

Цитомегаловирусная инфекция: возможности терапии во время беременности

В.Н.Прилепская, А.В.Ледина, Н.А.Короткова

ФГБУ Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И.Кулакова Минздрава России, Москва

Резюме

В статье представлены результаты одномоментного клинического многоцентрового контролируемого исследования сравнительной оценки лечебной эффективности, безопасности и переносимости препарата Панавир, раствора для внутривенного введения 0,04 мг/мл с препаратом Иммуноглобулин человека нормальный, раствор для внутривенного введения в составе комплексной терапии цитомегаловирусной инфекции у беременных во II и III триместрах. Выявлено, что включение препарата Панавир в комплексную терапию обострения цитомегаловирусной инфекции эффективно снижает титр иммуноглобулина G и предотвращает заражение новорожденных, безопасно как для матери, так и для плода и не сопровождается побочными эффектами и нежелательными явлениями.

Ключевые слова: вирусная инфекция у беременных, цитомегаловирус, Панавир, иммуноглобулин.

V.N.Prilepskaya, A.V.Ledina, N.A.Korotkova

Summary

The article presents the results of simultaneous clinical multicenter controlled study of comparative assessment of therapeutic efficacy, safety and tolerability Panavir, solution for intravenous injection of 0,04 mg/ml with the Standard human immunoglobulin, intravenous solution in the complex treatment of cytomegalovirus infection in pregnant women in the II and III trimester. It was found that introduction of Panavir complex therapy effectively reduces acute cytomegalovirus infection titer immunoglobulin G and prevents infection of newborns, making it safe for both mother and fetus, and is not accompanied by side effects and adverse reactions.

Key words: viral infection in pregnancy, cytomegalovirus, Panavir, immunoglobulin.

Сведения об авторах

Прилепская Вера Николаевна – д-р мед. наук, проф., зам. дир. по науч. работе, рук. научно-поликлинического отд-ния ФГБУ НЦАГиП им. акад. В.И.Кулакова

Ледина Антонина Виталиевна – канд. мед. наук, врач акушер-гинеколог научно-поликлинического отд-ния ФГБУ НЦАГиП им. акад. В.И.Кулакова. E-mail: antoninaledina@mail.ru

Короткова Наталья Александровна – д-р мед. наук, врач акушер-гинеколог научно-поликлинического отд-ния ФГБУ НЦАГиП им. акад. В.И.Кулакова

Актуальность изучения цитомегаловирусной инфекции (ЦМВИ) обусловлена ее широким распространением в человеческой популяции и тем, что цитомегаловирус (ЦМВ) обладает способностью вызывать неблагоприятные последствия у новорожденных и детей, матери которых перенесли ЦМВИ во время беременности. ЦМВИ протекает, как правило, бессимптомно, но при определенных условиях способна к эпидемическому распространению, может быть причиной невынашивания беременности, эмбрио- и фетопатий, внутриутробной инфекции и бесплодия.

ЦМВ (*Cytomegalovirus hominis*) относится к семейству герпес-вирусов. В мире зарегистрировано три штамма. Согласно последним эпидемиологическим данным 70% людей инфицированы ЦМВ, при этом частота развития инфекции варьирует от 40 до 80%. Среди беременных эта цифра достигает 89–99%. Первичная клиническая ЦМВИ возникает у 0,7–4% всех беременных женщин. Возрастная инфекция (реактивация) может возникнуть у 13,5% инфицированных беременных.

В ряде случаев наблюдается вторичное инфицирование другими штаммами ЦМВ [13, 27]. Частота передачи вируса от матери плоду составляет 0,15–0,36%. При вторичной инфекции или ее обострении 0,2–1% новорожденных рождаются инфицированными. Заболеваемость ЦМВИ эндемична и не подвержена сезонным колебаниям [13, 19, 27].

Источником инфицирования могут быть вирусоноситель, больной острой формой (в случае первичного инфицирования) или в период обострения инфекции. Основными путями передачи являются воздушно-капельный, половой, контактный, пероральный, парентеральный, энтеральный и вертикальный. При этом передача вирусов может осуществляться через все биологические жидкости и выделения организма (слюна, моча и др.). При попадании в организм иммунокомпетентных лиц вирус (после первичного инфицирования) может оставаться в организме по-

жизненно. Инфекция способна протекать бессимптомно – вирусоносительство [27].

