

Чернова Н.И.

Клинико-лабораторные характеристики сексуально активных женщин с цитомегаловирусной инфекцией уrogenитального тракта

Кафедра кожных и венерических болезней, Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И.Евдокимова Минздрава РФ, г. Москва

Chernova N.I.

Clinical and laboratory characteristics of sexually active women with cytomegalovirus infection of the urogenital tract

Резюме

Распространённость цитомегаловирусной инфекции (ЦМВИ) генитального тракта определяет актуальность её глубокого изучения. Определены клинико-лабораторные характеристики 62 женщин с различными вариантами течения цитомегаловирусной инфекции уrogenитального тракта, что позволяет оптимизировать диагностику и терапевтическую тактику ведения данной категории больных. Включение в схемы лечения противовирусного препарата растительного происхождения Панавир показало высокую эффективность, что сопровождалось формированием персистенции вирусной инфекции у 89,5% больных.

Ключевые слова: цитомегаловирусная инфекция, уrogenитальный тракт, латентная, персистирующая и реактивированная формы, особенности течения, Панавир, противовирусная активность

Summary

The prevalence of cytomegalovirus infection (CMV), genital tract determines the relevance of its in-depth study. Defined clinical and laboratory characteristics of 62 women with different variants of cytomegalovirus infection of the urogenital tract, which allows to optimize the diagnosis and therapeutic tactics in these patients. The inclusion of the antiviral drug regimens plant Panavir showed high efficiency, which was accompanied by the formation of persistent viral infection in 89.5% of patients.

Keywords: cytomegalovirus infection, urogenital tract, latent, persistent and reactivated shape features of the flow Panavir, antiviral activity

Введение

В течение последних 10 лет отмечается интенсивный рост заболеваемости вирусными инфекциями уrogenитального тракта, как среди взрослых, так среди детей и подростков. Наряду с увеличением вирусных инфекций отмечается изменение структуры заболеваний, что нередко сопровождается генерализацией процесса и осложнённым течением [1].

Европейским регионарным бюро ВОЗ цитомегаловирусная инфекция (ЦМВИ) отнесена к группе заболеваний, которые в значительной степени определяют будущее инфекционной патологии. Это обусловлено рядом факторов: клиническим полиморфизмом ЦМВИ и латентным течением с персистенцией в течение жизни. Под влиянием различных экзогенных и эндогенных факторов, повреждающих иммунную систему, возможно ослабление контролирующих механизмов «хозяина» и реактивация вируса, то есть переход к активной репликации (размножению) вируса и развитию клинической сим-

птоматики у пациента. Изменения иммунной системы у больных ЦМВИ могут быть обусловлены как иммунодефицитными состояниями, так и влиянием цитомегаловирусов (ЦМВ) на иммунокомпетентные клетки [2,3].

Известно, что в среднем у 90–95% взрослого населения обнаруживаются антитела к ЦМВ. В литературе приводятся многочисленные данные об особенностях течения ЦМВИ у новорожденных, беременных и иммунонекомпетентных пациентов. В настоящий момент обследованию на цитомегаловирусную инфекцию подлежат следующие категории граждан: женщины при подготовке к беременности, беременные и пациенты с выявленными иммунодефицитными состояниями. Однако не учитывается тот факт, что ЦМВ нередко поддерживает хроническое воспалительное поражение органов малого таза, что обуславливает низкую эффективность терапии и снижение репродуктивной функции пациентов. Известно, что в 3–35% случаев вирус выделяют из уrogenитального тракта (УГТ) как мужчин, так и женщин [4]. О половом пути

передачи вируса сообщали Hammit и соавт. и Handsfield [5], обнаружившие вирус цитомегалии в сперме. Исследование гомосексуалистов показало, что в 100% случаев у них имеется ЦМВ [6].

Считается, что ЦМВИ, поражающая УГТ, чаще протекает субклинически или бессимптомно, не привлекая особого внимания пациента и врача [7].

Целью настоящего исследования являлось определение особенностей течения ЦМВИ УГТ у сексуально активных женщин без инфекций, передаваемых преимущественно половым путем.

Материалы и методы

Под наблюдением находилось 62 пациентки, в возрасте от 18 до 32 лет, с выявленной ЦМВИ УГТ (без сопутствующих инфекций, передаваемых половым путем).

