

САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКИЙ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ  
ЭПИДЕМИОЛОГИИ И МИКРОБИОЛОГИИ им. ПАСТЕРА  
РОССИЙСКАЯ ВОЕННО-МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ  
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ им. ЯРОСЛАВА МУДРОГО  
ИНСТИТУТ МЕДИЦИНСКОГО ОБРАЗОВАНИЯ (ВЕЛИКИЙ НОВГОРОД)  
САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКИЙ ГОРОДСКОЙ КОЖНО-ВЕНЕРОЛОГИЧЕСКИЙ ДИСПАНСЕР  
ПЕНЗЕНСКИЙ ГОРОДСКОЙ КОЖНО-ВЕНЕРОЛОГИЧЕСКИЙ ДИСПАНСЕР

**Д. К. Ермоленко, В. А. Исаков, С. Б. Рыбалкин,  
Т. С. Смирнова, Ю. Ф. Захаркив**

# **УРОГЕНИТАЛЬНЫЙ ТРИХОМОНИАЗ**

Пособие для врачей

Санкт-Петербург – Великий Новгород  
2007

САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКИЙ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ  
ЭПИДЕМИОЛОГИИ И МИКРОБИОЛОГИИ им. ПАСТЕРА  
РОССИЙСКАЯ ВОЕННО-МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ  
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ им. ЯРОСЛАВА МУДРОГО  
ИНСТИТУТ МЕДИЦИНСКОГО ОБРАЗОВАНИЯ (ВЕЛИКИЙ НОВГОРОД)  
САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКИЙ ГОРОДСКОЙ КОЖНО-ВЕНЕРОЛОГИЧЕСКИЙ ДИСПАНСЕР  
ПЕНЗЕНСКИЙ ГОРОДСКОЙ КОЖНО-ВЕНЕРОЛОГИЧЕСКИЙ ДИСПАНСЕР

---

Д. К. Ермоленко, В. А. Исаков, С. Б. Рыбалкин,  
Т. С. Смирнова, Ю. Ф. Захаркив

# УРОГЕНИТАЛЬНЫЙ ТРИХОМОНИАЗ

Пособие для врачей

Санкт-Петербург — Великий Новгород  
2007

УДК

Ермоленко Д. К., Исаков В. А., Рыбалкин С. Б., Смирнова Т. С.,  
Захаркив Ю. Ф. Урогенитальный трихомониаз: Пособие для врачей. —  
СПб. — Великий Новгород, 2007. — 96 с.

Авторский коллектив:

ФГУН «Санкт-Петербургский НИИЭМ им. Пастера» Роспотребнадзора — ст. н.  
сотр. Д. К. Ермоленко;

Российская военно-медицинская академия — к. м. н. Ю. Ф. Захаркив;

Институт медицинского образования НовГУ имени Ярослава Мудрого —  
д. м. н., профессор кафедры микробиологии, иммунологии и инфекционных болез-  
ней, академик РАЕН В. А. Исаков;

Санкт-Петербургский городской кожно-венерологический диспансер — глав-  
ный врач, заслуженный врач РФ, к. м. н. Т. С. Смирнова;

Пензенский городской кожно-венерологический диспансер — к. м. н., С. Б. Ры-  
балкин.

Рецензенты:

В. Б. Сбойчаков — д. м. н., профессор, зав. кафедрой микробиологии Российской  
военно-медицинской академии;

Н. М. Беляева — д. м. н., профессор, зав. кафедрой инфекционных болезней  
РМАПО.

Утверждено руководителем РИС, проректором Института медицинского обра-  
зования НовГУ, д. м. н., профессором Г. Г. Брыжахиним.

В рекомендациях дана характеристика биологических свойств урогенитальных трихомонад, патогенез трихомониаза и смешанных протозойно-бактериальных инфекций. Представлена клиническая картина, классификация и клинические формы мочевого трихомониаза у женщин и мужчин. Даны современные методы лабораторной диагностики трихомониаза и определения чувствительности простейших к антипротозойным препаратам. Изложены способы лечения урогенитального трихомониаза с использованием современных антипротозойных средств, а также методы коррекции дисбактериоза кишечника и влагалища. Представлены результаты по клиническому использованию препаратов циклоферона в терапии мочевого трихомониаза, а также смешанных протозойно-бактериальных инфекций.

Рекомендации предназначены для дерматовенерологов, акушеров-гинекологов, инфекционистов, нефрологов, урологов, врачей общей практики, врачей-лаборантов, клинических ординаторов, интернов и студентов медицинских вузов.

Изготовлено ООО «Тактик-Студио».

Подписано в печать 05.03.2007.

Формат 60×88 $\frac{1}{16}$ . Бумага офсетная. Печать офсетная.

Гарнитура Minion. Усл. печ. л. 6.

Тираж 5000 экз.

© Коллектив авторов, 2007

© «Тактик-Студио» —

дизайн, оформление

# Содержание

Список сокращений .....	4
Глава 1. Этиология и эпидемиология .....	5
Глава 2. Патогенез .....	12
Глава 3. Лабораторная диагностика .....	18
Глава 4. Клиника .....	27
Общие признаки заболеваний половых путей у женщин .....	27
Общие признаки заболеваний половых путей у мужчин .....	28
Трихомониаз у женщин .....	29
Дисбактериоз влагалища .....	35
Трихомониаз у мужчин .....	39
Глава 5. Лечение мочеполового трихомониаза .....	43
Принципы лечения и лекарственные препараты .....	43
Критерии излеченности .....	56
Использование пробиотиков и пребиотиков .....	57
Глава 6. Клиническая эффективность препаратов циклоферона в терапии трихомониаза и смешанных инфекций .....	59
Циклоферон — высокоэффективный индуктор интерферонов .....	59
Использование препаратов циклоферона в клинической практике .....	67
Линимент 5% циклоферона в терапии инфекций, передаваемых половым путем .....	73
Заключение .....	90
Литература .....	92

## Список сокращений

ВИЧ	— вирус иммунодефицита человека
ВПГ-1	— вирус простого герпеса 1-го типа
ВПГ-2	— вирус простого герпеса 2-го типа
ВЭБ	— вирус Эпштейна-Барр
ВГЧ-6	— вирус герпеса человека 6-го типа
вДНК	— вирусная ДНК
ВПЧ	— вирус папилломы человека
ГГ	— генитальный герпес
ЕК	— естественные киллеры
ИДС	— иммунодефицитные состояния
ИЛ	— интерлейкин
ИППП	— инфекции, передающиеся половым путем
ИФА	— иммуноферментный анализ
ИФН	— интерферон
ПВИ	— папилломавирусная инфекция
ПГ	— простой герпес
ПЦР	— полимеразная цепная реакция
УГИ	— урогенитальные инфекции
УГТ	— урогенитальный тракт
УТ	— урогенитальный трихомониаз
ФНО	— фактор некроза опухоли
ЦМВ	— цитомегаловирус

# Глава 1

## Этиология и эпидемиология

Известно более 50 разновидностей трихомонад, они обнаруживаются у различных животных в ротовой полости, кишечнике и мочеполовых органах, обитают в водоемах. У человека выделено 3 вида трихомонад: урогенитальная, ротовая и кишечная. В России впервые выявил урогенитальных трихомонад И. П. Лазаревич в 1870 г. у беременных женщин и гинекологических больных.

Возбудитель инфекции — *Trichomonas vaginalis*, относится к царству Protozoa, подцарству Animalia, типу Sarcomastigophora, подтипу Mastigophora, классу Zoomastigophora, отряду Trichomonadidas. *T. vaginalis* имеет грушевидное тело длиной 10–36 мкм, удлинненное ядро, смещенное в передний конец, и вакуолизированную цитоплазму. На переднем конце расположены жгутики. Имеется ундулирующая мембрана, доходящая до середины тела. Сквозь все тело проходит осевая нить — аксостиль. Эти патогены способны образовывать цистоподобную форму, хотя они очень чувствительны к условиям среды обитания. Кроме того, паразитируя на клетках эпителия, *T. vaginalis* способна повторять рельеф клетки-хозяина. Атипичные формы маскируют возбудителя, осложняя его выявление при микроскопии. Перевести возбудителя в типичную форму и сделать его легко узнаваемым можно только с помощью культивирования. *T. vaginalis* хорошо растет на искусственных средах с pH 5,5–6,0 в анаэробных условиях в присутствии бактерий, которыми питаются. *T. vaginalis* инфицирует исключительно сквамозный эпителий урогенитального тракта (УГТ), размножаются простейшие за счет деления, являются факультативными анаэробами. Инкубационный период от 4 до 28 дней у половинных больных или 1–3 дня.

Урогенитальные трихомонады встречаются в трех формах: грушевидной (основная форма), амебоидной и округлой. Под влиянием специфической терапии изменяется форма и структура возбудителя, паразиты утрачивают способность к фагоцитозу и высвобождают ранее фагоцитированные микроорганизмы (бактерии, вирусы и пр.). Живые трихомонады видны как целые клетки, а погибшие превратились в облаковидные образования, выявляемые как слизь.

*Урогенитальный трихомоноз (УТ)* — широко распространенное инфекционное заболевание мочеполовой сферы. По данным ВОЗ, трихомонозом поражено около 10% населения. В отдельных социальных группах заболеваемость достигает 40%. ВОЗ ежегодно в мире регистрирует более 333 млн новых случаев инфекций, передающихся половым путем (ИППП), из них на мочеполовой трихомоноз приходится 170 млн случаев (Захаркив Ю. Ф., 2005; Кира Е. Ф. и др., 1996; Тихомиров А. Л. и др., 2003; Cates W., 1999).

В России на долю больных трихомонадными кольпитами приходится от 20 до 40% всех обращений в гинекологическую клинику и до 60% обращений в КВД. Лица, страдающие скрытыми и латентными формами инфекций, играют главную роль в ее распространении. В связи с этим лечению мочеполового трихомоноза подлежат партнеры выявленного больного даже в том случае, когда клинические проявления заболевания отсутствуют. В Российской Федерации ежегодно регистрируется более 2 млн больных ИППП, причем ведущее место в структуре воспалительных заболеваний урогенитального тракта (УГТ) занимает мочеполовой трихомоноз, в частности до 34,8% среди так называемых негонококковых уретритов (Захаркив Ю. Ф. и др., 2005).

Заболеваемость мочеполовым трихомонозом в различных регионах России существенно различается и составляет от 261 до 343 (и выше) на 100 000 населения (Адаскевич В. П., 1998; Скрипкин Ю. К. и др., 2001; Тихомиров А. Л. и др., 2003). Так, в Великом Новгороде заболеваемость УТ в 2000 г. составила 579,6 на 100 000 населения, в Иркутской области — 473,3, в Санкт-Петербурге — 263,6 на 100 000 населения. Причем заболеваемость УТ в Санкт-Петербурге снижается в последние годы (табл. 1).

Таблица 1

**Заболеваемость некоторыми ИППП  
в Санкт-Петербурге за 1994–2004 гг.  
(Смирнова Т. С. и др., 2005)\***

Годы	Хламидиоз		Трихомониаз		Урогенитальный герпес		Уреаплазмоз	
	Число больных	Показатель (на 100 000)	Число больных	Показатель (на 100 000)	Число больных	Показатель (на 100 000)	Число больных	Показатель (на 100 000)
1994	7807	158,8	24111	490,3	1251	25,4	7947	161,6
1995	13435	277,7	24050	497,0	998	20,6	12108	250,2
1996	13375	278,4	21081	438,9	1054	21,9	12066	251,2
1997	11702	244,9	18263	382,2	1408	29,5	11967	250,4
1998	11738	247,2	15414	324,6	1907	40,2	15290	322,0
1999	12242	258,9	14520	307,1	2490	52,7	18485	390,9
2000	11736	250,0	12375	263,6	3071	65,4	21842	465,3
2001	9903	212,5	10226	219,4	3606	77,4	21773	467,1
2002	8958	193,6	8856	191,4	3305	71,4	22188	479,5
2003	8399	184,0	7681	168,3	2825	61,9	24068	527,3
2004	8695	188,0	6943	128,5	2851	61,7	24424	528,2

\* — СПб ГорКВД. Следует отметить, что низкие показатели заболеваемости генитальным герпесом (ГГ) обусловлены, очевидно, необязательностью регистрации ГГ и недостаточной лабораторной диагностикой.