ЦМВ может переходить через плаценту и вызывать поражение плода на любой стадии развития. Заражение плода может произойти также при прохождении его по инфицированным родовым путям матери. При первичной инфекции во время беременности заражение плода наступает в 30–40% случаев, а по данным отдельных европейских ученых, способно достигать 75% случаев. Среди новорожденных частота цитомегалии составляет 0,5–2% на основании обнаружения вируса в первый месяц жизни. При наличии ЦМВИ возможно развитие бессимптомной инфекции без последствий для здоровья ребенка, либо рождение ребенка с низкой массой тела. Развитие инфекции может привести к гибели плода. Врожденная форма ЦМВИ может проявляться пороками развития плода, помимо этого на 2–5-м году жизни она способна проявиться слепотой, глухотой, речевым торможением, отставанием в психомоторном и умственном развитии. Группой риска по развитию врожденной ЦМВИ являются дети пациенток, у которых нет базового иммунитета на ЦМВ (отсутствие иммуноглобулинов – Ig – к ЦМВ в сыворотке). На первом году жизни антитела ЦМВ обнаруживаются у 20% детей, у детей, посещающих детские сады, распространенность инфекции составляет 25–80%, во взрослой популяции антитела к ЦМВ встречаются у 85–90% населения [11, 15, 19, 21, 23].

Трудности диагностики ЦМВИ связаны с отсутствием сезонной цикличности заболеваемости, характерных клинических проявлений, наличием латентных форм течения инфекционного процесса. Основными методами диагностики ЦМВ являются серологический метод с выявлением специфических антител к антигенам вируса. Для выявления особенностей течения инфекции рекомендуется определение авидности IgM- и IgG-антител к надраннему белку. Молекулярно-биологические методы (ДНК-гибридизации, лигазной цепной реакции, полимеразной цепной реак-

ции – ПЦР) позволяют выявлять ранние стадии, латентную и персистентную инфекцию, количественные параметры вирусемии. Цитологический метод применяется для проведения экспресс-диагностики ЦМВИ на поверхности хориона, плодных оболочек [7].

Таким образом, ЦМВИ – важная проблема акушерства, гинекологии и перинатологии, занимающая особое место среди внутриутробных инфекций и влияющая на репродуктивное здоровье. Однако до настоящего времени терапия ЦМВИ не является достаточно эффективной, что вызывает необходимость разработки новых методов как профилактики, так и терапии данного заболевания. Поиск натуральных природных фармакологических агентов и анализ механизмов их действия представляется весьма актуальным для создания нового поколения противовирусных препаратов.

Этиотропные препараты для лечения ЦМВИ отсутствуют. При лечении тяжелых генерализованных форм болезни применяют средства, обладающие противовирусным действием: ацикловир, ганцикловир, валацикловир, фамцикловир, фоскарнет, цидофовир, фомивирсен. Однако они весьма токсичны, что в значительной степени ограничивает их применение у беременных, кормящих женщин и новорожденных, а также не рекомендуется пациенткам, планирующим беременность [14, 19].

В случае инфицирования ЦМВ во время беременности с целью профилактики и лечения внутриутробной инфекции, а также лечения генерализованных форм инфекции рекомендуется применение Ig. Возможно назначение препаратов интерферона (Виферон, пегинтерферон- $\alpha 2a$), индукторов интерферона (Неовир, Циклоферон, Полиоксидоний, Галавит и др.) [15, 17].

