панавир* — очищенный экстракт побегов растения *Solanum tuberosum*, биологически активный полисахарид, основное действующее вещество которого — гексозный гликозид, полученный методом ферментативного гидролиза с последующей газофазной хроматографией, состоящий из глюкозы, рамнозы, арабинозы, маннозы, ксилозы, галактозы, уроновых кислот, 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. Куш в лаборатории клеточной инженерии ГН НИИ вирусологии им. Д.И. Ивановского была показана высокая противовирусная активность *Панавира* в отно-

шении ЦМВ. Препарат в определенном диапазоне доз полностью предотвращал вирус-индуцированное 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 обладает относительно низким цитотоксическим и антипролиферативным действием 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 ЛД50 в несколько тысяч раз выше оптимальной терапевтической дозы, а также было 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, например, вирусами простого герпеса (ВПГ) 1-го и 2-го типов, ЦМВ, вирусом гепатита С, гриппа А, В, аденовирусами, 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 интерферонов α и γ . Противовирусное действие *Панавира* включает несколько механизмов:

- 1) препятствие адгезии вируса на поверхности клетки;
- 2) блокада пенетрации вируса в клетку;
- 3) нарушение синтеза капсидных белков и заключительной сборки вируса.

В ходе исследований, проведенных в ЦНИКВИ Минздрава России, на кафедре кожных и венерических болезней МГМСУ, Уральском НИИ дерматовенерологии, МОНИКИ, Научном центре акушерства и гинекологии, показана высокая эффективность *Панавира* в терапии пациенток с генитальной герпетической, папилломавирусной, цитомегаловирусной инфекциями.

При ЦМВИ *Панавир* назначают в форме 0,004% раствора по 5 мл внутривенно по схеме: три инъекции через 48 ч в течение 1-й недели и две инъекции с интервалом 72 ч в течение 2-й недели (всего пять инъекций на курс).

Цель исследования — совершенствование терапии ЦМВИ у мужчин.

Материал и методы

Под наблюдением находились 56 мужчин в возрасте от 20 до 35 лет с ЦМВИ урогенитального тракта (УГТ).

Лабораторная диагностика

1. Микроскопическое исследование с целью определения эпителия, лейкоцитарной реакции, морфотипа биоты, внутриклеточных граммотрицательных диплококков (*Neisseria gonorrhoeae*), *Trichomonas vaginalis*.

2. Культуральное исследование с целью выявления роста *N. gonorrhoeae*, *T. vaginalis*, *Ureaplasma urealyticum*, *Mycoplasma hominis*, условно-патогенной микрофлоры.

3. Молекулярно-генетическое исследование с целью детекции ДНК *Chlamydia trachomatis*, *N. gonorrhoeae*, *T. vaginalis*, *Mycoplasma genitalium*, *Ureaplasma* spp., *Gardnerella vaginalis*, *M. hominis*, вируса папилломы человека (ВПЧ) и ВПГ (качественное и количественное).

4. Для детекции ЦМВИ использовали иммуноферментный анализ (ИФА) с выявлением в сыворотке крови специфических анти-ЦМВ классов *IgM* (качественный анализ) и *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 определяли посредством полимеразной цепной реакции (ПЦР). Всем пациентам проведено микроскопическое и бактериологическое исследование клинического материала из уретры.

На протяжении исследования проводилось четыре визита, включающих однократный осмотр во время лечения, далее через 30, 60 и 90 дней после лечения с лабораторным контролем на 30-й и 90-й день лечения.

Полученные результаты были обработаны статистическими методами вариационного и корреляционного анализа на IBM/PC Pentium 4 с использованием пакета прикладных 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 которого прибегали к построению «сетки 2×2» и «3×2» и с использованием *t*-критерия Стьюдента, для нахождения различий между количественными показателями. Различия считались достоверными при значениях $p \leq 0,05$ и/или $p \leq 0,001$.

Больные были разделены на две группы: в 1-ю вошли 14 мужчин без ИППП, во 2-ю — 42 человека с инфекционными заболеваниями УГТ. Антимикробная терапия определялась чувствительностью микрофлоры к антибиотикам, возможностью создания в очаге инфекции концентрации препаратов,

подавляющих жизнедеятельность микроорганизмов, отсутствием или маловыраженным побочным действием на организм больного. Учитывая этиологию, патогенез, клиническую симптоматику, терапия проводилась 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 5–10 дней.

Всем больным с ИППП был назначен 0,004% раствор *Панавира* по 5 мл внутривенно — три инъекции через 48 ч в течение 1-й недели и две инъекции с интервалом 72 ч в течение 2-й недели.

Оценка эффективности терапии основывалась на данных динамики субъективных и объективных симптомов и результатов лабораторной диагностики.

На протяжении исследования проводилось четыре визита, включающих два осмотра до лечения, далее через 30 (с лабораторным контролем) и 90 дней после проведенной терапии.

Результаты

Средний возраст пациентов составил $29,15 \pm 4,18$ года. Количество холостых и состоящих в браке оказалось одинаковым (по 50%). При анализе данных сексуального анамнеза мужчин, обратившихся за медицинской помощью, было констатировано, что 100% пациентов имели незащищенные орогенитальные контакты с новым партнером, при этом женатые мужчины имели связи вне брака, 12 человек отмечали случайные половые контакты.