Мочеполовой трихомониаз имеет большое медицинское и социально-экономическое значение в связи с высокой инфицированностью людей, клиническим полиморфизмом, нередко хроническим течением



с рецидивами, поражением различных органов и систем. Трихомонозом страдают люди активного в половом отношении возраста — от 20 до 59 лет, редко дети. У женщин наиболее часто встречаются трихомонадные эндоцервициты (81%), вульвовагиниты (62%), реже — уретриты (18%), воспаления ампулы прямой кишки (Межевитинова Е. А. с соавт., 1999; Тихомиров А. Л. с соавт., 2003). Изолированное поражение того или иного участка мочеполовой системы наблюдается крайне редко. Мочеполовой трихомоноз у женщин часто проявляется в форме паразитоносительства или протекает в хронической форме (Thomason J. L., Gelbert S. M., 1989; Прилепская В. Н., 2000; Тихомиров А. Л., Олейник Ч. Г., 2003, и др.).

При инфицировании трихомонадами беременных наблюдается предрасположенность к повреждениям плаценты (Minkoff H. и др., 1984; Wilson T. E. и др., 1996), преждевременным родам и невынашиванию плода (Cotch M. F., 1990). Трихомонадная инвазия может служить причиной развития опухолей шейки матки (Kharsany A. B. et al., 1993; Zhang Z. F. et al., 1994), различных воспалительных заболеваний органов малого таза (ВЗОМТ) и бесплодия. Наряду с другими ИППП мочеполовой трихомоноз увеличивает риск инфицирования ВИЧ (Laga M. et al., 1993, 1994), так как в очаге воспаления наблюдается скопление ВИЧ-чувствительных Т-лимфоцитов (Laga M. et al., 1993; Swygard H. et al., 2004).

Среди девочек и подростков, страдающих неспецифическими вульвовагинитами, у 55,8% обнаружена хламидийная УГИ, у 10,2% — уреаплазменная, у 7,3% — гонококковая, у 5,8% — гарднереллезная и у 20,6% — трихомонадная инфекция. В 54,4% среди них обнаружена смешанная инфекция, а у 53,5% диагностированы ВЗОМТ (Chaika V. K. et al., 1995). В. В. Дубенский, В. П. Кузнецов (1996) выявляли урогенитальный хламидиоз у 62,1%, гонококковую инфекцию — у 24,3%, уреаплазменную — у 16,2%, герпетическую — у 16%, трихомонадную — у 14,8% обследованных больных.

Заболевание передается половым путем, при внебрачных половых связях инфицируется 67–71% выявленных больных трихомонозом

(Клименко Б. В. и др., 2001). Очень редко регистрируются случаи заражения при бытовых контактах: через перчатки, подкладные клеенки и судна, ночные горшки, сиденья унитаза и пр.

В эпидемическом процессе имеют значение малосимптомные, вялые формы болезни, а также трихомонадоносительство. При этом признаки воспаления отсутствуют, а возбудитель выявляется при рецидивах воспалительных заболеваний у одного из половых партнеров. Трихомонадоносительство — это не простое транзитное носительство простейших, а активный системный инфекционный процесс с реакцией микроорганизма на патогенный фактор. Частота носительства *T. vaginalis* среди обследованных женщин составляет 10–35%, а среди мужчин 2–41% (Клименко Б. В. и др., 2001; Рыбников В. И., 1964). Иммунный ответ на инфицирование *T. vaginalis* у трихомонадоносителей развивается недостаточно вследствие антигенного родства трихомонад с некоторыми тканями человека, отмечено повышение концентрации секреторного IgA в слизи влагалища и канала шейки матки. Трихомонадоносительство способствует эпидемиологическому распространению возбудителя среди половых партнеров.

Большое значение в клинике и эпидемиологии урогенитальных заболеваний, и особенно мочепоолового трихомониаза, придается формированию микробиоценозов половых путей (Клименко Б. В., 2000; Копылов В. М. и др., 2001). Вместе с тем, вопросы о частоте выявления различных микроорганизмов в ассоциации с *T. vaginalis* и механизмах их патогенного влияния в литературе освещены недостаточно. Считают, что сочетание возбудителей урогенитальных инфекций (УГИ) имеет неслучайный характер и определяется комплексом причин экзогенной и эндогенной природы, имеет значение среда организма хозяина (Дерябин Д. Г., Борисов С. Д., 1998). Основными патогенами, вызывающими УГИ, являются *T. vaginalis* и *S. trachomatis* (Машкилейсон А. Л., Гомберг М. А., 1994). При обследовании в 1991 г. 2519 мужчин различные УГИ были выявлены у 79% больных, из них в 48% случаев — УТ, в 42% — урогенитальный хламидиоз, в 22% — смешанная трихомонадно-хламидийная инфекция. Диагностированные УГИ у 38,6% больных

характеризовались торпидным хроническим течением и устойчивостью к используемым химиопрепаратам (Чуприн А. Е., Якубович А. И., 2003). Рецидивирующее течение УГИ у мужчин способствует вовлечению в патологический процесс предстательной железы, семенных пузырьков, придатков яичек и пр.

На развитие хронических воспалительных процессов УГТ существенно влияет качественный и количественный состав микрофлоры. Показано, что отсутствие нормальной микрофлоры и высокие концентрации условно-патогенных микроорганизмов, превышающие в уретре значения  $10^4$  КОЕ/мл, способствуют более частому развитию воспаления УГТ (Сагалов А. В., 1999). Так, при изучении состава микрофлоры уретры 71 пациента с УТ у 35% больных простатитом трихомонады сочетались с хламидиями, у 17% — выявлены только трихомонады. В 16% случаев уретритов выявлена смешанная трихомонадно-хламидийная инфекция, в 35% — трихомонадная моноинфекция (Чуприн А. Е., Якубович А. И., 2003). Исследование сопутствующей микрофлоры выявило наличие условно-патогенных микроорганизмов: у 66% — *Staph. epidermidis*, у 40% — *E. faecalis*, а *E. coli* и *Staph. aureus* — у 8% больных, причем концентрация выделенных микроорганизмов превышала  $10^4$  КОЕ/мл, что указывает на возможное участие микрофлоры в поддержании воспаления в уретре (Чуприн А. Е., Якубович А. И., 2003).

Бактериальный вагиноз встречается у 20% женщин детородного возраста. Бактериальный вагиноз — это заболевание, которое возникает в результате резкого дисбаланса вагинальной микрофлоры и вызванное замещением нормальной микрофлоры влагалища, в которой преобладают лактобактерии, анаэробными микроорганизмами, *Gardnerella vaginalis* и *Mycoplasma hominis*. Помимо гарднерелл в вагинальном секрете женщин с бактериальным вагинозом обнаружены в большом количестве анаэробные бактерии: бактероиды, пептококки, пептострептококки.

Особую остроту приобретает также проблема лекарственно-устойчивых штаммов *T. vaginalis*, их клиническое и эпидемиологическое зна-

чение (Taru Meri et al., 2000; Swygard H. et al., 2004). Однако исследования по этой проблеме пока еще немногочисленны, а полученные результаты противоречивы. Прогресс в ее изучении сдерживается также отсутствием доступных для широкой практики методов определения чувствительности *T. vaginalis* к антипротозойным препаратам.

## Глава 2

### Патогенез

Патогенез и клиника урогенитального трихомониаза связаны с вирулентностью возбудителя и состоянием восприимчивости организма. Предрасполагающими факторами у женщин является гормональная недостаточность, сопутствующие заболевания, витаминные нарушения, сдвиг рН в щелочную сторону и др.

Урогенитальный трихомониаз (УТ) является многоочаговой, чаще смешанной протозойно-бактериальной (протозойно-вирусной) инфекцией, при этом обязательно надо учитывать этиологию и сопутствующей микрофлоры (Клименко Б. В. и др., 2001). Урогенитальные трихомонады локализуются там же, где и гонококки, но в отличие от последних они чаще проявляют себя как тканевые паразиты за счет имеющих у них протеаз. Фибронектины обеспечивают прикрепление трихомонад к поверхности эпителиальных клеток, антитрипсин на поверхности трихомонад защищает их от разрушения в местах инокуляции,  $\beta$ -гемолитическая активность паразита (фактор вирулентности) способствует преодолению защитных сил организма. Трихомонады продуцируют гиалуронидазу (фактор проникновения), что подчеркивает роль этого простейшего в повышении инвазивности, вызывают у больных эрозивно-язвенные поражения наружных половых органов на месте их внедрения, развитие в подслизистом слое мощных инфильтратов и метаплазию эпителия (Севастьянова Н. И., 1961).

Входными воротами инфекции являются наружные половые органы. На внедрение трихомонад ткани отвечают инфильтративным воспалением. При этом воспалительные изменения развиваются как в покровном эпителии, так и в строме. В эпителии изменения сводятся к

процессам дегенерации и десквамации, пролиферации и метаплазии с превращением цилиндрического эпителия в многослойный плоский. В подэпителиальных слоях изменения проявляются гиперемией, отеком и образованием воспалительного инфильтрата, состоящего из лимфоидных элементов, гистиоцитов, плазматических клеток с примесью лейкоцитов. Воспалительный инфильтрат может носить диффузный или очаговый характер. В случае локализации процесса в уретре выделяют стадии мягкого инфильтрата (с преобладанием сосудисто-экссудативных изменений) и твердого инфильтрата (с преобладанием соединительной ткани), в ряде случаев заканчивающиеся развитием стриктуры уретры. Трихомониаз не оставляет после себя невосприимчивости, поэтому возможны повторные заболевания.

Урогенитальный, или мочеполовой, трихомониаз может протекать в клинически манифестной форме (острой, подострой, хронической) либо скрытно, т. е. возможно трихомонадоносительство. Трихомонады активно развиваются в женских половых путях, чаще всего у женщин, имеющих опыт половой жизни, возможно инфицирование девочек от больных родителей и при рождении от больной мамы.

У женщин УТ поражает большие вестибулярные железы, преддверие влагалища и само влагалище, придатки яичников, трихомонады обнаруживают в секрете матки, в маточных трубах, околоплодной жидкости. У мужчин при трихомониазе поражаются уретра, семенные пузырьки, предстательная железа, бульбоуретральные (куперовы) железы, мочевого пузырь, почечные лоханки.

Выраженность клинических проявлений при любом топическом диагнозе несомненно зависит от формы инфекции, а утрата специфичности симптомов и цикличность заболевания связаны с высокой частотой смешанных инфекций. По разным данным, трихомониаз в виде моноинфекции наблюдается лишь в 3–13% случаев (Барышева М. В., Бульвахтер Л. А., 2001; Могилевец Т. Л., 2002).