Результаты проведенных исследований доказали, что противовирусный препарат Панавир® является эффективным средством при лечении больных с вирусными инфекциями. Он может применяться при подготовке к беременности у женщин с отягощенным анамнезом, хронической или острой инфекцией, в том числе ЦМВИ, а также женщинам, у которых диагностировано нарушение интерферонового статуса. Этот оригинальный российский препарат растительного происхождения и широкого спектра противовирусного действия применяется как специфическое противовирусное средство. Активная субстанция препарата Панавир® GG17 – растительный полисахарид, полученный из растения *Solanum tuberosum*, относящийся к классу высокомолекулярных гексозных гликозидов сложного строения. Препарат обладает оригинальными фармакологическими свойствами, нетоксичен в терапевтических дозах (LD50 ~3000 терапевтических доз). Панавир® повышает неспецифическую резистентность организма к разным инфекциям, способствует индукции интерферона. В ходе проведенных клинических исследований при оценке безопасности препарата была выявлена его хорошая переносимость в терапевтических дозах. Клинические испытания также показали отсутствие мутагенного, тератогенного, канцерогенного, аллергизирующего и эмбриотоксического действия препарата при наличии слабого цитотоксического и антипролиферативного эффектов [6, 7, 12, 14, 20]. Панавир® показал свою активность в лечении папилломавирусной [14, 20], ЦМВИ и герпетической инфекции [7, 9, 10], вирусного гепатита С [4] и клещевого энцефалита [13].

Цель исследования

Учитывая изложенное, целью нашего исследования было проведение сравнительной оценки лечебной эффективности, безопасности и переносимости препарата Панавир®, раствора для внутривенного введения 0,04 мг/мл с препаратом Иммуноглобулин человека нормальный, раствор для внутривенного введения в составе комплексной терапии ЦМВИ у беременных во II и III триместрах.

Материал и методы

Дизайн исследования соответствовал критериям одномоментного клинического многоцентрового контролируемого исследования, длительность которого составила 9,5 мес.

На базе исследовательских центров ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И.Кулакова» Минздрава России, ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И.П.Павлова» Минздрава России, ГБОУ ВПО «Кировская государственная медицинская академия» Минздрава России проведено открытое рандомизированное сравнительное многоцентровое контролируемое клиническое исследование безопасности, переносимости и терапевтической эффективности препарата Панавир®, раствора для внутривенного введения 0,04 мг/мл в комплексной терапии хронической ЦМВИ в стадии обострения у беременных во II и III триместре в соответствии с требованиями Федерального закона от 12.04.2010 №61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств», правил надлежащей клинической практики национального стандарта Российской Федерации (ГОСТ Р 52379-2005) и Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека». Исследование проводили в период с 10 мая 2012 г. по 27 февраля 2013 г.

Протокол клинического исследования предусматривал включение 60 пациенток: из них 30 – в группу Панавир®, раствор для внутривенного введения 0,04 мг/мл + рекомендованная по зарегистрированным показаниям терапия и 30 пациенток – в группу Иммуноглобулин человеческий нормальный, раствор для внутривенного введения + рекомендованная по зарегистрированным показаниям терапия.

Постановка диагноза ЦМВИ

и основные критерии включения:

1. Наличие у женщины хронической ЦМВИ в стадии обострения во II и III триместре беременности.
2. Диагноз ЦМВИ подтвержден методом ПЦР секрета из цервикального канала и иммуноферментным анализом на Ig класса M и G.
3. Беременность II и III триместр.
4. Отягощенный акушерский анамнез (привычное невынашивание, эмбриопатии при предыдущих беременностях), наличие ранее выявленной ЦМВИ.
5. Возраст от 18 лет до 35 лет включительно.
6. Возможность амбулаторного/стационарного наблюдения пациенток на основе визитов к врачу-исследователю.

Исследуемый лекарственный препарат, доза, путь введения, номер серии: Панавир®, раствор для внутривенного введения 0,04 мг/мл, серия 020511, в ампулах по 5 мл – 5 внутривенных инъекций, вводимых струйно медленно, первые 3 инъекции с интервалом 48 ч, последующие 2 – с интервалом 72 ч, т.е. на 1, 3, 5, 8 и 11-й дни лечения. Длительность лечения – 11 дней.

Терапия сравнения, доза, путь введения, номер серии: Иммуноглобулин человека нормальный, раствор для внутривенного введения, серия H129 – по 25 мл внутривенно, 3 раза через день, в 1, 3 и 5-й дни лечения. Длительность лечения – 5 дней.

