

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ МОСКОВСКОЙ ОБЛАСТИ



ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ  
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ МОСКОВСКОЙ ОБЛАСТИ  
«МОСКОВСКИЙ ОБЛАСТНОЙ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ  
КЛИНИЧЕСКИЙ ИНСТИТУТ им. М.Ф. ВЛАДИМИРСКОГО»

МОСКОВСКОЕ ОБЛАСТНОЕ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКОЕ  
ОБЩЕСТВО ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГОВ

Научно-практическая конференция дерматовенерологов  
Центрального федерального округа РФ

**АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ  
ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГИИ И  
ДЕРМАТООНКОЛОГИИ**

**23 - 24 мая 2013 г.**

**Сборник статей**

Москва  
2013



## ВНУТРИВЕННОЕ ЛАЗЕРНОЕ ОБЛУЧЕНИЕ КРОВИ В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ ПАЦИЕНТОК С РЕАКТИВИРОВАННОЙ ФОРМОЙ УРОГЕНИТАЛЬНОЙ ЦИТОМЕГАЛОВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

*Чернова Н.И., Перламутров Ю.Н., Ольховская К.Б., Москвин С.В.  
ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И. ЕВДОКИМОВА МЗ РФ, г. Москва  
ФГБОУ ДПО ИПК ФМБА РФ, г. Москва*

Значительный рост интереса к цитомегаловирусной инфекции (ЦМВИ) наблюдается в последние годы в связи с частым обнаружением CMV при скрининге у сексуально активных лиц в ассоциации возбудителей на фоне воспалительных заболеваний органов малого таза (ВЗОМТ). Хотя достоверных статистических данных о частоте инфицированности ЦМВ среди населения России и Москвы нет, в нашей стране цитомегалия имеет возрастающее значение, особенно среди беременных, детей раннего возраста и пациентов из групп риска. Доказано, что микст-инфицирование, особенно вирус-вирусные (ВПГ – ЦМВ, ВПГ – ЦМВ – ВПЧ) и полимикробные ассоциации являются ко-факторами диспластических и неопластических процессов.

Терапия ЦМВИ не является радикальной, а порой не совсем адекватна, что обусловлено отсутствием препаратов, способных элиминировать вирус из организма. Реактивация инфекции происходит, как правило, при дисбалансе иммунокомпетентных клеток (снижение субпопуляций хелперов-индукторов и увеличение супрессоров-киллеров), снижение активности естественных киллеров, снижение 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 является 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 проводились в основном в НИИ вирусологии им. Д.И. Ивановского и в НИИ физико-химической медицины РАМН. Так, под руководством проф. А.А. Куц в лаборатории клеточной инженерии ГН НИИ вирусологии им. Д.И. Ивановского была показана высокая противовирусная активность Панавира в отношении цитомегаловируса (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 ЛД<sub>50</sub> 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 Пана-



вира 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  $\alpha$  и  $\gamma$  интерферонов (ИФ).

К традиционному перечню способов лечения воспалительных заболеваний 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 различных областях медицины благодаря новым экспериментально-клиническим данным, свидетельствующим о высокой терапевтической эффективности, отсутствии осложнений и побочных эффектов<sup>6</sup>. Биологическое (терапевтическое) действие НИЛИ (когерентного, монохроматического и поляризованного света) может быть условно подразделено на три основные категории: первичные эффекты: изменение энергетике электронных уровней молекул живого вещества, стереохимическая перестройка молекул, локальные термодинамические нарушения, возникновение волн повышенной концентрации ионов кальция в цитозоле; 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; вторичные эффекты представляют собой комплекс адаптационных и компенсационных реакций, возникающих в результате реализации первичных эффектов в тканях направленных на их восстановление: активизацию метаболизма клеток и повышение их функциональной активности, стимуляцию репаративных процессов, противовоспалительное и иммуностимулирующее действие.

**Целью** настоящего исследования являлось совершенствование терапии воспалительных заболеваний мочепоолового тракта сопровождающихся реактивацией ЦМВИ на фоне сопутствующих инфекций с использованием низкоинтенсивного лазерного излучения.

#### **Материалы и методы.**

Под наблюдением находилось 158 женщин с инфекциями урогенитального тракта (УГТ), вызванными как патогенной, так и условно-патогенной флорой в возрасте от 18 до 29 лет. Средний возраст пациенток составил  $23,25 \pm 4,28$  лет.