Основные жалобы были представлены дискомфортом в уретре и промежности, наличием выделений, а также дизурическими расстройствами разной степени выраженности. Длительность перечисленных симптомов отмечалась в среднем от 3 мес до 2 лет. В результате проведенной терапии было установлено, что применение комплексной терапии способствовало купированию дискомфорта в обла-

сти гениталий у большинства пациентов обеих групп.

При исследованиях отделяемого урогенитального тракта до лечения у всех больных 1-й группы зарегистрирована обильная грамвариабельная кокко-бациллярная флора, с лейкоцитарной реакцией 5–20 в поле зрения в микроскопическом и рост условно-патогенной микрофлоры в бактериологическом анализе. 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 80 в поле зрения. При культуральном исследовании рост *T. vaginalis* регистрировался у 22 обследованных, условно-патогенной микрофлоры — у 100%. Через 30 и 90 дней после лечения нормализация лейкоцитоза отмечалась у 34 пациентов. При бактериологическом обследовании более высокие количественные показатели для таких возбудителей, как *Streptococcus faecalis*, *Staphylococcus epidermidis*, *Candida albicans*, отмечены у 8 больных.

До лечения при помощи ПЦР выявлены *C. trachomatis* у 12 больных, а также ВПЧ, ВПГ у 33 пациентов 2-й группы (табл. 1).

В большинстве случаев была диагностирована микстинфекция, включающая 3–4 ассоцианта. Через 30 и 90 дней после проведенной терапии результаты были отрицательными у 42 (100%) больных.

При включении в исследование у всех мужчин ($n=56$, или 100%) были положительными анти-ЦМВ *IgG* и отрицательными *IgM*. При обследовании крови, мочи, слюны, эякулята, соскобов из уретры с помощью молекулярно-генетического и вирусологического методов ЦМВ наиболее часто (78,69%) определялся в эякуляте и соскобах из уретры (60,66%) у пациентов с ИППП, тогда как у мужчин без патогенной микрофлоры в соскобах из уретры и в моче (14,29%) (табл. 2).

После лечения субъективные и объективные симптомы у пациентов отсутствовали, патогенные возбудители были элиминированы, зарегистрирована нормализация микробиоценоза УГТ. При ви-

Таблица 1. Результаты исследования ПЦР

Анализируемые признаки	Группа без ИППП ($n=14$), абс./%		Группа с ИППП ($n=42$), абс./%	
	U	R	U	R
Отрицательный результат	14/100	14/100	—	31
<i>C. trachomatis</i>	—	—	12	—
<i>T. vaginalis</i>	—	—	23	—
<i>M. genitalium</i>	—	—	14	—
<i>M. hominis</i>	—	—	39	—
<i>Ureaplasma</i> spp.	—	—	32	—
ВПГ-1,-2	—	—	32	5
ВПЧ	—	—	33	5
<i>G. vaginalis</i>	—	—	35	—

Таблица 2. Выявление маркеров CMV

Маркер CMV	Группа без ИППП (n=14), абс. (%)	Группа с ИППП (n=42), абс. (%)
ДНК ЦМВ из УГТ	14 (100)	42 (100)
Ag ЦМВ в культуре фибробластов эмбрионов человека при исследовании крови	0	0
Ag ЦМВ в культуре фибробластов эмбрионов человека при исследовании мочи	2 (14,29)	19
Ag ЦМВ в культуре фибробластов эмбрионов человека при исследовании слюны	1 (7,19)	14
Ag ЦМВ в культуре фибробластов эмбрионов человека при исследовании отделяемого из уретры	14 (100)	42 (100)
Ag ЦМВ в культуре фибробластов эмбрионов человека при исследовании эякулята	4 (28,57)	38
Анти-ЦМВ IgG в крови	14 (100)	42 (100)
Анти-ЦМВ IgM в крови	0	0

русологическом исследовании ЦМВ не определялся в соскобах из уретры и моче у всех мужчин, в эякуляте результаты были положительными у 4 больных в группе с ИППП и 4 больных в группе без 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-

ной инфекции с использованием противовирусного препарата *Панавир* в форме 0,004% раствора по 5 мл внутривенно и антибактериальных препаратов.

Как показывает наблюдение за пролеченными больными в течение 90 дней, возникновение реактивации ЦМВИ после комплексной терапии с применением системного введения препарата *Панавир* в форме 0,004% раствора по 5 мл внутривенно произошло у 4 (9,52%) больных ИППП и у 4 (28,57%) — без ИППП.

Конфликт интересов отсутствует.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Германенко И.Г., Кудин А.П. *Цитомегаловирусная инфекция: этиология, патогенез, клиника, диагностика, лечение. Пособие для врачей.* Минск: Зиналетто. 2009.
- Chandler SH, Alexander ER, Holmes KK. *J Infect Dis.* 1985;152:249-256.
- Ершов Ф.И., Касьянова Н.В. Цитомегаловирусная инфекция (современные данные об эпидемиологии, клинике, диагностике и терапии). *Сон мед.* 2002;04:4:24.
- Hammitt DG, Aschenbrenner DW, Williamson RA. *Fertil Steril.* 1988;49:554-557.
- Чернова Н.И., Перламутров Ю.Н. Терапия реактивированной формы цитомегаловирусной инфекции урогенитального тракта у женщин. *Доктор.ру Гинекология.* 2013;7(85):52-57.