



¹ Российский
университет
дружбы народов,
кафедра клинической
микологии
и дерматовенерологии

² Городская
клиническая
больница № 14
им. В.Г. Короленко,
Москва

Эффективность местной иммунотропной терапии в комплексном лечении урогенитального трихомониаза

Э.А. Баткаев¹, А.О. Олисов², Л.В. Имаева¹, Н.В. Баткаева¹

Адрес для переписки: Эдуард Алексеевич Баткаев, dermrudn-fpk@yandex.ru

Проведено исследование клинико-лабораторной эффективности комбинированного лечения уrogenитального трихомониаза, включающего применение системного противомикробного препарата в сочетании с топической иммуномодулирующей терапией, у 107 пациентов (94 женщины и 13 мужчин). Показано, что комбинированная этиопатогенетическая терапия с использованием иммуномодулирующего препарата Генферон по сравнению со стандартной терапией чаще вызывает элиминацию возбудителя (у 94,2% пациентов против 76,2% соответственно), способствует более быстрому купированию патологического симптомокомплекса (у 100% пациентов против 91% к 11-му дню терапии), препятствует развитию рецидивов (13% случаев рецидива против 30%). Представлена схема комплексной терапии уrogenитального трихомониаза у мужчин и женщин.

Ключевые слова: уrogenитальный трихомониаз, антибиотикотерапия, иммуномодуляторы, Генферон

Уrogenитальный трихомониаз (УТ) – одно из наиболее распространенных заболеваний мочеполовой системы у лиц репродуктивного возраста.

По данным Всемирной организации здравоохранения, в мире трихомониазом страдают около 170 млн человек. В России он является причиной 20–40% всех обращений к гинекологу и 60% визитов в кожно-венерологический диспансер [1].

Возбудитель уrogenитального трихомониаза – *Trichomonas vaginalis* – паразитическое простейшее, относящееся к классу жгутиковых, тропное к цилиндрическому эпителию мочеполовых органов. Высокая инвазивность данного микроорганизма обусловлена рядом продуцируемых им белков (фибронектин,



антитрипсин, гиалуронидаза и др.), обеспечивающих прикрепление и внедрение в эпителиоциты, а также защиту от разрушения в месте инвазии. Благодаря жгутикам *T. vaginalis* обладает способностью активно перемещаться, чем объясняется восходящий характер распространения инфекции. *T. vaginalis* передается, как правило, половым путем. Многочисленные половые партнеры, беспорядочная половая жизнь и пренебрежение принципами безопасного секса объясняют распространенность УТ в промискуитетной группе (лица, занимающиеся проституцией, наркозависимые и т.п.). Клинически урогенитальному трихомониазу свойственен определенный полиморфизм проявлений, обусловленный формой инфекционного процесса (трихомонадоносительство, острый и хронический трихомониаз). У женщин УТ может протекать в виде вульвовагинита, уретрита, вестибулита, бартолинита, кольпита, реже в виде сальпингоофорита и эндометрита. У мужчин при трихомониазе чаще поражаются уретра, семенные пузырьки и предстательная железа, реже бульбоуретральные железы, мочевого пузырь, придатки яичка [2]. Неблагоприятным исходом УТ может стать формирование множественных стриктур уретры, недержание мочи, возникновение метапластических изменений цервикального эпителия, развитие псевдоабсцессов бартолиновых желез, нарушение эректильной функции (у мужчин), невынашивание беременности (у женщин), бесплодие (и у тех, и у других). В ходе крупномасштабных американских исследований установлена достоверная корреляция между частотой возникновения рака простаты и перенесенным трихомониазом в анамнезе. *T. vaginalis* повышает риск развития агрессивных форм рака предстательной железы [3]. Трихомониаз часто становится причиной возникновения осложнений во время беременности:

он вызывает нарушения формирования плаценты, преждевременные разрывы околоплодных оболочек, повышает частоту преждевременных и запоздалых родов, а также рождения детей с признаками внутриутробной гипотрофии. Как показали результаты последних исследований влияния трихомониаза на течение беременности и постнатальное развитие, заражение трихомониазом во II триместре беременности связано с повышенным риском рождения детей с легкой или тяжелой степенью задержки интеллектуального развития [4].