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

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

Полученные результаты были обработаны статистическими методами вариационного и корреляционного анализа на ПК «IBM/PC Pentium 4» с использованием пакета прикладных программ для статистической обработки «Excel 7» и «Statistica 17.0» с использованием метода  $\chi^2$  с поправкой Йетса на непрерывность для нахождения различий между качественными показателями, для вычисления которого прибегали к построению «сетки 2x2» и «3x2» и с использованием критерия Стюдента, для нахождения различий между количественными показателями. Различия считались достоверными при значениях  $p \leq 0,05$  и/или  $p \leq 0,001$ .

Антимикробная терапия определялась чувствительностью к антибиотикам микрофлоры, возможностью создания в очаге инфекции концентрации препаратов, подавляющих жизнедеятельность микроорганизмов, отсутствием или маловыраженным побочным действием на организм больного. Учитывая этиологию, патогенез, клиническую симптоматику всем пациентам проводилась терапия в соответствии с клиническими рекомендациями<sup>7</sup>: Джозамицин по 500 мг 3 раза в сутки или Доксциклина моногидрат по 100 мг в сутки. В зависимости от топического диагноза курс составлял 10–20 суток. Препараты применялись в комбинации с Метронидазолом по 500 мг 2 раза в день 5–10 дней.

Всем больным был назначен Панавир по 0,004 мг в 3 инъекции через 48 часов в течении первой и 2 инъекции с интервалом 72 часа в течении второй недели и комбинированная методика



внутривенного лазерного облучения крови при помощи аппарата АЛТ «Матрикс-ВЛОК» с длиной волны 365 нм, 2 мВт (лазерное УФОК), 2 минуты + 530 нм, 2 мВт 8 минут, через день, всего 15 сеансов, 8+7.

#### Результаты

Обследование больных до начала терапии показало высокую инфицированность урогенитального тракта различными патогенами. ЦМВИ наиболее часто сочеталась с хламидиозом, ПВИ, ГГ, трихомониазом и кандидозом. При клиническом обследовании основные жалобы были представлены зудом, дискомфортом в области гениталий, наличием повышенного количества выделений из влагалища, а также дизурическими расстройствами разной степени выраженности. Длительность перечисленных симптомов продолжалась в среднем от года до 2 лет. Проведённое лечение способствовало выраженной регрессии клиническим симптомов инфекции урогенитального тракта. У всех пациентов после проведенного курса комбинированной терапии наблюдали нормализацию влагалищных выделений. Динамика результатов микроскопического исследования характеризовалась достоверным уменьшением количества пациенток с лейкоцитозом и с 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 реактивации ЦМВИ служило обнаружение CMV в соскобах при исследовании с помощью ПЦР и на культуре фибробластов эмбрионов легких 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 1/4,00% и 3/12,00% случаях соответственно. Вирусологическое исследование слюны, мочи и крови были отрицательными. 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 и антибактериальных препаратов в сочетании с низкоинтенсивным лазерным облучением крови. Необходимо отметить, что при наблюдении за пациентками в течение месяца показатели лабораторных исследований продолжали улучшаться, что объясняется пролонгированным воздействием лазерной терапии за счёт плеотропного эффекта на иммунный ответ и состояние микробиоценоза.

Проведенное клиническое исследование свидетельствует о высокой эффективности предложенного метода лечения пациентов с реактивированной формой урогенитальной ЦМВИ. Наблюдение за пролеченными больными в течение года показало, что доля возникновения реактивации ЦМВИ после комплексной терапии с применением системного введения препарата Панавир и ВЛОК составляет 8%.

#### Литература

1. Landini M.P., et al. Humoral Immune Response to Proteins of Human Cytomegalovirus Latency – Associated Transcripts. // *Biol. of Blood and Marrow Transplantation*, v.6: 100–108, 2000.
2. Германенко, И.Г., Кудин А.П. Цитомегаловирусная инфекция: этиология, патогенез, клиника, диагностика, лечение. Пособие для врачей. – Минск: «Зималетто», 2009. – 36 с.
3. Ф.И. Ершов, Н.В. Касьянова, Цитомегаловирусная инфекция (современные данные об эпидемиологии, клинике, диагностике и терапии) / *Consilium medicum*. Том 04. N 4. 2002, С. 24.
4. Козлова В.И., Пухнер А.Ф. Вирусные, хламидийные и микоплазменные заболевания гениталий. Санкт-Петербург, «Ольга», – 2000. С. 36–40.
5. 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*, 4, 2011, С 90–93.
6. Москвин С.В. Эффективность лазерной терапии. – М.:НПЛЦ «Техника», 2003. – 256 с.
7. Гейниц А.В., Москвин С.В. Обоснование эффективности новых технологий внутривенного лазерного облучения крови – ВЛОК+УФОК и ВЛОК-405. М., 2009, 32 стр.