Изучение взаимодействия трихомонад с вирусами показало, что трихомонады могут быть переносчиками вирусов: при сохранении нейтрального рН среды культивирования жизнеспособные вирусы

простого герпеса (ВПГ) сохранялись в трихомонадах 6 дней, а реовирусы 1, 2 типов — 9 дней. Сочетание вируса папилломы человека (ВПЧ) и ЦМВ может способствовать развитию диспластических изменений органов УГТ в связи с раздражающим действием генома ЦМВ в эпителиальных клетках (возможна пожизненная персистенция и реактивация ЦМВ). При этом ВПЧ высокого онкогенного риска воздействует длительное время, возможны мутации генов ВПЧ (варианты генов E2, E6-E7), что определяет повышенный риск предраковой патологии, предположительно путем модуляции репликации и интеграции ВПЧ в геном клетки человека (Клименко Б. В. и др., 2001; Сафронникова Н. Р. и др., 2005). ВПЧ обладает высоким тропизмом и инфицирует клетки базального слоя эпителия и слизистых оболочек. Инфицирование эпителиальных клеток ВПЧ — необходимое, но недостаточное событие для ракового перерождения. Условиями формирования необратимой неоплазии являются: 1) активная экспрессия генов E6 и E7 ВПЧ, 2) индукция метаболических механизмов конверсии эстрадиола в 16 $\alpha$ -гидроксистерон (16 $\alpha$ -ОН), который относится к категории «агрессивных гормонов», вызывающих длительный эффект, 3) индукция множественных повреждений хромосомной ДНК в инфицированной клетке, которая завершает процесс перерождения. Таким образом, ВПЧ, стимулируя преимущественное образование 16 $\alpha$ -гидроксистерона, обеспечивает высокий устойчивый синтез вирусного онкобелка E7, отвечает как за малигнизацию инфицированных клеток, так и за подавление системы иммунологического надзора, обеспечивая таким образом благоприятные условия для роста злокачественных клеток (Киселев В. И., 2004).

Заслуживает внимания с позиции вирусного канцерогенеза факт обнаружения ДНК вируса Эпштейна-Барра (ВЭБ) в 18–38% проб из шейки матки здоровых и больных женщин. Не исключено, что инфицирование лимфоцитов ВЭБ ведет к нарушениям локального противоопухолевого иммунного ответа, что на фоне папилломатозной инфекции облегчает ВПЧ-индуцированный процесс малигнизации цервикального эпителия (Сафронникова Н. Р. и др., 2005).

## Патогенез смешанных инфекций

Особенностью современного течения всех урогенитальных инфекций является частая ассоциация их друг с другом, а также с заболеваниями, вызванными другими микроорганизмами, многоочаговость поражения, малосимптомность, наличие тяжелых осложнений и сложность терапии. Смешанные инфекции у мужчин встречаются в 70%, а у женщин в 90% общего числа больных воспалительными заболеваниями УГТ (Делекторский В. В. и др., 1983). Имеются сообщения о взаимостимулирующем действии смешанной трихомонадно-уреаплазменной, гонорейно-уреаплазменной инфекций. В связи с этим при воспалительных процессах органов УГТ могут одновременно находиться ассоциированные инфекции, которые усиливают патогенные свойства друг друга (Козлова В. И. и др., 1986; Скрипкин Ю. К. и др., 1986). Смешанные инфекции среди заболеваний, передаваемых половым путем, выявлены в 52% случаев, из них более трети имели сочетание трех и более возбудителей (Кира Е. Ф., 1996). При этом урогенитальный хламидиоз был у 23,1%, уреа- и микоплазмоз — у 11,5%, вирусные поражения — у 9,2%, кандидоз половых органов — у 33,1% больных.

Считают, что смешанная инфекция является качественно новой формой инфекции, а не суммарной составляющей ее моноинфекций, что зависит от количественного соотношения патогенных и условно-патогенных микроорганизмов, от взаимоотношений между отдельными патогенами и от активации некоторых из них в присутствии других. При смешанных инфекциях одни возбудители могут создавать благоприятные условия для проникновения, персистенции и размножения других микроорганизмов (Козлова В. И., Пухнер А. Ф., 2003; Ляшенко Ю. И., 1989). Так, известна связь между гонококковой инфекцией и инфицированностью микоплазмой (уреаплазмой), показано синергическое действие уреаплазм и гарднерелл у беременных при гипертонии. Выраженные воспалительные изменения у мужчин после излечения трихомоноза в 46% случаев поддерживаются сопутствующей микрофлорой. Нормальная микробная флора восстанавливается в уретре только после исчезновения трихомонад. Следует отметить, что



ответные иммунные реакции организма на смешанную инфекцию менее интенсивны, чем на бактериальную моноинфекцию.

Успехи в профилактике и лечении урогенитальной, как правило, смешанной вирусно-бактериальной инфекции непосредственно зависят от совершенства используемых методов диагностики, которые применяются не менее 2 раз при работе с пациентом — при идентификации возбудителей и при определении степени излеченности. В наших исследованиях по данным реакции прямой иммуофлюоресценции (ПИФ), например, генитальный герпес (ГГ) как моноинфекция протекал лишь у 22% больных, в 78% случаев были выявлены микробные ассоциации. У 46% лиц выявлен паразитоценоз, обусловленный двумя возбудителями, в том числе хламидии были выявлены в 40% случаев. Реже в мазках определяли трихомонады, гарднереллы, гонококки. У 27% больных паразитоценоз был представлен тремя, у 5,2% — четырьмя возбудителями. Причем чаще отмечалось сочетание хламидий с гарднереллами и грибами рода *Candida*. Полученные данные обосновывают необходимость тщательного бактериологического обследования больных ИППП с целью выявления сочетаний патогенных агентов, а также углубленного изучения патогенеза смешанных инфекций урогенитального тракта, что позволит проводить дифференцированную комплексную терапию (Исаков В. А., Ермоленко Д. К., 1991; Исаков В. А. и др., 2006; Куляшова Л. Б., Березина Л. А., 2004).

Результаты, подтверждающие наши наблюдения, получены при изучении частоты сочетания ВПГ с другими возбудителями ИППП в зависимости от клинического течения рецидивирующего ГГ (Сафронова М. М., 2003). Наиболее частыми ассоциантами были хламидии, трихомонады и микоплазмы, часто сопутствовали дисбиотические состояния влагалища, особенно бактериальный вагиноз и генитальный кандидоз (табл. 2).

При часто рецидивирующем ГГ в  $63,4 \pm 0,7\%$  случаев доминировали ассоциации с хламидиями, трихомонадами и микрофлорой, характерной для бактериального вагиноза. У больных с редкими рецидивами ГГ в  $82,3 \pm 0,2\%$  выявлялись более разнообразные микробные ассоциации,

среди которых преобладали хламидии ( $35,9 \pm 2,1\%$ ) и трихомонады ( $30,2 \pm 2,0\%$ ). В группе больных с латентным ГГ из патогенной флоры чаще обнаруживались хламидии ( $30,0 \pm 4,0\%$ ), микоплазмы ( $23,9 \pm 1,0\%$ ) и трихомонады ( $22,3 \pm 3,6\%$ ), а среди условно-патогенной — микроорганизмы, связанные с бактериальным вагинозом и генитальным кандидозом.

Таблица 2

**Частота ИППП и дисбиоза влагалища у пациенток различных клинических групп (Сафронова М. М., 2003)**

Патология	ЧРГГ (n=112)		РРГГ (n=530)		ЛГГ (n=130)		Отсутствие ГГ (n=328)	
	n	M±m, %	n	M±m, %	n	M±m, %	n	M±m, %
Сифилис	3	2,7±0,3*	9	1,7±0,3	5	3,9±0,4**	6	1,8±0,3
Гонорея	12	10,7±0,7**	58	10,9±0,7**	10	7,7±0,6	23	7,0±0,5
Трихомониаз	12	10,7±0,7**	160	30,2±2,0**	29	22,3±3,6**	179	58,7±2,7
Хламидиоз	21	18,8±3,7**	190	35,9±2,1**	39	30,0±4,0**	172	52,4±2,3
Микоплазмоз	25	22,3±1,0**	101	19,1±0,9**	31	23,9±1,0**	99	30,2±1,2
Бактериальный вагиноз	28	25,0±4,1**	262	49,4±2,2**	68	52,3±4,4**	250	76,2±2,3
Генитальный кандидоз	16	14,3±3,3**	149	28,1±2,0**	40	30,8±1,3**	204	62,2±2,7

Обозначения: ЧРГГ — часто рецидивирующий ГГ; РРГГ — редко рецидивирующий ГГ; ЛГГ — латентный ГГ; сравнение с группой «отсутствие ГГ»; n — число больных; \* —  $p < 0,05$ ; \*\* —  $p < 0,01-0,001$ .

## Глава 3

# Лабораторная диагностика

### Принципы лабораторной диагностики мочеполового трихомониаза

#### 1. Лабораторные методы исследований

Материалом для паразитологических исследований у женщин служит отделяемое из цервикального канала, смыв из влагалища и осадок мочи; у мужчин — отделяемое из уретры, центрифугат свежевыпущенной мочи, секрет предстательной железы и эякулят.

Накануне обследования женщинам в течение суток не рекомендуется делать спринцеваний. Материал для анализа берется у них со слизистой заднего свода влагалища. В некоторых случаях исследуется отделяемое из цервикального канала.

Мужчинам перед обследованием предлагается в течение 3–4 ч воздерживаться от мочеиспусканий. Материал из уретры у них забирается с глубины 5–7 см специальным зондом или ложкой Фолькмана. Исследуется также секрет предстательной железы и эякулят. Если речь идет о хронической трихомонадной инвазии, накануне исследования рекомендуется сделать провокацию гоновакциной, пирогеналом или неспецифическую (алкогольную).

#### 1.1. Диагностика мочеполового трихомониаза

Диагностика мочеполового трихомониаза проводится путем микроскопии нативных препаратов, а также мазков, окрашенных метиленовым синим, по Романовскому-Гимзе и по модифицированному способу Грама. Для обнаружения трихомонад в нативных препаратах исследу-

ется эякулят, секрет предстательной железы и осадок мочи у мужчин и смыв из влагалища у женщин.

### **Исследование нативных препаратов**

Нативные препараты готовятся и исследуются сразу же после взятия материала. Если это невозможно, материал помещается в питательную среду, обеспечивающую кратковременное сохранение трихомонад, из расчета 1 мл исследуемого материала на 5 мл среды. Материал должен быть доставлен в лабораторию в теплом виде, сроки доставки материала не должны превышать 2 часов.

Для приготовления препарата на предметное стекло наносится капля теплого изотонического раствора хлорида натрия или раствора Рингера-Локка, с которой смешивается исследуемый материал. Взвесь накрывается покровным стеклом и микроскопируется при увеличении объектива 40 и окуляра 7 или 10.

При изучении нативного препарата особое внимание обращается на размеры и форму трихомонад, характер их движения, внутреннее содержимое клеток. В типичных случаях трихомонады обнаруживаются в виде подвижных образований грушевидной, реже овальной формы, размером в среднем от 13 до 17 мкм. Характер их движений толчкообразный. Иногда удается заметить движение свободных жгутиков. Ядра трихомонад чаще не обнаруживаются или плохо различимы. Цитоплазма трихомонад обычно зернистая, чаще вакуолизована.

Наиболее часто в настоящее время встречаются округлые или овальные, слабоподвижные или неподвижные (амастиготные) формы, которые следует отличать от лейкоцитов — сегментоядерных нейтрофилов, а также «голых ядер» эпителиоцитов и клеток молодого эпителия. В этом случае ведущими диагностическими критериями являются размеры трихомонад (чаще от 13 до 17 мкм), диффузная зернистость цитоплазмы, наличие в ней вакуолей, а также отсутствие хорошо различимого ядра.

Размеры лейкоцитов, имеющих округлую, реже овальную форму, как правило, не превышают 10 мкм. Цитоплазма лейкоцитов прозрачна, зернистость обычно не отмечается или слабо выражена. Сегментоядерные

нейтрофилы обычно содержат хорошо различимое сегментированное ядро.

Голые ядра эпителиоцитов отличаются от трихомонад относительно толстой оболочкой (кариолеммой) и иным характером зернистости (отдельные глыбки хроматина). В клетках молодого эпителия, даже если они по размерам соответствуют трихомонадам и обладают зернистостью, всегда прослеживается четко различимое округлое или овальное ядро.