Данные иммунологического обследования больных трихомониазом свидетельствуют о негативном влиянии *T. vaginalis* на состояние местной иммунологической реактивности мочеполовых органов. Длительное течение УТ сопровождается угнетением Т-клеточного звена, дисглобулинемией, дисбалансом иммунорегуляторного индекса, угнетением фагоцитарной активности лейкоцитов и комплементарной активности сыворотки крови, снижением титра лизоцима [1]. При исследовании влагалищного секрета у женщин и отделяемого из мочеиспускательного канала у мужчин, больных трихомониазом, отмечается достоверно сниженное содержание секреторной фракции иммуноглобулина А (IgA) на фоне повышенной концентрации специфического IgA в сыворотке крови [5]. При более детальном исследовании влагалищного секрета наблюдается повышение уровней провоспалительных цитокинов, таких как интерлейкин (ИЛ) 1-бета и ИЛ-6, на фоне сниженного уровня фактора некроза опухоли альфа. Кроме того, значительно сокращается локальная выработка интерферонов (ИФН) не только в результате снижения индукции их синтеза естественными киллерами и клетками моноцитарного ряда, но и в результате образования антител против экзогенного рекомбинантного

Трихомониаз часто становится причиной возникновения осложнений во время беременности: он вызывает нарушения формирования плаценты, преждевременные разрывы околоплодных оболочек, повышает частоту преждевременных и запоздалых родов, а также рождения детей с признаками внутриутробной гипотрофии.

ИФН, особенно при хронизации инфекционного процесса [5]. Трудности в лечении трихомониаза обусловлены достаточно высокой резистентностью *T. vaginalis* к препаратам стандартной терапии. В частности, существуют данные об устойчивости трихомонад к 5-нитроимидазолам. Исследования последних лет показали, что резистентность отдельных штаммов *T. vaginalis* вызвана модификацией их генома, в результате которой происходит ингибирование гена, ответственного за выработку ферредоксина, необходимого для активации молекулы метронидазола [6, 7, 8, 9, 10]. Результаты исследований свидетельствуют также о развитии резистентности *T. vaginalis* к действию метронидазола в аэробных условиях, что может быть связано со способностью кислорода снижать степень токсического воздействия препарата на данный микроорганизм [6]. Сопутствующий трихомониазу иммунологический дисбаланс, многоочаговость поражения, склонность к персистенции, частое сочетание с другими возбудителями урогенитальных инфекций, легкое развитие осложнений, а также устойчивость отдельных штаммов *T. vaginalis* к действию стандартных противопротозойных препаратов об-



ясняют необходимость включения в терапию современных иммуотропных и симптоматических лекарственных средств.

На основании этих данных нами был разработан новый метод комбинированной терапии острой формы уrogenитального трихомониаза, включающий этиологическое противопроtoзойное и антибактериальное лечение ципрофлоксацином и тинидазолом (препарат Цифран СТ, Ranbaxy Laboratories Ltd., Индия) на фоне патогенетически обоснованного топического применения суппозиторий, содержащих интерферон человеческого рекомбинантный альфа-2b, таурин и бензокаин (препарат Генферон, ЗАО «Биокад», Россия).

Целью настоящего исследования, проведенного на клинической базе кафедры клинической микологии и дерматовенерологии Российского университета дружбы народов (ГКБ № 14 им. В.Г. Короленко) и медицинского центра «Венера-Центр», стало изучение клинико-лабораторной эффективности комбинированного лечения уrogenитального трихомониаза, включающего применение системного противомикробного препарата в сочетании с топической иммуномодулирующей терапией.

Характеристика исследуемых препаратов

Высокую эффективность в лечении многих инфекционно-воспалительных гинекологических заболеваний продемонстрировал комбинированный противомикробный препарат Цифран СТ, в состав которого входят ципрофлоксацина гидрохлорид и тинидазол. В настоящее время этот антибиотик используется для лечения микст-инфекций, вызванных анаэробными и аэробными микроорганизмами, инфекций желудочно-кишечного и уrogenитального тракта бактериальной и протозойной этиологии. Тинидазол – противопроtoзойное и противомикробное средство, эффективное в отношении *T. vaginalis* и некоторых других простейших, а также возбудителей анаэробных инфекций. Благодаря высокой липофильности тинидазол проникает внутрь трихомонады, где восстанавливается до активной формы, повреждает структуру ДНК и угнетает биосинтетические процессы. Ципрофлоксацин – антибиотик широкого спектра действия, активный в отношении большинства аэробных грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов.