Результаты

Критерии оценки эффективности лечения вирусной инфекции основывались на клинической оценке течения заболевания, динамике лабораторных показателей: ПЦР-диагностика – отсутствие ДНК ЦМВ, прекращение выделения ЦМВ в мазке цервикального канала, иммуноферментном анализе – отсутствие антител IgM к ЦМВ, уменьшение титра антител IgG к ЦМВ до терапии, после окончания лечения и в ходе последующего наблюдения после проведения лечебной процедуры. Величина клинического эффекта, которую необходимо было выявить, принята на уровне 25%, т.е. эффективность опытного препарата Панавир® должна была быть не слабее, чем на 25%, по сравнению с таковой у препарата сравнения – Иммуноглобулина человеческого нормального, раствора для внутривенного введения. Согласно протоколу основным критерием эффективности является снижение титра IgG-антител против ЦМВ. Как для беременных женщин, так и для новорожденных нижняя граница рассчитанного одностороннего 95% доверительного интервала титра IgG-антител

к ЦМВ лежит правее выбранной границы «не хуже» (-25%), а значит, можно сделать заключение, что по первичному показателю эффективности тестируемый препарат Панавир® «не хуже» активного контроля. Вторым критерием эффективности является оценка состояния новорожденного по шкале Апгар. Среднее значение для опытной группы (808,7±30,7) превышает показатели пациенток, получавших Иммуноглобулин человеческий нормальный, раствор для внутривенного введения (749,2±71,6).

Результаты оценки эффективности:

1. Панавир®, раствор для внутривенного введения 0,04 мг/мл – 5 внутривенных инъекций по 5 мл (первые 3 инъекции с интервалом 48 ч, последующие 2 – с интервалом 72 ч) эффективен в комплексной терапии обострения ЦМВИ при беременности во II и III триместре. Препарат обладает противовирусным и иммуномодулирующим эффектом.
2. Панавир® как элемент комплексной терапии не менее эффективно, чем Иммуноглобулин человеческий нормальный, раствор для внутривенного введения, санитирует цервикальный канал при ЦМВИ, снижая риск инфицирования плода в процессе его рождения.
3. Новорожденные, матери которых получали Панавир®, родились в срок, без признаков гипоксии и внутриутробной инфекции.

Результаты оценки безопасности:

Применение лекарственного средства Панавир®, раствор для внутривенного введения 0,04 мг/мл у беременных является безопасным как для матери, так и для плода и не сопровождается побочными эффектами и нежелательными явлениями.

Заключение

Таким образом, лекарственное средство Панавир®, раствор для внутривенного введения 0,04 мг/мл при применении в комплексной терапии обострения ЦМВИ при беременности во II и III триместре эффективно снижает титр IgG у беременных и предотвращает заражение новорожденных. Применение лекарственного средства Панавир®, раствор для внутривенного введения 0,04 мг/мл у беременных в составе комплексной терапии хронической ЦМВИ в стадии обострения является безопасным как для матери, так и для плода и не сопровождается побочными эффектами и нежелательными явлениями.

Список использованной литературы

1. Анташян Г.Г. Комплексное лечение заболеваний гениталий, вызванных вирусом папилломы человека. *Врач.* 2010; 10: 62–5.
2. Дерябин П.Г. и др. Действие панавира на экспериментальную инфекцию, вызванную вирусом гепатита С в культуре клеток. *Инфекции, передаваемые половым путем.* 2003; 3: 31–3.
3. Зинченко А.И., Паруль Д.А. Основы молекулярной биологии вирусов и антивирусной терапии. *Паруль.* Минск: Выш. шк., 2005.
4. Карахалис 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. акушера-гинеколога.* 2011; 4.
5. Климова Р.Р. и др. Влияние препарата Панавир на течение герпес-вирусных инфекций *in vitro.* *Вестн. дерматологии и венерологии.* 2005; 6: 52–6.