Для определения ЦМВИ использовали серологическое обследование с выявлением в сыворотке крови специфических анти-СМV класса IgM (качественный анализ) и класса IgG (количественный анализ), что осуществляли сэндвич-методом твёрдофазного иммуноферментного анализа (тИФА) с использованием диагностических наборов «Диагностические системы» (Россия). Для выявления антител (АТ) класса IgM использовали тест-систему «ДС-ИФА-АНТИ-ЦМВ-М СМ-153», для выявления АТ класса IgG — «ДС-ИФА-АНТИ-ЦМВ-G СМ-151». Вирусологическое выявление СМV проводили на культуре фибробластов лёгких эмбриона человека, при исследовании крови, слюны, мочи, отделяемого цервикального канала и влагалища. Для обнаружения антигена СМV использовали моноклональные антитела к предраннему – pp72 и раннему – pp65 антигенам. Детекция антигена проводилась прямым методом иммунофлюоресценции (РНИФ). ДНК СМV определялась методом амплификации нуклеиновых кислот с помощью ПЦР. Помимо вирусологического обследования проводили клинический осмотр пациенток, исследование отделяемого из урогенитального тракта микроскопическим методом с окраской по Грамму и культуральное исследование с определением морфотипа условно-патогенных бактерий. Для выявления достоверных триггерных клинических и лабораторных факторов, ассоциирующихся с ЦМВИ УГТ, данные опроса и обследования больных проводили в сравнении с результатами аналогичных исследований в контрольной группе, состоящей из 120 женщин. Критериями отбора в данную группу являлись: репродуктивный возраст, отсутствие беременности, лактации, системной и местной антибактериальной терапии в течение 1 месяца до настоящего обследования, нормальное состояние микрофлоры УГТ, исключенная ЦМВИ.

После комплексного обследования на основании установления формы течения ЦМВИ были подразделены следующим образом. I группа – латентная форма ЦМВИ (n=25), II группа – реактивированная форма ЦМВИ (n=18), III группа – персистирующая форма ЦМВИ (n=19).

На основании результатов клинико-лабораторного обследования больным с латентной и реактивированной

формой ЦМВИ была проведена комплексная терапия с включением Панавира, позиционируемого в качестве противовирусного лекарственного средства растительного происхождения. В эксперименте выявлена эффективность препарата в отношении ДНК и РНК-содержащих вирусов (ВПГ-1, ВПГ-2, ЦМВ, ВПЧ, гепатита С, гриппа А, В и аденовирусов), что свидетельствует о широком спектре противовирусной активности. Механизм действия Панавира заключается в ингибировании синтеза вирусных белков, повышении жизнеспособности клеток [8,9]. В группе женщин с латентной формой ЦМВИ (I группа) лечение проводилось с использованием Панавира в форме суппозиториев по 200 мкг, №10, ректально один раз в сутки на ночь. Пациенткам с реактивированной формой цитомегаловирусной инфекции (II группа) Панавир вводили внутривенно 0,04% раствор, по 5 мл в ампулах, 3 инъекции с интервалом 48 ч, две — с интервалом в 72 ч, №5 на курс.

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 χ^2 с поправкой Йетса на непрерывность для нахождения различий между качественными показателями, для вычисления которого прибегали к построению «сетки 2x2» и «3x2».

Результаты и обсуждение

При анализе результатов обследования женщин с ЦМВИ УГТ была установлена наибольшая встречаемость обнаружения Анти-СМV IgG (62/100%), а Анти-СМV IgM были выявлены у 16/25,81%. Обнаружение антител класса G к вирусу цитомегалии свидетельствовало как об инфицированности, так и чаще всего о наличии сформированного специфического противовирусного иммунитета. Выявление АТ класса M совместно с IgG было одним из признаков реактивации вирусной инфекции.

При исследовании материала, выделенного из УГТ при помощи ПЦР, ДНК цитомегаловирусов были обнаружены у 43 женщин (69,35%).

Положительные результаты на культуре фибробластов легких человека при исследовании крови были констатированы у 17/27,42% женщин, мочи – у 34/54,84%, слюны – у 36/58,06% больных, отделяемого влагалища у 39/32,90%, цервика – 47/75,80%.