В некоторых случаях обнаруживаются амебоидные формы *T. vaginalis*, длина тела которых достигала 30 мкм, а также атипично делящиеся (почкующиеся) клетки. Основными дифференциально-диагностическими критериями, отличающими атипичных трихомонад от клеток эпителия и лейкоцитов, служат наличие в цитоплазме этих простейших выраженной зернистости и вакуолей, а также отсутствие хорошо различимого ядра. Кроме того, они значительно крупнее, чем наиболее часто встречающиеся форменные элементы — сегментоядерные нейтрофилы. По размеру такие трихомонады могут быть сопоставимы с моноцитами, которые, в отличие от них, имеют четко выраженное ядро и никогда не встречаются в значительных концентрациях (несколько клеток в каждом поле зрения). При отсутствии типичных форм клеток трихомонад диагноз трихомониаза может считаться лишь предположительным и должен подтверждаться другими методами.

Исследование нативных препаратов обычно сочетают с микроскопией окрашенных мазков при увеличении объектива 90 (масляная иммерсия) и окуляра 7 или 10. Исследование окрашенных мазков несколько повышает вероятность обнаружения трихомонад за счет учета не только подвижных, но и неподвижных клеток. Кроме того, при просмотре окрашенных мазков лучше выявляется ряд вспомогательных признаков, которые косвенно указывают на наличие воспалительного процесса. К ним относятся скопление лейкоцитов на клетках плоского эпителия или вокруг них; большое количество слизи в мазках, наличие безъядерных клеточных образований и «голых» ядер эпителиальных клеток в цервикальном отделяемом и др.

### **Окраска метиленовым синим**

Готовится 1% водный раствор метиленового синего. Высушенный на воздухе мазок фиксируется в течение 3 мин 96% этиловым спиртом, высушивается, после чего на него наносили на 1 мин раствор метиленового синего. Оставшийся краситель осторожно смывается слабой струей холодной воды и мазок высушивается.

Трихомонады в препарате имеют округлую или овальную форму, с интенсивно окрашенными в синий цвет ядрами; цитоплазма клеток светло-синяя, с нежной сетчатой структурой, вакуоли — бесцветны.

### **Окраска по Романовскому-Гимзе**

Высушенный на воздухе мазок фиксируется смесью Никифорова (абсолютный этиловый спирт и эфир в соотношении 1 : 1). Раствор краски Романовского (азур-эозин) перед употреблением разводится дистиллированной водой в соотношении 0,3 мл на 10 мл воды и пипеткой наносится на горизонтально расположенные препараты на 30–40 минут. Затем они быстро промываются водой и высушиваются.

В окрашенных препаратах трихомонады имеют эксцентрично расположенное овальное пурпурно-фиолетовое ядро. Цитоплазма клеток окрашивается в светло-синий цвет, вакуоли остаются бесцветными, оболочка клеток четко заметна.

### **Окраска по модифицированному способу Грама**

Для окраски используются следующие реактивы:

1. 1% раствор генцианвиолета (1 г генцианвиолета растворяется в 100 мл кипящей дистиллированной воды, полученный раствор пропускается в горячем виде через бумажный фильтр).
2. Водный раствор Люголя (2 г калия йодида растворяется в 300 мл дистиллированной воды, к полученному раствору добавляется 1 г чистого йода, после чего раствор фильтруется через бумажный фильтр).
3. 3,96% этиловый спирт.
4. 1% водный раствор нейтрального красного (1 г нейтрального

красного растворяется в 100 мл дистиллированной воды и пропускается через бумажный фильтр).

Препарат накрывается полоской фильтровальной бумаги и заливается раствором генцианвиолета на 1–2 мин, после чего бумага снимается, препарат осторожно промывается водопроводной водой и на несколько секунд заливается раствором Люголя (до почернения мазка). Остаток раствора смывается, препарат обесцвечивается в 96% этиловом спирте до тех пор, пока с тонких участков препарата перестают стекать фиолетовые струйки. После смывания спирта водой препарат сразу же докрашивается в течение 3 мин раствором нейтрального красного, затем тщательно промывается и высушивается.

При микроскопии окрашенных мазков ядра клеток *T. vaginalis* окрашиваются в фиолетовый цвет, цитоплазма — в красно-оранжевый цвет разной интенсивности. Метод окраски по Граму позволяет также диагностировать гонорею. В некоторых случаях для подтверждения диагноза трихомониаза используется ПЦР и культуральный метод.

### Культуральный метод

Для диагностики мочеполового трихомониаза многие авторы используют культуральный метод. Существует достаточно большое количество питательных сред для культивирования трихомонад: среды СКДС, СДС-199 (Васильев М. М. и др., 1980; Яцуха М. В., 1982; Беднова В. Н. и др., 1981, 1982, 1985; Клименко Б. В., 1987, 2000), синтетическая среда Линстеда (Linstead D., 1981); среда Даймонда (Diamond L. S. 1987, 1995), среда «Vagicult» и др.

Нами *T. vaginalis* выращивается на питательной среде СДС-199 М (Захаркив Ю. Ф. и др., 1998), которая имеет следующий состав:

- 1) 100 мл солевого раствора (натрия хлорида 6,5 г, калия хлорида 0,14 г, кальция хлорида 0,12 г, натрия бикарбоната 0,2 г, 0,5 мл 0,2% раствора метиленового синего, дистиллированной воды до 1 л);
- 2) 20 мл среды 199;
- 3) 450 мг солянокислого цистеина;
- 4) 30 мл сыворотки крови эмбрионов телят (без консерванта);

- 5) 10 мл 20% раствора мальтозы;
- 6) тиамин хлорида 5% и пиридоксин гидрохлорида 5% по 0,25 мл и аскорбиновой кислоты 5% — 0,5 мл на 100 мл среды;
- 7) ампициллина натриевой соли 125 000 ЕД и гентамицин 40 000 ЕД на 100 мл среды.

Солевой раствор автоклавируется при 120°C в течение 30 минут, остальные ингредиенты добавляются стерильно после охлаждения среды. Антибиотики и витамины добавляются в питательную среду непосредственно перед использованием. Среда должна быть светло-зеленого цвета, прозрачной; показатель рН среды должен составлять 5,5–6,0.

Питательная среда объемом 4,5 мл помещается в стерильные пробирки и заливается слоем стерильного вазелинового масла толщиной 5 мм для создания анаэробных условий культивирования трихомонад. Посев производится пастеровской пипеткой путем помещения 0,5–1,0 мл исследуемого материала на дно пробирок.

Микроскопическое исследование производится через 48 и 96 часов после посева. При положительных результатах трихомонады дают придонный рост в виде плотного беловатого осадка, из которого пастеровской пипеткой берется материал для микроскопического исследования.

## **2. Определение чувствительности *Trichomonas vaginalis* к метронидазолу**

В 1962 году S. Squires and J. A. Fadzean для определения чувствительности *T. vaginalis* предложили метод серийных разведений метронидазола в жидкой питательной среде в анаэробных условиях. В качестве критерия оценки чувствительности они использовали минимальную ингибирующую концентрацию (MIC), под которой понимали наименьшую концентрацию препарата, вызывающую иммобилизацию у 100% клеток трихомонад. С помощью указанной методики авторам удалось показать, что все изученные ими штаммы *T. vaginalis*, выделенные от больных трихомониазом, были чувствительны к метронидазолу в диапазоне концентраций препарата от 0,25 до 1 мкг/мл.



В 90-х гг. появились работы, свидетельствующие о возникновении и распространении штаммов *T. vaginalis*, устойчивых к значительно более высоким концентрациям метронидазола: 50 мкг/мл (Borchardt K. A. et al., 1995), 32 мкг/мл (Debbia E. A. et al., 1996) и даже 250 мкг/мл (Taru Meri I. T. et al., 1999). Тогда же было обосновано положение о том, что чувствительными к действию метронидазола в анаэробных условиях штаммами *T. vaginalis* следует считать лишь те, для которых паразитицидный эффект препарата наблюдается в концентрации более чем 15 мкг/мл (Muller M. et al., 1986, 1988; Taru Meri I. T. et al., 1999). Процент резистентных к метронидазолу штаммов *T. vaginalis*, выделенных в эти годы от больных трихомонозом, колебался от 5% (Narcisi E. M., Secor W. E., 1996) до 20% (Du Bouchet L. et al., 1997).

### **2.1. Определение чувствительности *Trichomonas vaginalis* к антипротозойным препаратам *in vitro* при использовании критерия иммобилизации трихомонад**

Чувствительность штаммов *T. vaginalis* к метронидазолу определяется с помощью метода серийных разведений препарата в питательной среде СДС-199 М. При использовании критерия оценки чувствительности штаммы *T. vaginalis*, используемые для исследования, должны содержать не менее 90% подвижных клеток.

Среда заливается по 4,0 мл в стерильные пробирки, затем в них вносится 0,5 мл раствора, содержащего разные концентрации метронидазола (или другого антипротозойного препарата): от 0,25 до 1000 мкг/мл (1 мг/мл).

После этого в пробирки вносится 0,5 мл культуры возбудителя с заранее определенной концентрацией клеток (кл./мл). Контролем служит среда без препарата. Затем для создания анаэробных условий, необходимых для культивирования *T. vaginalis*, в пробирки со средой вносится вазелиновое масло (толщина слоя — 0,5 мм). Пробирки с исследуемым материалом инкубируются в термостате при  $t = 37^{\circ}\text{C}$ . Учет результатов производится через 48 и 96 часов после посева.

Чувствительность трихомонад к метронидазолу оценивается путем определения минимальной ингибирующей концентрации (МИС), вызывающей иммобилизацию всех клеток *T. vaginalis*. К лекарственно-устойчивым относятся штаммы, у которых иммобилизация обнаруживается при концентрациях метронидазола (или другого антипротозойного препарата), превышающих 15 мкг/мл.

## **2.2. Определение чувствительности *Trichomonas vaginalis* к антипротозойным средствам *in vitro* при использовании критерия лизиса трихомонад при терапевтически эффективных концентрациях препаратов**

В связи с широким распространением штаммов *T. vaginalis*, устойчивых к метронидазолу, особенно среди больных хроническим мочеполовым трихомониазом, а также высокой частотой встречаемости амастиготных клеток, мы предлагаем оценивать чувствительность трихомонад к широкому спектру антипротозойных препаратов (производным 5-нитроимидазола пролонгированного типа действия (тинидазол, ниморазол, орнидазол и секнидазол), 4-аминохинолина (хлорохин, син. делагил) и нитрофурана (нифуратель, син. макмирор)) на основе оценки лизиса клеток трихомонад.

Чувствительность трихомонад оценивается при концентрациях препаратов, соответствующих терапевтически эффективным, т. е. создаваемым в сыворотке больного при пероральном назначении стандартных схем препарата. Среда разливается по 700 мкл в стерильные пробирки «Эппендорф», а затем в них вносится 200 мкл раствора димексида (диметилсульфоксида), содержащего антипротозойный препарат в концентрации, в 5 раз превышающей терапевтически эффективную. В контрольную пробирку помещается только 200 мкл димексида. Затем в пробирки осуществляется посев 100 мкл исследуемого материала. Учет результатов производится через 48 и 96 часов после посева.

К высокоустойчивым (RIII) относятся штаммы, концентрация клеток которых в опытных пробирках с антипротозойным препаратом

составляла не менее 50% по сравнению с контролем; к умеренно устойчивым (RII) — от 25 до 50%, к низкоустойчивым (RI) — менее 25%. Воздействие препарата считается оптимальным при лизисе всех клеток трихомонад; в этом случае штамм относится к чувствительным (S). По нашему мнению, именно такой подход позволяет подобрать препарат или комбинацию препаратов для назначения рациональной схемы этиотропной терапии.

### **2.3. Определение чувствительности *Trichomonas vaginalis* к метронидазолу *in vivo* и текущий контроль эффективности этиотропной терапии**

Определение чувствительности *T. vaginalis* к метронидазолу *in vivo* проводится с помощью метода, основанного на установлении сроков исчезновения паразитов из исследуемого материала у больных трихомонозом на фоне этиотропной терапии. Паразитологические исследования материала проводят на 1, 3, 5 и 7-й дни с момента начала лечения. Лекарственно-чувствительными считаются штаммы, которые перестают выделяться от больных на 2–5-е сутки с момента начала этиотропной терапии.