6. Кузовкова Т.В. и др. Терапия и профилактика рецидивов при тягелем лечении генитальной герпесвирусной инфекции. *Клин. дерматол. венерол.* 2005; 2: 26–8.
7. Кунгуров Н.В. и др. Опыт работы Уральского противогерпетического центра. *Рос. журн. кожных и венерических болезней.* 2001; 6: 59–63.
8. Масюкова С.А. и др. Клиническое изучение эффектов препарата «Панавир» при лечении генитального герпеса. *Вестн. последиплом. мед. образования.* 2002; 4: 14–6.
9. Никонов А.П., Асцатурова О.Р. Цитомегаловирусная инфекция и беременность. *Гинекология.* 2007; 9 (1).
10. Панавир в лечении вирусных инфекций. *Сб. Под ред. В.И.Сергиенко.* М. 2005; 51–86.
11. Прилепская В.Н., Довлетханова Э.Р. Особенности диагностики, клинической картины и лечения заболеваний, ассоциированных с папилломавирусной инфекцией. *Гинекология* 2013; 15 (5): 46–51.
12. Подзолкова Н.М., Скворцова М.Ю., Шевелева Т.В. Невынашивание беременности: определение понятия, классификация и частота, основные причины невынашивания беременности, этиология и патогенез невынашивания беременности, лечение раннего и позднего самопроизвольного выкидыша. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012.
13. Редькин Ю.В., Дронь Е.В. Иммуный и цитокиновый статус у больных хроническим вирусным гепатитом с использованием противовирусного средства Панавир и иммуномодулятора Галавит. *Цитокины и воспаление.* 2007; 6 (1): 40–6.
14. Титов Л.П., Казак Н.Ф., Канашикова Т.А. и др. Вирусология (характеристика возбудителей, патогенез и диагностика вирусных инфекций). Минск: БГМУ, 2003.
15. Чернова Н.И. Состояние системного иммунитета у женщин репродуктивного возраста с цитомегаловирусной инфекцией урогенитального тракта. *Рос. вестн. акушера-гинеколога.* 2014; 2: 23–8.
16. Чернова Н.И., Перламутров Ю.Н. Роль противовирусного препарата в терапии папилломавирусной инфекции. *Клин. дерматология и венерология.* 2013; 5: 72–4.
17. Adler SP. Screening for cytomegalovirus during pregnancy. *Infect Dis Obstet Gynecol* 2011; 1–9.
18. Van den Berg AP et al. Cytomegalovirus antigenemia as a useful marker of symptomatic cytomegalovirus infection after renal transplantation – a report of 130 consecutive patients. *Transplantation* 1989; 48: 991–6.
19. Dunkelberger JR, Song WC. Role and mechanism of action of complement in regulating T cell immunity. *Mol Immunol* 2010; 47 (13): 2176–86.
20. Feldman DM et al. Toxoplasmosis, parvovirus, and cytomegalovirus in pregnancy. *Clin Lab Med* 2010; 30 (3): 709–20.
21. Kak V et al. Immunotherapies in infectious diseases. *Med Clin North Am* 2012; 96 (3): 455–74.
22. Nelson CT, Demmler GJ. Cytomegalovirus infection in the pregnant mother, fetus and newborn infant. *Clin Perinatol* 1997; 24 (1): 151–60.
23. Rafailidis PI et al. Severe cytomegalovirus infection in apparently immunocompetent patients: a systematic review. *Virology* 2008; 27 (5): 47.
24. Revello MG, Gerna G. Human cytomegalovirus tropism for endothelial/epithelial cells: scientific background and clinical implications. *Rev Med Virol* 2010; 20 (3): 136–55.
25. Stone SF et al. Cytomegalovirus (CMV)-specific CD8+ T cells in individuals with HIV infection: correlation with protection from CMV disease. *J Antimicrob Chemother* 2006; 57 (4): 585–8.
26. Verma S, Benedict CA. Sources and signals regulating type I interferon production: lessons learned from cytomegalovirus. *J Interferon Cytokine Res* 2011; 31 (2): 211–8.
27. Yinon Y et al. Screening, diagnosis, and management of cytomegalovirus infection in pregnancy. *Obstet Gynecol Surv* 2010; 65 (11): 736–43.

————— * —————