Анализ лабораторных тестов позволил констатировать, что латентная форма ЦМВИ отмечалась у 25/40,32% женщин, при которой отмечалось обязательное присутствие Анти-СМV IgG, положительной ПЦР, культуры в отделяемом урогенитального тракта и/или слюны и/или мочи. Реактивированная форма ЦМВИ была зарегистрирована у 18/29,03% пациенток и характеризовалась наличием в крови как Анти-СМV IgG, так и/или Анти-СМV IgM, положительной ПЦР и культуры в отделяемом урогенитального тракта и/или слюны, и/мочи, и/или крови. Персистирующая форма ЦМВИ диагностирована у 19/30,65% больных, которая характеризовалась, прежде

Таблица 1. Результаты диагностики цитомегаловирусной инфекции

Исследуемые характеристики	Формы ЦМВИ		
	Латентная	Реактивированная	Персистирующая
Клинические проявления	-	+	-
Анти-СМV IgG	+	+	+
Анти-СМV IgM	-	-/+	-
СМV в культуре фибробластов эмбрионов человека при исследовании слюны	-/+	-/+	-
СМV в культуре фибробластов эмбрионов человека при исследовании крови	-	-/+	-
СМV в культуре фибробластов эмбрионов человека при исследовании мочи	-/+	-/+	-
СМV в культуре фибробластов эмбрионов человека при исследовании влагалищных выделений	-/+	+	-
СМV в культуре фибробластов эмбрионов человека при исследовании отделяемого шейки матки	-/+	+	-
Обнаружение ДНК при ПЦР из УГТ	+	+	-

Примечание: «+» - наличие признака, «-» - отсутствие признака

Таблица 2. Жалобы больных ЦМВИ

Жалобы	Группа I (n=25) абс./%	Группа II (n=18) абс./%	Группа III (n=19) абс./%	Контр. группа (n=120) абс./%
Пов. кол-во выделений	3/12,00%	11/61,11%*	4/21,05%	32/26,67%
Дизурия	0	2/11,11%*	0	0
Зуд генитальной области	1/4,00%*	8/44,44%*	0	14/11,67%
Дискомфорт в генит.	4/16,00%	14/77,78%*	2/10,53%	21/17,50%
Тазовые боли	0	2/11,11%*	0	0
Диспареуния	1/4,00%	3/16,67%*	2/10,53%*	0
Жалобы отсутствуют	21/84,00%	1/5,56%*	15/78,95%	82/68,33%

Примечание * - $p < 0,05$ различия достоверны по отношению к контрольной группе

всего, наличием Анти-СМV IgG и отсутствием других маркеров ЦМВИ (Табл. 1).

Анализ субъективных симптомов ЦМВИ показал различия между группами (табл.2).

При анализе субъективной симптоматики установлено, что наиболее активные жалобы предъявляли женщины второй группы, которые преимущественно характеризовались повышенным количеством выделений у 61,11%, зудом - у 44,44% и дискомфортом в аногенитальной области 77,78%. При латентном и персистирующем течении жалобы были скудными или отсутствовали.

Осмотр в зеркалах показал различие в состоянии урогенитального тракта при различных формах ЦМВИ (табл.3).

На основании анализа результатов осмотра пациенток установлено, что при латентной форме ЦМВИ УГТ отмечалось умеренное количество выделений серо-белого цвета, гомогенного характера и наличие спаечного процесса в малом тазу.

У пациенток с реактивированной формой ЦМВИ фиксировали наличие отёчности и гиперемии вульвы, влагалища и особенно шейки матки (у 94,44%), с её контактной кровоточивостью у 77,78% женщин. При этом у подавляющего большинства пациенток были обильные

выделения преимущественно жёлто-белого цвета, гомогенного характера. Болезненность при пальпации выявлялась у 55,56% женщин второй группы с наличием спаечного процесса в малом тазу у 66,67% больных.

При персистентной форме ЦМВИ состояние УГТ практически не отличалось от группы здоровых женщин. Наличие умеренных и скудных выделений серо-белого цвета с регистрацией спаек констатировано у 31,58% больных.

В результате микроскопического исследования мазков окрашенных по Граму отделяемого уретры, шейки матки и влагалища женщины с латентной формой цитомегаловирусной инфекцией получены следующие данные: единичные в поле зрения полиморфно ядерные лейкоциты в уретре у 84,00%, от 5 до 10 у 6,00%, в цервикальном канале до 10 лейкоцитов в п/з - у 100%, во влагалище от 10 до 20 лейкоцитов - у 92,00%; эпителиальные клетки в умеренном количестве в уретре и цервиксе у - 100% и 96% больных соответственно, в вагине в малом количестве у 64% женщин. «Ключевые клетки» не обнаружены при микроскопии ни у одной пациентки. Обильная смешанная флора у 76%.