## Глава 4

### Клиника

Общие клинические симптомы при инфекционно-аллергических и паразитарных заболеваниях представлены ниже в виде алгоритма (Архипова Е. И. и др., 2006). У здоровой женщины секрет влагалища и шейки матки бесцветен или слегка желтоватого цвета со слабым кислым запахом.

#### Общие признаки заболеваний половых путей у женщин

- Изменения влагалищного секрета по цвету и запаху возникают при гонорее, хламидиозе, трихомониазе, при грибковом поражении, вирусных и бактериальных вульвовагинитах, рН изменяется в щелочную сторону, концентрация палочки Додерлейна резко снижается.
- Зуд и жжение могут быть вызваны при инфицировании грибами, вирусами папилломы человека, лобковыми вшами, чесоткой, а также могут возникать при аллергии.
- Язвы на половых органах возникают при длительном течении герпесвирусной инфекции, при поражении плоскими кондиломами, при сифилисе, трихомониазе, заражении лобковой вошью, а также могут быть аллергического происхождения и возникать на фоне инфицированных механических ран.
- Образования, похожие на бородавки, возникают при инфицировании моллюсками, папилломавирусами, герпесвирусами.
- Боли в нижней части живота, в области прямой кишки и пояснице могут быть обусловлены воспалительными явлениями

влагалища, матки, маточных труб и яичников, вызванных возбудителями ИППП.

- Кровотечения из половых путей возникают при менструальном цикле, при гормональных нарушениях и гонорее; кровоизлияния в слизистых — при хламидиозе.

## **Общие признаки заболеваний половых путей у мужчин**

- Болезненные выделения из мочеиспускательного канала и чувство жжения во время мочеиспускания могут быть обусловлены наличием хламидий, гонококков, трихомонад, герпесвирусов, способных вызывать воспаление крайней плоти, уретры, предстательной железы и мочевого пузыря.
- Зуд в уретре, головке, в области шейки полового члена может быть аллергический, а также при наличии остроконечных кондилом и банальной инфекции, инфицировании лобковыми вшами, грибами, чесоточным зуднем, глистами.
- Язвы на головке полового члена и уретре возникают при длительном течении герпесвирусной инфекции, при поражении плоскими кондиломами, трихомониазом, при заражении сифилисом, лобковой вошью, а также могут быть аллергического генеза и возникать на фоне инфицированных механических ран.
- Образования, похожие на бородавки, возникают при инфицировании моллюсками, герпесвирусами, папилломавирусами.
- В области прямой кишки могут возникнуть: болезненность при акте дефекации, зуд, кровотечения и слизисто-гнойные выделения при инфицировании ВПЧ, хламидиями, герпесвирусами, гонореей, сифилисом.
- Боли в нижней части живота могут сопровождать хроническое течение гонореи, хламидиоза, при которых происходит воспаление придатков яичка и предстательной железы.

Клиническое течение трихомониаза не имеет специфических симптомов и не отличается от такового при воспалительных заболеваниях

мочеполовых органов другой этиологии. В соответствии с международной классификацией X пересмотра, в практических целях удобно выделять следующие клинические формы трихомониаза:

- урогенитальный трихомониаз неосложненный;
- урогенитальный трихомониаз с осложнениями.

На основании клинических проявлений болезни считают возможным выделить следующие формы трихомониаза (Клименко Б. В. и др., 2001): 1) свежий трихомониаз: а) острый; б) подострый; в) торпидный; 2) хронический трихомониаз; 3) трихомонадоносительство.

Свежими формами трихомониаза считают случаи с давностью болезни до 2 месяцев, к хроническому трихомониазу относят вялотекущие случаи с давностью более 2 месяцев или при неизвестном сроке заболевания. При трихомонадоносительстве отсутствует воспаление, а выделяемые трихомонады инфицируют половых партнеров.

Мочеполовой трихомониаз следует классифицировать по локализации воспалительных явлений: у женщин — кольпит, вульвит, вестибулит, бартолинит, эндоцервицит и т. д., у мужчин — уретрит, простатит, везикулит, эпидидимит, баланопостит, цистит.

## **Трихомониаз у женщин**

При неосложненном течении трихомониаза очаг поражения локализуется в уретре, во влагалище и его преддверии (вульвовагинит). У женщин протекает остро, часто вызывает бесплодие, клинически проявляется обильными жидкими выделениями насыщенно-белого, желтого или зеленовато-желтого цвета, пенящимися с неприятным запахом, в отдельных случаях с примесью крови («клубничное проявление»).

При осложненном течении в воспалительный процесс могут вовлекаться большие вестибулярные и парауретральные железы, влагалищная часть шейки матки, эндометрий, маточные трубы и придатки. Сдавнение инфильтратами устьев выводных протоков желез может привести к застою гноя и формированию псевдоабсцессов. Имеются сообщения о связи урогенитального трихомониаза с осложнениями

беременности (преждевременные роды, ранний разрыв плодного пузыря и др.), а также способностью трихомонад стимулировать мочекаменную болезнь.

**Трихомонадный кольпит** — наиболее частая форма трихомониаза у женщин (Чеботарева В. В., 2002). При *остром* кольпите больные жалуются на выделения (обильные, жидкие, часто пенистые, бело-желтого цвета бели, иногда с сероватым оттенком, пенящиеся, с неприятным запахом, в отдельных случаях с примесью крови), зуд в области половых органов, боли внизу живота или в области поясницы, усиливающиеся при половом контакте и мочеиспускании. Осмотр кожных покровов и слизистых оболочек позволяет уточнить характер воспалительного процесса (очаговый, диффузный или фолликулярный кольпит), а также достоверно выявить трихомонадную и вирусную этиологию воспаления (Сафронова М. М. и др., 1992). Обнаружение причинных факторов наряду с возможностью топической диагностики позволит обеспечить своевременную и адекватную терапию. В случае трихомониаза при осмотре — раздражение кожи наружных половых органов, промежности, паховых складок. При осмотре слизистых — диффузная гиперемия и отечность пораженной области. Стенка влагалища покрыта серозным, гнойным, серозно-гнойным или крошковидным экссудатом.

При пальцевом и инструментальном исследовании влагалища и шейки матки — разрыхленность, легкая кровоточивость слизистой при контакте с ней. Иногда на фоне общей гиперемии заметны возвышающиеся красные пятна размером с булавочную головку, возникающие вследствие слущивания эпителия и просвечивания сосочкового слоя или небольшие эрозии и в редких случаях язвы. В зависимости от клинических проявлений выделяют макулезный, гранулезный, язвенный и смешанный кольпит. На влагалищной части шейки матки в случае ее вовлечения наблюдается аналогичная картина. Трихомонадный кольпит может протекать длительно, с нарушением менструального цикла.

Кольпиты, кроме трихомониаза, нередко встречаются при грибковых и гарднереллезных поражениях. Беспокоят обильные влагалищные выделения, зуд в области половых органов, дизурические явления, пи-

елонефрит (20%), угроза прерывания беременности. В случае кандидозного поражения женщины жалуются на обильные или умеренные творожистые или сливкообразные выделения, зуд, жжение в области наружных половых органов, усиление зуда в ночное время, неприятный запах.

Как отмечалось выше, с целью дифференциальной диагностики ИППП необходимо использовать комплекс лабораторных методов индикации уrogenитальных инфекций, а именно классические бактериологические, вирусологические, серологические, молекулярно-биологические (ПЦР, дот-гибридизация) методы, а также определение чувствительности патогенов к антибиотикам и противовирусным химиопрепаратам. Такое обследование носит многокомпонентный характер и является дорогостоящим. Поэтому особое значение приобретает *расширенная кольпоскопия* — высокоинформативный и доступный метод диагностики для выявления как манифестного, так и хронического, торпидно протекающего воспаления слизистой влагалища и эктоцервикса.

Патогномоничным для ВПГ-инфекции при расширенной кольпоскопии являются изменения слизистой оболочки эктоцервикса и верхней трети сводов влагалища с картиной мелкоочечного дискератоза по типу «манной крупы» (очень мелких белесоватых зон), хорошо заметных после обработки 3% раствором уксуса и йод-негативных при проведении пробы Шиллера (Сафронова М. М., 2003). Местом преимущественной локализации ВПГ в фазе ремиссии является верхняя треть влагалища и шейка матки. При манифестной форме инфекции происходит репликация ВПГ с образованием везикул и эрозий на коже и слизистых оболочках наружных половых органов.

По нашим данным, ВПГ на слизистых оболочках нижнего отдела гениталий часто ассоциирует с микоплазменно-хламидийной контаминацией, которая, как правило, дает скудную клиническую картину поражения (дискомфорт в области наружных половых органов в виде легкого жжения, увеличение количества выделений из влагалища). Методом расширенной кольпоскопии при этом можно диагностировать отек



вульвы в виде неровного сосочкового рельефа, особенно в области наружного отверстия мочеиспускательного канала с сероватым отделяемым в складках; во влагалище при хламидиозе — фолликулярный цервицит, мелкие просовидные высыпания на эктоцервиксе, особенно в зоне переходного эпителия, йод-позитивные при проведении пробы Шиллера (Сафронова М. М., 2003). При микроскопии мазков, как правило, характерно наличие большого количества лейкоцитов, а также патогномоничная для микоплазм и хламидий, соответственно мелкопузырчатая и крупнопузырчатая вакуолизация цитоплазмы клеток. Таким образом, микоплазменно-хламидийная инфекция вызывает изменения в эпителии не на уровне межклеточного взаимодействия, а участвует непосредственно в трансформации мембраны и цитоплазмы самой клетки, являясь протекторной контаминацией по отношению к вирусной инфекции (Исаков В. А., Сафронова М. М., 1997). Ультразвуковая диагностика определяет изменения при герпесвирусных, микоплазменных и хламидийных ассоциациях: расширение цервикального канала и наличие в нем жидкости, уплотнение или отек подслизистого слоя (Сафронова М. М., 2003).

В случае трихомониаза кольпоскопия выявляет очаговый кольпит, а при кандидозе — диффузный кольпит. Причем сохранение картины очагового кольпита служило основанием для повторных лабораторных исследований на трихомониаз, включая обследование половых партнеров для подтверждения диагноза.

В случае *подострого* трихомонадного кольпита отмечаются почти все симптомы, характерные для острого кольпита, но они менее выражены, слабее и дизурические явления. Однако характер выделений сохраняется как при остром процессе.

При *хроническом* трихомонадном кольпите преобладают слабовыраженные симптомы: зуд и диспарения (боли во время коитуса) в связи со скудностью вагинального секрета. Во время осмотра больных отмечается пигментация кожи в области наружных половых органов и внутренней поверхности бедер. Гиперемия и отечность вульвы, стенок влагалища и влагалищной части шейки матки застойного, часто очаго-

вого характера. Количество белей варьирует. Эпидемиологически такие пациенты являются главными источниками передачи инфекции.

*Стертая форма* хронического трихомонадного кольпита характеризуется слабо выраженным (либо отсутствием) зудом и выделениями из влагалища. Осмотр наружных половых органов изменений не выявляет. Часто в выделениях из влагалища можно обнаружить урогенитальные трихомонады.

**Хронический урогенитальный трихомониаз** рассматривается как протозойно-бактериальная инфекция. Трихомонады способны поглощать всех известных возбудителей ИППП, что способствует внутритрихомонадной их персистенции. При этом воспаление органов УГТ сопровождается повреждением эпителия, деструкцией и дисплазией. Снижается иммунитет, появляются кровоизлияния и изъязвления, отмечаются повреждения гладкомышечных слоев, формируется грануляционная ткань. Это способствует развитию кольпита, эктопий шейки матки, а также играет важную роль в фоновом предраковом заболевании (Тихомиров А. А., 1997). Присутствие у трихомонад специфических рецепторов эстрадиола и дигидротестостерона при хроническом воспалении служит факторами, которые способствуют развитию гиперпластических процессов в гормонально зависимых тканях у женщин (гиперплазии эндометрия и миомы матки) и мужчин (аденомы предстательной железы). Рациональная терапия ИППП предотвращает развитие этих осложнений.