В течение последних лет в гинекологической и урологической практике с целью повышения эффективности стандартных схем этиотропной терапии с успехом используется один из современных представителей иммуномодулирующих лекарственных средств для местного применения – препарат Генферон суппозитории для вагинального и ректального введения. В состав препарата Генферон входят рекомбинантный человеческий интерферон альфа-2b, таурин и бензокаин. Топическое применение рекомбинантного человеческого интерферона альфа-2b оказывает выраженное воздействие на состояние местного иммунитета за счет повышения киллерной активности иммунокомпетентных клеток

(прежде всего CD8+ Т-лимфоцитов, NK-клеток и макрофагов), усиления клеточно-опосредованных реакций, стимуляции фагоцитоза, пролиферации В-лимфоцитов и синтеза специфических антител, повышения содержания секреторного IgA и лизоцима в секретах. Интерферон альфа-2b проявляет синергизм с антибактериальными средствами за счет повышения продукции оксида азота (NO), стимулируя NO-зависимую бактерицидность [3, 10]. Таурин – незаменимая серосодержащая аминокислота, которая помимо выраженного антиоксидантного действия оказывает метаболические, регенераторные и репаративные эффекты, ускоряет процессы эпителизации. Бензокаин, являющийся местным анестетиком, устраняет болезненные ощущения, зуд, жжение, характерные для острого периода трихомониаза. Эффективность и безопасность препарата Генферон в терапии различных инфекционно-воспалительных заболеваний уrogenитального тракта была доказана в ходе многочисленных клинических испытаний, в том числе у женщин во II–III триместре беременности.

Материалы и методы

Продолжительность исследования составила 30 дней, в течение которых было проведено 3 визита. Больных отбирали на базе ГКБ № 14 им. В.Г. Короленко и МЦ «Венера-Центр». Во время скринингового визита оценивалось соответствие пациента критериям включения/исключения, подписывалось информированное согласие, осуществлялся сбор анамнеза с регистрацией имеющихся или ранее перенесенных заболеваний (в том числе уrogenитального тракта), сопутствующей терапии, проводились тщательный клинический осмотр, микроскопия мазка, культуральное исследование с использованием питательных сред НПО «Питательные среды» (ФГУП «НПО Микроген»),

NB

Препарат Генферон: показания к применению

В составе комплексной терапии при инфекционно-воспалительных заболеваниях уrogenитального тракта у взрослых: генитальный герпес; хламидиоз; уреаплазмоз; микоплазмоз; рецидивирующий вагинальный кандидоз; гарднереллез; трихомоноз; папилломавирусная инфекция; бактериальный вагиноз; эрозия шейки матки; цервицит; вульвовагинит; бартолинит; аднексит; простатит; уретрит; баланит; баланопостит.



полимеразная цепная реакция (ПЦР) и NASBA-диагностика (NASBA – Nucleic Acid Sequence Based Amplification – амплификация, основанная на последовательности нуклеиновых кислот) (тест-система «АмплиСенс-100», ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора). Микроскопическое исследование отделяемого из половых органов осуществлялось стандартным методом. Все исследуемые клинические образцы, полученные от мужчин и женщин, окрашивали красителем – метиленовым синим. Для этого исследуемый материал наносили тонким слоем на предметное стекло и равномерно растирали по всей поверхности. Мазок высушивали на воздухе и наносили на него 1%-ный водный раствор метиленового синего на 2 минуты, а затем смывали краситель водой.

После проведения всех описанных процедур больные были распределены в 2 группы – основную и группу сравнения. Пациенты основной группы получали препарат Генферон 1 000 000 МЕ *per rectum* (мужчины) или 500 000 МЕ *per vaginam* (женщины) 2 раза в сутки в течение 10 дней параллельно с 10-дневным курсом антибактериального препарата (ципрофлоксацин 500 мг + тинидазол 600 мг) внутрь по 1 таблетке 2 раза в день. Больным из группы сравнения была назначена антибактериальная монотерапия в сочетании с плацебо, имитировавшим Генферон. Схема лечения аналогичная. Оценка терапевтического эффекта включала процедуры, идентичные таковым на скрининговом визите, и проводилась в конце курса терапии и на 30-й день после начала лечения. Эффективность проведенного лечения определяли на основании динамики жалоб больных, данных лабораторного исследования и частоты развития рецидивов.