У пациенток с реактивированной формой ЦМВИ лейкоцитоз (сплошь всё поле зрения) в отделяемом из

Таблица 3. Результаты гинекологического осмотра у женщин с ЦМВИ

Клинические симптомы	Группа I (n=25) abc/%	Группа II (n=18) abc/%	Группа III (n=19) abc/%	Контр. группа (n=120) abc/%
Гиперемия и отечность слизистой:				
- вульвы	0	4/22,22%*	0	0
- влагалища	1/4,00%	4/22,22%*	0	0
- шейки матки	2/8,00%	17/94,44%*	1/5,26%	0
- в области наружного отверстия уретры	0	2/11,11%*	0	0
Контактная кровоточивость шейки матки	2/8,00%	14/77,78%*	0	0
Количество выделений:				
Обильные	0	14/77,78%*	0	18/15,00%
Умеренные	8/32,00%	4/22,22%	3/15,79%*	39/32,50%
Скудные	17/68,00%	0	16/84,21%*	63/52,5%
Запах выделений:	0	0	0	0
Цвет выделений :				
Белый	18/72,00%	0*	12/63,16%	114/95,00%
Серо-белый	7/28,00%*	3/16,67%*	5/26,32%*	0
Желто-белый	0	14/77,78%*	2/10,53%	6/5,00%
Желто-зеленый	0	1/5,56%*	0	0
Гомогенность выделений:				
гомогенные	25/100%	18/100%	19/100%	120/100%
негомогенные	0	0	0	0
наличие творожистых включений	0	0	0	0
Вязкость выделений:				
вязкие	16/64,00%	13/72,22%	13/68,42%	103/85,83%
жидкие	9/26,00%	5/27,78%*	6/31,58%	17/14,17%
Болезненность и увеличение придатков матки	0	11/55,56%*	0	0
Наличие спаечного процесса в м/тазу	3/12,00%	12/66,67%*	6/31,58%*	16/13,33%

Примечание *- $p < 0,05$ различия достоверны по отношению к контрольной группе

цервикального канала и влагалища отмечался в 100% случаев, несмотря на отсутствие ИППП, при этом в цервикальном канале также наблюдалось большое количество эпителиальных клеток. В цервиксе у всех обследованных в этой подгруппе отмечалась грам-вариабельные палочки и кокки и мицелий грибов *Candida spp.* в 50% случаев. В отделяемом из влагалища констатирована обильная грам-вариабельная коккобацилярная флора у 33,33% женщин в сочетании с мицелием грибов *Candida spp.* в 77,78% случаев. Анализ результатов микроскопического исследования женщин с персистирующей формой цитомегаловирусной инфекции показал их соответствие результатам в контрольной группе.

Показатели культурального исследования представлены в таблице 4. На основании данного исследования было констатировано, что рост условно-патогенных микроорганизмов (УПМ) был обнаружен преимущественно у женщин с реактивированной формой цитомегаловирусной инфекции. Наиболее часто выявлялся рост грибов рода *Candida* (у 66,67% больных) и стрептококка (у 61,11% женщин).

Анализ клинических показателей периферической крови показал достоверные различия между сравниваемыми группами (Табл. 5).

Результаты сравнения показали достоверные отклонения в группе больных с реактивацией ЦМВИ, что

Таблица 4. Результаты культурального исследования у пациенток с ЦМВИ

Анализируемые признаки	Группа I (n=25) abc/%	Группа II (n=18) abc/%	Группа III (n=19) abc/%	Контр. группа (n=120) abc/%
<i>St. aureus</i>	11/44,00%	6/33,33%	5/26,32%	4/3,33%
<i>Streptococcus</i> ,	2/8,00%	11/61,11%	3/15,79%	2/1,67%
<i>Candida spp</i>	13/52,00%	12/66,67%	2/10,53%	9/7,50%
<i>Lactobacillus spp.</i> < 10 ⁶	16/64,00%	8/44,44%	9/31,58%	6/5,00%
<i>Lactobacillus spp.</i> > 10 ⁷	-	3/16,67%	7/36,84%	114/95%
Отсутствие <i>Lactobacillus spp.</i>	9/36,00%	7/38,89	3/15,79%	-