В то же время хронические эрозии шейки матки трихомонадной этиологии в некоторых случаях способны к превращению в злокачественные опухоли. Длительное наличие трихомонадных эрозий шейки матки способствует перерождению клеток, которые выстилают канал шейки матки, в злокачественные. Поэтому своевременное лечение трихомониаза является важной составляющей в системе мер профилактики новообразований шейки матки (Клименко Б. В. и др., 2001).

Развитию **вестибулита** способствует наличие в области преддверия влагалища крипт, лакун и желез, где обычно создаются весьма благоприятные условия для длительного сохранения трихомонад.

В связи с близостью наружного отверстия мочеиспускательного канала часто присоединяются признаки уретрита. Больные жалуются на выделения, зуд и жжение в области входа во влагалище, боли при половых контактах.

**Каналикулит** — поражение выводного протока большой железы преддверия (бартолиновой). **Бартолинит** — воспаление большой железы преддверия. Воспаленная бартолиновая железа болезненная, отечная и плотная. При закупорке ее протока возникает ложный абсцесс.

Воспаление шейки матки (**цервицит**) и цервикального канала (**эндоцервицит**) почти никогда не встречается изолированно, а является следствием острого воспаления слизистой оболочки влагалища. При эндоцервиците слизистая канала отечна, разрыхлена, нередко кровоточит. В окружности зева встречаются различного характера и различной величины эрозии, полипы.

На слизистой оболочке матки трихомонады находятся временно, вызывая в ней гиперемию, набухание, отек, отслоение поверхностного эпителия, местами его метаплазию и инфильтрацию. **Эндометрит** проявляется увеличением количества белей, нередко с примесью крови, появлением болей внизу живота, которые могут быть объяснены плохим оттоком секрета, застаивающегося в полости матки, что особенно выражено у нерожавших женщин. Наступает расстройство менструаций (их обилие и нерегулярность), происходит сильное разрастание желез и соединительной ткани. В результате чего следующий менструальный цикл не будет сопровождаться отторжением слизистой оболочки.

В маточные трубы трихомонады могут попасть из матки *per continuitatem*, но этому способствуют также усиленные сокращения маточной мускулатуры, повышенное внутриматочное давление при закупорке маточных труб накопившимся воспалительным секретом эндометрия. Клинически **сальпингит** выражается появлением болей внизу живота, более резко выраженных в одной половине. При пальпации отмечается болезненность труб в области их проекции и иногда их утолщение.

Изолированного воспаления придатков матки не бывает. Из труб трихомонады распространяются на поверхность яичника, разру-

шая его нежный зачатковый эпителий. Образующиеся рубцы могут сдавить придаток, нарушая питание в нем, что ведет к атрофии органа. Возможно развитие превдоабсцессов внутри придатков, а также тубоовариальных кист, наполненных серозной жидкостью.

Проявлениями **уретрита** у женщин и у мужчин являются зуд, щеко-тание, жжение, иногда — боль при мочеиспускании. При обследовании наблюдаются выделения из уретры, которые могут быть прозрачными или серовато-белого цвета, а по характеру водянистыми или слизистогнойными и очень редко-пенистыми.

Очень часто патологический процесс распространяется на область уретровагинального выступа, где имеются парные или несимметрично расположенные мелкие, слепые парауретральные каналцы, а с обеих сторон уретры находятся парауретральные протоки (Скене). **Парауретрит и скенеит** клинически проявляются неприятными ощущениями и чувством жжения при мочеиспускании, но чаще протекают бессимптомно, затушевываясь развившимся уретритом.

## Дисбактериоз влагалища

*Дисбактериоз (дисбиоз) влагалища* — это нарушение нормальной микрофлоры влагалища. Это состояние называют также вагинальным дисбиозом или бактериальным вагинозом. Его проявлениями являются, например, такие заболевания, как кандидоз (молочница) и гарднереллез. Суть всех проявлений дисбактериоза заключается в нарушении нормального соотношения микроорганизмов во влагалище.

Нормальная микрофлора влагалища женщины состоит примерно на 90% из лактобактерий, чуть менее 10% составляют бифидобактерии и менее 1% — так называемые условно-патогенные микроорганизмы. К ним относятся дрожжеподобные грибы рода кандиды, гарднерелла, мобилункус, лептотрикс и некоторые другие бактерии. Благодаря подавляющему большинству молочнокислых бактерий, обильно выделяющих молочную и уксусную кислоту, нормальная кислотность влагалища взрослой женщины составляет примерно рН 4,0. В норме

представители влагалищной микрофлоры (как и кишечной) находятся в постоянном равновесии между собой и с окружающей средой. Они препятствуют появлению и размножению «чужих» микроорганизмов и не допускают увеличения числа самих условно-патогенных возбудителей, живущих во влагалище. Этому способствуют, в частности, бактерицидные свойства лактобактерий: поддержание кислотности влагалища на уровне pH 4,0, неблагоприятной для развития патогенных бактерий и дрожжеподобных грибов; стимуляция синтеза лизоцима, а также цитокинов, обладающих, в свою очередь, широким спектром биологического действия; синтез гликопротеинов клеточной стенки бактерии, которые являются сильнейшими иммуномодуляторами, и т. д.

Стабильность нормальной микрофлоры поддерживается иммунной системой вагинальной стенки. Но ряд факторов приводит к значительным нарушениям микрофлоры, и тогда иммунитет женщины не справляется. К таким факторам относятся, в частности, нарушение гормонального фона; снижение общего и местного иммунитета; инфекционно-воспалительные заболевания органов малого таза и желудочно-кишечного тракта; антибиотикотерапия; дисбактериоз кишечника; инфекции, передающиеся половым путем (ИППП); неправильное использование тампонов во время менструации. При этом резко снижается число лакто- и бифидобактерий и увеличивается количество клеток других микроорганизмов: условно-патогенных, патогенных (трихомонад, хламидий) и, довольно часто, сапрофитных (кишечной палочки, протеи, стрептококков, стафилококков и т. д.), которые легко проникают во влагалище при выраженном дисбактериозе кишечника.

В условиях совместного культивирования при разных формах микробного биоценоза отмечаются изменения не только количественного и видового состава микроорганизмов, но и их отдельных биологических характеристик, в частности факторов патогенности. Кроме того, различные нарушения состава микрофлоры, в свою очередь, резко увеличивают длительность бактерионосительства. Регуляция микробиоценоза в экологической нише обеспечивается, в основном, явлениями микробного антагонизма, с помощью продуцируемых биологически

активных веществ как штаммами аутохтонной микрофлоры (бактериоцины, лизоцим и пр.), так и внедрившимся патогеном. Важная роль во взаимоотношениях микроорганизмов отводится обмену между членами симбиоза генетической информацией, что способствует быстрому распространению в популяции нужных признаков и селекции клонов с высокой степенью адаптации в экологической нише (Бухарин О. В., Усвяцов Б. Я., 1996).

В содержимом половых путей у больных мочеполювым трихомониазом женщин практически отсутствуют лактобациллы, которые служат биологическим «барьером» для роста и распространения патогенов и условно-патогенной микрофлоры, а также являются одним из основных критериев нормоценоза.

Помимо общеизвестного механизма бактерицидного действия лактобацилл, который заключается в расщеплении ими гликогена влагалищных эпителиальных клеток с высвобождением молочной кислоты и перекиси водорода, препятствующих размножению анаэробных и других микроорганизмов во влагалище, лактобациллы обладают выраженной лизоцимной активностью, определяющей их антагонистическое действие по отношению к условно-патогенной микрофлоре (Бухарин О. В., Усвяцов Б. Я., 1996; Реброва Р. Н., 1989).

Отсутствие или сниженное содержание лактобацилл в УГТ у женщин с трихомониазом свидетельствует не только об отсутствии необходимой защиты половых путей от агрессии извне, но и, очевидно, объясняется тем, что трихомонады способны утилизировать лактобациллы даже без образования фаголизосомы. Таким образом, можно признать приоритетную роль *T. vaginalis* в формировании патогенных микробиоценозов при смешанной урогенитальной инфекции, в образовании которых условно выделяют несколько этапов (Бочкарев Е. Г. и др., 2000):

- колонизация трихомонадами экологической ниши половых путей;
- уничтожение аутохтонной микрофлоры гениталий (лактобациллы и бифидобактерии и др.);

- изменение механизмов неспецифической защиты половых путей;
- интенсивное размножение условно-патогенной микрофлоры, создание оптимальных условий для формирования патогенного микробиоценоза;
- сохранение определенного количества патогенов внутри влагалищных трихомонад (незавершенный фагоцитоз).

Развивается дисбактериоз влагалища, вызывая рези, жжение, зуд, боли в области половых органов, обильные выделения с неприятным и резким запахом. При отсутствии лечения активное размножение болезнетворных бактерий ведет к воспалению стенки влагалища и шейки матки — тех органов, в контакте с которыми они находятся. Кроме того, бактерии из влагалища постоянно инфицируют матку и ее придатки, провоцируя эндометрит и аднексит. Происходит постоянное инфицирование мочеиспускательного канала и мочевого пузыря, что может привести к уретриту и циститу.

В силу названных причин дисбактериоз влагалища требует полноценного и своевременного лечения. Оно включает четыре основных этапа:

- 1) устранение или подавление патогенных бактерий, находящихся во влагалище;
- 2) восстановление нормальной микрофлоры влагалища;
- 3) восстановление иммунитета стенки влагалища — местная иммунорекция;
- 4) лечение (и в дальнейшем, профилактика) дисбактериоза кишечника.

В большинстве случаев основное внимание уделяется выполнению именно первого этапа, когда в зависимости от ситуации применяются антибиотики, противогрибковые препараты и (или) антисептики местного действия.

Не всегда после антибактериальной и (или) антигрибковой терапии переходят ко второму этапу. А это, собственно, самая главная часть лечения, так как вся предшествующая терапия проводится именно для того, чтобы создать условия для приживания и размножения нормаль-

ной микрофлоры. И здесь важное значение имеют пробиотики (или эубиотики) лактобактерий — препараты, содержащие живые клетки лактобацилл и бифидобактерий. При этом препараты лактобацилл являются более эффективными, так как данные бактерии, во-первых, размножаются быстрее, чем бифидобактерии, и активнее колонизируют среду влагалища, освобожденную от патогенных бактерий на первом этапе лечения. Во-вторых, именно лактобациллы продуцируют молочную и уксусную кислоты, приводя кислотность влагалища к естественному уровню рН 4,0. В-третьих, активно размножаясь, именно лактобациллы синтезируют и выделяют в среду метаболиты иммуномодулирующего действия, которые, воздействуя на иммунную систему стенки влагалища, повышают его резистентность. Кстати, это свойство лактобацилл способствует успешному проведению местной иммунокоррекции — третьего этапа лечения дисбактериоза. Наконец, в-четвертых, быстрое размножение лактобацилл создает, в свою очередь, благоприятные условия для восстановления численности бифидобактерий и развития других представителей нормальной микрофлоры влагалища.

## Трихомониаз у мужчин

ВОЗ (2003) констатирует, что 11% всех случаев уретритов негочкокковой этиологии у мужчин вызваны заражением *T. vaginalis*. Трихомонадный уретрит — наиболее частая форма мочеполового трихомониаза у мужчин. В 30% случаев он протекает в острой форме, в 60–70% — в хронической форме или бессимптомно (Тихомиров А. Л., Олейник Ч. Г., 2003). Кроме уретры при трихомониазе у 30–50% мужчин поражаются семенные пузырьки, предстательная железа, бульбоуретральные (куперовы) железы, мочевого пузырь, почечные лоханки, т. е. диагностируются осложнения.