Результаты и их обсуждение

Для оценки эффективности препаратов Цифран СТ и Генферон

были обследованы 107 пациентов (94 женщины и 13 мужчин) с установленным диагнозом урогенитального трихомониаза. В основную группу вошли 86 больных, в группу сравнения – 21 пациент. В исследование были включены мужчины и женщины в возрасте от 18 до 61 года. На момент начала исследования большинству из них было 21–25 лет.

Основные жалобы мужчин, больных трихомониазом, были на патологические выделения из уретры (70% пациентов), зуд и жжение в уретре (31 и 70% соответственно), болевые ощущения во время мочеиспускания (38%), учащение мочеиспускания (23%). Жалобы на дискомфорт и болевые ощущения в промежности были зарегистрированы в 7,7% случаев.

Основная жалоба женщин – обильные выделения из влагалища (52,1%), сопровождавшиеся зудом (18,1%) и жжением (35,1%). Дискомфорт и болевые ощущения в нижних отделах живота испытывали 15% пациенток, дизурические расстройства регистрировались у 17% больных. В 6,4% случаев трихомониаз у женщин имел асимптоматическое течение.

По результатам микроскопического исследования *T. vaginalis* была диагностирована у всех 107 больных (100%).

Культуральным методом диагноз урогенитального трихомониаза был подтвержден у 80 больных (85,6%).

Методом ПЦР возбудитель трихомониаза определялся в образцах, полученных от 86 больных, то есть в 92% случаев.

В 12% случаев была выявлена смешанная инфекция, из них в 70% случаев трихомониаз сочетался с уреаплазмозом, в 62,5% – с микоплазменной инфекцией, в 15,4% – с генитальным герпесом, у 8% пациентов был диагностирован гарднереллез.

На фоне проводимого лечения у больных основной группы (n = 86) быстрее достигалось купирование болевого абдоми-

Установлена высокая терапевтическая эффективность сочетанного применения антибиотика широкого спектра действия и препарата Генферон в составе комплексной терапии урогенитального трихомониаза.

нального синдрома, симптомов дискомфорта (зуд, жжение) и исчезновение дизурических расстройств. Уже к 11-му дню от начала комплексной терапии выраженный клинический эффект наблюдался у 100% пациентов, получавших Генферон, и у 91% больных, которым проводилась антибактериальная монотерапия.

Лабораторные методы исследования установили элиминацию возбудителя у 81 пациента основной группы (94,2%) и лишь у 16 больных из группы сравнения (76,2%). Развития неблагоприятных побочных эффектов при использовании препарата Генферон не наблюдалось ни в одном случае на протяжении всего периода лечения.

Контрольное обследование, проведенное на 30-й день после начала лечения, показало, что комбинированная этиопатогенетическая терапия с использованием иммуномодулирующего препарата Генферон в абсолютном большинстве случаев вызывает наступление полного клинико-лабораторного выздоровления: по результатам клинического, микробиологического и молекулярно-генетического обследования – у 87% пациентов основной группы возбудитель *T. vaginalis* обнаружен не был и лишь у 13% выявлен вновь. В то же время в группе сравнения клинико-этиологического выздоровления удалось достичь лишь в 70% случаев, у 30% пациентов был выявлен рецидив



трихомониаза.

Эффективность комбинированной терапии урогенитального трихомониаза подтверждена тем, что топическое использование препарата Генферон в значительной мере снижает частоту рецидивирования инфекции (13%). Для сравнения: у пациентов, получавших только антибактериальную терапию, рецидив трихомониаза наблюдался в 30% случаев. В отсутствие этиотропного терапевтического эффекта больным назначали дополнительную терапию до наступления полного клинико-этиологического

выздоровления.