Таблица 5. Результаты клинического исследования крови у пациенток с ЦМВИ

Показатели	Группа I (n=25) абс/%	Группа II (n=18) абс/%	Группа III (n=19) абс/%	Контр. группа (n=120) абс/%
Гемоглобин (г/л)	131,74±18,6	101,87±6,75*	128,24±6,56	132,35±8,75
Эритроциты (x10 ¹² /л)	3,45±0,54	3,67±0,34	3,83±0,16	3,29±0,76
Лейкоциты (x10 ⁹ /л)	6,25±2,17	3,88±0,28**	7,43±1,23	6,99±1,57
Палочкоядерные нейтрофилы (%)	1,92±1,24	2,44±1,56	2,38±1,67	2,07±1,82
Сегментоядерные нейтрофилы (%)	40,25±6,53	41,88±2,56	43,61±9,54	43,65±7,25
Лимфоциты (%)	47,9±10,4	69,2±6,45*	46,24±8,78	44,65±9,47
Моноциты (%)	4,0±1,45	5,84±1,36	4,37±1,89	4,55±1,97
Эозинофилы (%)	3,86±0,56	4,44±0,45	3,25±0,45	4,06±0,12
СОЭ (мм/ч)	6,27±1,34	7,56±0,99*	5,65±1,03	4,26±1,44

Примечание * - различия достоверны по отношению к контролю при $p < 0,05$.

** - различия достоверны по отношению к контролю при $p < 0,001$

характеризовалось пониженным уровнем гемоглобина, лейкопенией и лимфоцитозом.

После проведенного лечения с использованием Панавира контрольное обследование в I группе показало наличие CMV в культуре из цервикального канала лишь у 2-х женщин (8,0%), а ДНК CMV не обнаруживалась практически у всех больных (у 24/96% больных).

В результате проводимого лечения во II группе была констатирована негативация IgM анти-CMV в крови у 100% женщин. При исследовании на культуре фибробластов эмбрионов человека мочи положительный результат получен у 1-й пациентки (5,56%), а отделяемого цервикального канала - у 3-х больных (16,67%). Результаты вирусологического обследования крови, слюны, влагалищных выделений были отрицательными у всех жен-

щин. При проведении ПЦР наличие ДНК CMV выявлено только у 2/11,11% пациенток.

Заключение

Таким образом, в ходе исследования определены клинико-лабораторные изменения при различных формах ЦМВИ УГТ у сексуально активных женщин. Применение препарата Панавир в комплексной терапии пациенток с латентной и реактивированной формой способствовало переходу вирусной инфекции в состояние персистенции в 89,5% случаев.■

Чернова Н.И. - к.м.н., доцент кафедры кожных и венерических болезней Московского медико-стоматологического университета, г. Москва; Адрес для переписки - e-mail: d.chernova@mail.ru

Литература:

1. Земсков А.М., Земсков В.М., Караулов А.В. Клиническая иммунология. М. 2006.
2. Лолор Г.- младший, Фишер Т., Адельман Д. Клиническая иммунология и аллергология (перевод с английского). М: «Практика». 2000
3. Германенко, И.Г., Кудин А.П. Цитомегаловирусная инфекция: этиология, патогенез, клиника, диагностика, лечение: Пособие для врачей. Минск: «Зималетто». 2009
4. Chandler SH, Alexander ER, Holmes KK. J Infect Dis 1985; 152: 249-56
5. Hammitt DG, Aschenbrenner DW, Williamson RA. Fertil Steril 1988; 49: 554-7.
6. Ф.И.Ершов, Н.В. Касьянова, Цитомегаловирусная инфекция (современные данные об эпидемиологии, клинике, диагностике и терапии). Consilium medicum 2002; 4 (4): 24.
7. Козлова В.И., Пухнер А.Ф. Вирусные, хламидийные и микоплазменные заболевания гениталий. Санкт-Петербург: «Ольга». 2000
8. Дерябин П.Г., Исаева Е.И., Литвин А.С. и соавт. Действие панавира на экспериментальную инфекцию, вызванную вирусом гепатита С в культуре клеток. Инфекции, передаваемые половым путем 2003; 3: 31-3
9. Противовирусные свойства препарата «Панавир». М. 2005