У мужчин заболевание протекает без ярких клинических признаков, могут быть боли в мочеиспускательном канале и воспаление предстательной железы. Общие жалобы — скудные слизисто-гнойные выделения, дизурия, слабый зуд или жжение сразу после коитуса. Иногда



развивается восходящая инфекция мочевых лучей и почек. При затяжном течении возможно образование одиночных и множественных стриктур уретры. Мужчины являются активными источниками распространения инфекции.

При распространении процесса у мужчин на заднюю уретру 2-я порция мочи становится мутной, присоединяются императивные позывы на мочеиспускание, а в отдельных случаях — недержание мочи. Гиперемия кожи головки полового члена и крайней плоти может сопровождаться появлением мелких красных точек, легко выявляемых при надавливании на головку. При взятии мазков обнаруживается кровоточивость слизистой. Спустя 20–30 дней после развития уретрита инфекция может распространиться на мочевой пузырь, куперовы железы, простату, семенные пузырьки и т. д.

При **цистите** у большинства больных воспалительный процесс локализуется в области шейки и треугольника мочевого пузыря. При цистоскопии на фоне слизистой темно-серого цвета определяется диффузное покраснение и буллезный отек шейки мочевого пузыря, мелкие пятна или крупные геморрагии (подслизистые кровоизлияния). Моча в обеих порциях мутная, иногда с примесью крови. Больные жалуются на императивные позывы на мочеиспускание с тенезмами или без них.

**Куперит** проявляется болями в области промежности во время ходьбы или сидения, распространяющимися на заднюю поверхность бедра. Поражение желез и лакун уретры может заканчиваться образованием милиарных кист или, при более глубоких поражениях, развитием кавернита, когда в воспаление вовлекается кавернозная часть уретры. Одним из неблагоприятных исходов хронически протекающих кавернитов может явиться пластическое уплотнение полового члена.

В случае тотального трихомонадного уретрита трихомонады могут через семявыбрасывающий проток проникать в придатки яичек, вызывая в них воспаление. При трихомонадном **эпидидимите**, который встречается у 7,5–15% больных трихомониазом, появляются боли по ходу семенного канатика и придатка яичка, повышается температура, больной не может самостоятельно передвигаться из-за резких болей в

яичке. Пальпация придатка резко болезненна, кожа мошонки отечна, гиперемирована, горячая на ощупь. Воспалительный процесс в придатке яичка рассасывается медленно. Исходом эпидидимита может стать облитерация семявыносящего протока и мужская стерильность (Клименко Б. В. и др., 2001).

**Простатит** развивается вторично, за счет распространения трихомонад из воспаленной уретры, через выводные протоки предстательной железы, либо из передней уретры через лимфатическое сплетение Panizza. При простатите могут быть боли, самостоятельные или при акте дефекации с иррадиацией в бедро и копчик, учащенные повелительные позывы на мочеиспускание, с наличием мутной или опалесцирующей мочи в обеих порциях. В связи с частым бессимптомным течением простатит обнаруживают у 53% лиц, считавших себя здоровыми. Урогенитальные трихомонады выявляются в секрете предстательной железы в 30–50% случаев.

По характеру клинического течения выделяют острые, подострые и хронические простатиты. Морфологически (патогистологически) различают катаральный, фолликулярный и паренхиматозный простатит. При воспалении простаты в ее секрете выявляется много лейкоцитов, резко снижается количество лецитиновых зерен.

При **везикулитах** наблюдается терминальная гематурия, гемоспермия, повышение половой возбудимости, половые расстройства (слабая эрекция, преждевременное семяизвержение), коликообразные боли в тазу при половом возбуждении. При трихомониазе происходит обеднение спермы фруктозой, вследствие чего снижается активность сперматозоидов. Выделяют субъективно асимптомную, острую и хроническую формы везикулита. При анализе в секрете семенного пузырька обнаруживают значительное количество лейкоцитов и трихомонад.

**Посттрихомонадные уретриты.** Современная специфическая протистоцидная терапия приводит к значительному улучшению состояния пациента и бактериологическому излечению. Однако клиническое выздоровление может не наступить у 64% больных из-за проявлений *посттрихомонадного уретрита* (ПТУ), когда пациентов беспокоят

неприятные ощущения при мочеиспускании, слизисто-гнойные выделения из уретры, в моче обнаруживаются нити и хлопья (Клименко Б. В. и др., 2001). Тщательное лабораторное обследование на трихомониаз дает отрицательные результаты, а дополнительная протистоцидная терапия успеха не имеет. Клинически ПТУ протекают волнообразно либо принимают монотонное течение. При этом пациенты становятся раздражительными, нарушается сон, могут появиться расстройства половой функции.

Известно, что в 70–90% случаев ИППП у женщин и мужчин протекают как смешанные инфекции урогенитального тракта, причем у 80% больных выделяются одновременно 2–4 микроорганизма. Урогенитальные трихомонады служат депо для выживания гонококков, грибов, хламидий, микоплазм, вирусов (реовирусов, ВПГ и др.), ибо ферменты простейших не могут уничтожить фагоцитированные микроорганизмы. Впоследствии эти патогены могут длительно поддерживать воспалительный процесс, который в части случаев неверно трактуется как посттрихомонадный (постгонорейный). Существенная роль отводится микоплазмам и хламидиям, которые у данных больных нечувствительны к антибиотикам, применяемым для лечения гонореи и негонорейных уретритов. Микрофлора, поддерживающая воспаление при ПТУ, также резистентна к данной терапии. При трихомониазе у мужчин микоплазмы обнаруживаются в 40% случаев, а у женщин встречаются в 3 раза чаще, чем у больных без трихомониаза (Жуков В. И., 1983).

Трихомонады препятствуют росту хламидий в клеточных культурах, а ПТУ микоплазменной и хламидийной этиологии клинически протекают с рецидивами, нередко с поражением придаточных половых желез. Развитию ПТУ способствует не только сопутствующая мочеполювому трихомониазу микрофлора, но и формирование L-форм микроорганизмов, а также снижение иммунобиологической резистентности организма, в том числе местного иммунитета органов УГТ. Все это многообразии факторов взаимодействия микро- и макроорганизмов необходимо учитывать при лечении урогенитального трихомониаза.

## Глава 5

# Лечение мочеполового трихомониаза

### Принципы лечения и лекарственные препараты

#### Предварительный этап

- Комплексное диагностическое обследование пациента с целью выявления различных возбудителей.
- «Топическая» диагностика при хроническом трихомониазе: доказательство или исключение локализации возбудителя в предстательной железе (поскольку бессимптомное носительство трихомонад в предстательной железе встречается примерно у 50% мужчин, ведущих активную половую жизнь и вступающих в половые контакты с различными партнерами).
- Подтверждение этиологического диагноза мочеполового трихомониаза с использованием культурального метода и оценка чувствительности трихомонад к антипротозойным препаратам.

#### Принципы назначения терапии

- 1) Если трихомонады выявляются в ассоциации с грибами рода *Candida*, проведение курса противокандидозной терапии должно предшествовать курсу антитрихомонадной терапии. Препаратами выбора могут быть низорал, итраконазол и флюконазол.
- 2) За 2–3 дня до начала курса лечения предлагается начать прием гепатопротектора (карсила или эссенциале-форте) по 1 таблетке 2 раза в день (утром и вечером); а также циклоферон по 2 таблетке 1 раз в день по схеме (в течение 23 дней) или иммунал по 1 таблетки 3 раза в день. Указанные препараты предлагается принимать в течение всего курса этиотропной терапии.

При локализации возбудителя в простате можно использовать ректальные свечи «Виферон-3» (1 млн ЕД) курсом 10 дней.

- 3) Терапию трихомоноза следует проводить у всех половых партнеров, даже если у некоторых из них клинические проявления отсутствуют. В противном случае положительных результатов лечения добиться не удастся.

Важная цель лечения мочеполового трихомоноза — ликвидация воспалительного процесса в урогенитальном тракте, вызванного трихомонадами или протозойно-бактериальными микстами. Перед началом лечения больной должен быть предупрежден о необходимости соблюдения определенного санитарно-гигиенического режима, который предусматривает: отказ от спиртных напитков, половой жизни или половые контакты только через презерватив, во время менструаций исключается местное лечение, ежедневный гигиенический душ, бритье волос на наружных половых органах, ежедневная смена белья или его проглаживание, запрещается пользование общим полотенцем, постелью, ванной, перед проведением местных процедур необходимо опорожнение мочевого пузыря, обмывание наружных половых органов теплой водой с мылом (Малевич К. И. и др., 1994).

Основными этиотропными средствами в лечении мочеполового трихомоноза были и остаются *производные 5-нитроимидазола* (Клименко Е. Б. и др., 2001; Zimla D. et al., 2001). Наиболее широко применяются следующие его представители: метронидазол, тенонитразол, ниморазол, орнидазол, тинидазол, секнидазол. Эти препараты относятся к ДНК-тропным лекарственным средствам с избирательной активностью по отношению к микроорганизмам, имеющим нитроредуктазы. После проникновения нитроимидазола в микробную клетку под влиянием клеточных редуказ препарат превращается в высокотоксичные метаболиты, разрушающие нуклеиновые кислоты. Нитроимидазолы характеризуются высокой биодоступностью (80–100%) при профильном применении, что исключает необходимость их внутривенного введения. Они хорошо всасываются при вагинальном и интравенальном введении. Прием пищи не влияет на их всасывание. Препараты незна-

чительно связываются белками плазмы (10–20%), имеют большой объем распределения, хорошо проникают в жидкости и ткани организма, грудное молоко, проходят через плацентарный барьер, достигают концентрации в этих субстанциях 70–94% от уровня в сыворотке крови. Максимальная концентрация при интравагинальном введении составляет 50% концентрации, используемой при приеме препарата внутрь. При наружном применении в виде мазевых форм 5-нитроимидазолы всасываются плохо. Препараты интенсивно метаболизируются в печени окислением и конъюгацией с глюкуроновой кислотой, поэтому способны проявлять гепатотоксическое действие, в основном при хронических заболеваниях печени. Они достаточно медленно выводятся из организма (в зависимости от препарата период полувыведения у взрослых составляет от 6–10 до 20 часов, а у новорожденных 20–25 часов), в основном почками (60–80% дозы, 20% в неметаболизированном виде) и желчью (6–29%), создавая высокие концентрации в моче и желчи.

Хотя клиническая практика не подтвердила опасений о неблагоприятном влиянии 5-нитроимидазолов на плод, учитывая хорошее проникновение препаратов через плацентарный барьер, высокое содержание в амниотической жидкости, экспериментальные данные по их канцерогенной и мутагенной активности, эти препараты противопоказаны в первом триместре беременности. Во втором и третьем триместрах их применение допустимо по жизненным показаниям при отсутствии более безопасной альтернативы.

Наиболее частыми побочными эффектами при применении 5-нитроимидазолов являются расстройства со стороны деятельности органов желудочно-кишечного тракта: боли в животе, тошнота, рвота, металлический вкус и горечь во рту. Реже проявляются нарушения со стороны центральной нервной системы: головокружение, сонливость, парестезии, атаксия, энцефалопатия, вплоть до развития судорог, особенно у больных с хронической патологией. Иногда происходит угнетение кроветворения (лейкопения, нейтропения), аллергические реакции (кожные сыпи). При интравагинальном применении возможны зуд, жжение во влагалище, усиление выделений.

Метронидазол, тинидазол, тенонитразол, ниморазол, секнидазол ингибируют активность альдегиддегидрогеназы и нарушают метаболизм алкоголя в организме с накоплением в крови ацетальдегида, что приводит к тетурамоподобным реакциям при их использовании на фоне алкоголя. Клинически это проявляется болями в животе, покраснением кожных покровов, чувством жара и стеснения в груди, ознобом, сердцебиением, шумом в голове, чувством страха. Орнидазол не вызывает подобных эффектов.

5-нитроимидазолы повышают чувствительность организма человека к радиоактивному и ультрафиолетовому облучениям. Крайне редко на фоне их применения могут отмечаться гинекомастия, боли в груди и острый панкреатит.