Выводы

Лечение урогенитальных инфекций на современном этапе развития медицинской науки в равной степени должно быть направлено на все звенья патологического процесса. Нами установлена высокая терапевтическая эффективность сочетанного применения антибиотика широкого спектра действия и препарата Генферон в составе комплексной терапии урогенитального трихомониаза. По сравнению со стандартной терапией лечение данными препаратами достоверно чаще вызы-

вало элиминацию возбудителя, способствовало более быстрому купированию патологического симптомокомплекса и препятствовало развитию рецидивов. Рекомендуемая схема комплексной терапии УТ:

- 1) Цифран СТ – внутрь по 1 таблетке 2 раза в день (10 дней);
- 2) Генферон:
 - женщины – по 1 суппозиторию в дозе 500 000 МЕ вагинально 2 раза в сутки в течение 10 дней одновременно с противомикробной терапией;
 - мужчины – по 1 суппозиторию в дозе 1 000 000 МЕ ректально 2 раза в сутки в течение

Литература

1. Ермоленко Д.К., Исаков В.А., Рыбалкин С.Б. и др. Урогенитальный трихомониаз. Пособие для врачей. СПб. – Великий Новгород, 2007.
2. Межевитинова Е.А. Трихомонадный вульвовагинит: клиника, диагностика и лечение // Гинекология. Т. 1. № 2. 1999. С. 17–22.
3. Stark J.R., Judson G., Alderete J.F. et al. Prospective study of Trichomonas vaginalis infection and prostate cancer incidence and mortality: Physicians Health Study // J. Natl. Cancer Inst. 2009. Vol. 101. № 20. P. 1406–1411.
4. Mann J.R., McDermott S., Barnes T.L. et al. Trichomoniasis in pregnancy and mental retardation in children // Ann. Epidemiol. 2009. Vol. 19. № 12. P. 891–899.
5. Мавров Г.И., Солошенко Э.Н., Никитенко И.Н. и др. Иммунопатологические реакции у пациентов с хронической трихомонадной инфекцией // Украинский журнал дерматологии, венерологии, косметологии. 2005. № 2. С. 73–77.
6. Land K.M., Delgadillo-Correa M.G., Tachezy J. et al. Targeted gene replacement of a ferredoxin gene in Trichomonas vaginalis does not lead to metronidazole resistance // Mol. Microbiol. 2004. Vol. 51. № 1. P. 115–120.
7. Lewis D.A., Habgood L., White R. et al. Managing vaginal trichomoniasis resistant to high-dose metronidazole therapy // Int. J. STD AIDS. 1997. Vol. 8. № 12. P. 780–784.
8. Sears S.D., O'Hare G. In vitro susceptibility of T. vaginalis // Antimicrob. Agents. Chemother. 1998. Vol. 32. P. 144–146.
9. Cudmore S.L., Delgaty K.L., Hayward-McClelland S.F. et al. Treatment of infections caused by metronidazole-resistant Trichomonas vaginalis // Clin. Microbiol. Rev. 2004. Vol. 17. № 4. P. 783–793.
10. Upcroft P., Upcroft J.A. Drug targets and mechanisms of resistance in the anaerobic protozoa // Clin. Microbiol. Rev. 2001. Vol. 14. № 1. P. 150–164.

Efficacy of the local application of immunotropic agents in combination therapy of urogenital trichomoniasis

E.A. Batkayev¹, A.O. Olisov², L.V. Imayeva¹, N.V. Batkayeva¹

¹ Peoples' Friendship University of Russia, Department of Clinical Mycology and Dermatovenerology

² Korolenko City Clinical Hospital No.14, Moscow

Contact person: Eduard Alexeyevich Batkayev, dermrudn-fpk@yandex.ru

Clinical and laboratory efficacy of combination treatment for urogenital trichomoniasis using systemic antimicrobials and local immunomodulatory therapy was studied in 107 patients (94 women and 13 men). Combination ethiopathogenetic treatment involving immunomodulatory agent Genferon was associated with higher frequency of pathogen elimination compared to the standard therapy (in 94.2% of patients vs 76.2%, respectively), more rapid symptoms reversal (in 100% of patients on the day 11 vs 91%, respectively), and lower relapse rate (13% vs 30%, respectively). Combination treatment regimen for urogenital trichomoniasis in women and men was presented.

Key words: urogenital trichomoniasis, antibiotic treatment, immunomodulatory agents, Genferon