При *остром* трихомониазе 5-нитроимидазолы применяются по следующим *схемам* (один из перечисленных препаратов):

- метронидазол по 2,0 г внутрь однократно;
- орнидазол по 1,5 г внутрь, однократно;
- ниморазол по 2,0 г внутрь, однократно;
- секнидазол по 2,0 г внутрь однократно;
- тинидазол по 2,0 г внутрь однократно.

При нечеткой клинической картине острого трихомониаза возможно применение 5-нитроимидазолов по другим лечебным схемам:

- орнидазол — 500 мг внутрь каждые 12 часов в течение 5 дней,
- или ниморазол по 500 мг внутрь каждые 12 часов в течение 6 дней,
- или тенонитразол по 250 мг внутрь каждые 12 часов в течение 4 дней, или 500 мг внутрь каждые 12 часов в течение 7 дней.

При *хроническом*, осложненном, рецидивирующем урогенитальном трихомониазе, а также при носительстве трихомонад препараты используются по иным схемам, а именно:

- ниморазол по 500 мг внутрь каждые 12 часов в течение 12 дней. Этот препарат особенно эффективен при лечении трихомониаза, трудно поддающегося воздействию других 5-нитроимидазолов. Значительным преимуществом ниморазола является создание

очень высоких трихомоноцидных концентраций в вагинальном секрете;

- орнидазол по 500 мг внутрь каждые 12 часов в течение не менее 10 дней;
- метронидазол по 500 мг 3 раза в сутки в течение 12 дней;
- секнидазол по 2,0 г в сутки однократно в 1, 3, 5-й день лечения;
- тинидазол по 2,0 г в сутки — 1, 3, 5-й день лечения.

У беременных женщин применение 5-нитроимидазолов возможно не ранее 2-го триместра беременности по очень серьезным показаниям, в том случае, когда альтернативные схемы терапии отсутствуют или нецелесообразны.

Препаратом первой очереди при этом является орнидазол по 1,5 мг внутрь, однократно, перед сном. Возможно применение метронидазола по 2,0 г однократно перед сном. У детей при мочеполовом трихомониазе препаратом выбора также является орнидазол в дозировке 25 мг/кг массы тела в один прием, на ночь. Допускается применение метронидазола у детей от 1 года до 6 лет по 1/3 таблетки 250 мг, внутрь, 2 раза в сутки, от 6 до 10 лет — 125 мг, внутрь, 2 раза в сутки. Длительность лечения 7 суток.

При лечении урогенитального трихомониаза используют **нитрофураны**. Помимо антипротозойного действия эти препараты обладают активностью по отношению к грамположительным и грамотрицательным микроорганизмам, демонстрируют антимикотическую активность, увеличивают поглотительную способность ретикулоэндотелиальной системы человека, усиливают фагоцитоз.

Механизм действия этой группы препаратов основан на способности нарушать процесс клеточного дыхания микроорганизмов, ингибируя у них синтез ДНК (в меньшей степени — РНК). В процессе внутриклеточной трансформации образуются метаболиты нитрофуранов, оказывающие цитостатическое действие. В зависимости от структуры соединения, концентраций и экспозиции препараты способны оказывать бактерицидное и бактериостатическое действие.

Нитрофураны (за исключением нифуроксазида) при приеме внутрь достаточно хорошо всасываются из желудочно-кишечного тракта. Их



биодоступность колеблется от 50 до 95%. Всосавшаяся часть препарата быстро проникает и равномерно распределяется в различных жидкостях и средах организма, но часто не создает в них терапевтических концентраций в связи с тем, что быстро выводится из этих структур, главным образом почками. Период полувыведения нитрофуранов от 0,3 до 1 часа. Метаболизируются препараты в печени и кишечной стенке с образованием активных аминопроизводных, поэтому они могут оказывать гепатотоксические эффекты, особенно при нарушенных функциях печени.

Всасывающиеся в желудочно-кишечном тракте, нитрофураны содержатся в моче в более высоких концентрациях, чем обеспечивают бактерицидное действие в отношении возбудителей инфекций мочевыводящих путей. Нитрофураны легко проникают через гистогематические барьеры (плацентарный, гематоэнцефалический, гематоликворный и в грудное молоко).

К общим для всей группы побочным эффектам, часто требующим отмены препарата, относятся:

- 1) диспептические явления (тошнота, рвота, диарея, потеря аппетита);
- 2) аллергические реакции (крапивница, многоморфная эритема, отек Квинке). В течение первой недели лечения, чаще у больных пожилого возраста, возможно развитие острого пневмонита, проявляющегося болями в грудной клетке, кашлем, повышением температуры, ознобом. В тяжелых случаях отмечается цианоз, диспноэ, ортопноэ. Острый пневмонит обратим после отмены нитрофуранов. Кроме того, при использовании препаратов этой группы вероятно развитие бронхоспазма;
- 3) нейротоксическое влияние на ЦНС (шум в ушах, головная боль, двигательные беспокойства или заторможенность, нистагм, гипотензия) и на периферическую нервную систему (полиневриты и полиневропатии);
- 4) гепатотоксичность (гепатиты, желтуха);
- 5) нарушения системы крови (метгемоглобинемия, лейкопения, гранулоцитопения, эозинофилия, снижение агрегации тромбо-

цитов и повышенная кровоточивость). У больных с дефицитом глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы и у детей до одного месяца все нитрофураны вызывают гемолиз и потому противопоказаны;

- б) отмечаются нарушения менструального цикла, функции почек, артралгии, эмбриотоксичность.

Причинами подробной информации об этой группе препаратов являются сообщения о выделении штаммов трихомонад, устойчивых к 5-нитроимидазолам (Saears F. W. et al., 1988; Lewis D. A. et al., 1997; Naido S. et al., 2001; Upcroft P., 2001; Land K. M. et al., 2004; Sarah L. et al., 2004). Одна из причин устойчивости трихомонад к препаратам связана с анаэробными бактериями, которые осуществляют «захват» нитрорадикала: при этом происходит «нейтрализация» действия метронидазола до того, как он успел подействовать на простейшее (Кисина В. И., 2001). Сопутствующие трихомониазу бактерии (*Staph. epidermidis*, *E. faecalis*) восстанавливают нитраты. Можно предположить, что назначение в данном случае фторхинолона — левофлоксацина, который действовал бы на чувствительные к нему бактерии, позволит избежать «нейтрализации» метронидазола (Чуприн А. Е., Якубович А. И., 2003). Вероятно, сочетанное применение левофлоксацина с протистоцидными препаратами у части больных мужчин позволит избежать посттрихомонадных уретритов.

В то же время Захаркив Ю. Ф. и др. в 2002–2004 гг. показали, что штаммы *T. vaginalis*, выделенные от больных, неоднократно и длительно лечившихся по поводу воспалительных заболеваний органов уrogenитального тракта, способны проявлять устойчивость не только к метронидазолу, но и к другим производным 5-нитроимидазолов и нитрофуранам. Комбинированное применение препаратов этих двух групп оказывает более выраженное паразитоцидное действие и уменьшает количество устойчивых штаммов. Полученные данные нашли свое подтверждение и в клинической практике.

Из нитрофуранов наибольшей активностью по отношению к *T. vaginalis* обладают фуразолидон и нифурантел, причем здесь предпочтение следует отдать последнему. Он лучше всасывается и переносится

больными. Используя фуразолидон, следует учитывать, что этот препарат является ингибитором моноаминоксидазы (МАО), поэтому при его применении должны соблюдаться меры предосторожности, существующие для препаратов с подобным типом действия: не употреблять молочные продукты (особенно сыр), не применять антидепрессанты из группы ингибиторов МАО. Более того, фуразолидон, как и производные 5-нитроимидазола, обладает тетурамоподобным действием при приеме одновременно с алкоголем.

Наиболее оправдано использование нифурантела и фуразолидона при лечении вялотекущего хронического трихомониаза, особенно в тех случаях, когда из анамнестических данных следует, что больной в прошлом неоднократно принимал различные препараты из группы 5-нитроимидазолов. Оптимально в этих случаях совместное использование нитрофуранов и нитроимидазола. Применение нитрофуранов в качестве монотерапии показано в тех случаях, когда лечение 5-нитроимидазолами невозможно, например в случаях имеющейся гиперчувствительности, которая обычно перекрестна ко всем препаратам этой группы и всегда должна сочетаться с местным лечением.

Нифурантел назначается по 200 мг (400 мг при хронических формах) 3 раза в сутки 12–14 дней, фуразолидон по 0,1 г 4 раза в сутки 7 дней при острых процессах, а в случаях хронического течения заболевания — до 14 дней.

Реже для лечения трихомониаза используется нитроксолин (Малевич К. И., Русакевич П. С., 1994). Препарат обладает умеренно выраженной антипротозойной активностью, поэтому его применение всегда должно сочетаться с местным лечением (линимент 5% циклоферона). Он назначается внутрь по 0,1 г 4 раза в сутки 14 дней. Спустя 14 дней курс при необходимости повторяется.

Фурамаг — новый нитрофуран в капсулах, имеет двухкомпонентный состав (фуразидина калиевая соль и магния карбонат основной). Высокая активность в отношении *E. coli* и других возбудителей инфекций мочеполовой системы. Концентрация фурамага в моче в 3 раза выше, а токсичность в 8,3 раза ниже, чем у фурадонина. Высокая био-

доступность, улучшает общее состояние, активирует систему комплемента и фагоцитарную активность лейкоцитов. Применяют при острых и хронических циститах, уретритах, пиелонефритах. Назначают взрослым фурамаг по 50–100 мг (1–2 капсулы) 3 раза в день на 5–7 дней. Проводят повторный курс через 10–15 дней. Детям 1–6 лет по 5 мг/кг веса в сутки в 2 приема, от 6 до 12 лет — по одной капсуле (50 мг) 2 раза в сутки.

Имеются данные об активности **тетрациклинов** в отношении некоторых простейших, в том числе *T. vaginalis*. Из препаратов этой группы наибольший интерес представляет доксициклин в силу большей липофильности и лучшего проникновения в клетку паразита по сравнению с природными тетрациклинами. Клименко Б. В. с соавт. (2001), особенно при сочетанных инфекциях, рекомендуют назначать его по следующей схеме: 0,3 г в первый прием, затем по 0,1 г через каждые 6 часов в курсовой дозе по 0,5 г при неосложненной форме и до 1,0 г при осложненной форме заболевания. Активен в отношении *T. vaginalis* и полиеновый антибиотик леворин. Его применение особенно оправданно при сочетании протозойной и кандидозной инфекций. Он рекомендован по 500 000 ЕД 3 раза в сутки 14 дней (Малевич К. И., Русакевич П. С., 1994).

Говоря о системной терапии трихомониаза, необходимо добавить, что помимо устойчивости паразита к применяемому препарату на эффективность лечения влияет плохая абсорбция лечебного средства, его низкая концентрация в очаге поражения, инактивация лекарственного средства сопутствующей трихомонаде микрофлорой влагалища, низкая концентрация цинка в сыворотке. Поэтому один из путей повышения эффективности проводимой терапии — использование в терапии **протоолитических ферментов**. Они способны оказывать некролитическое, фибринолитическое и противовоспалительное действие, иммуномодулирующее и вторично анальгезирующее действие (Насонова В. А. и др., 2003; Репина М. А., Кнорринг Г. Ю., 2002). Назначение энзимных препаратов (трипсин, вобэнзим, флогэнзим, Вобэ-Мугос) приводит к снижению активности воспалительного процесса и модуляции

защитных реакций организма, усиливает антипаразитарную активность применяемых препаратов, снижает устойчивость к ним *T. vaginalis*. Например, известно, что протеолитические ферменты повышают антипротозойную активность метронидазола в 10 раз (Межевитинова Е. А., 1999). Более того, препараты подобного рода ускоряют пролиферативные процессы в тканях, активизируют клеточные реакции и фагоцитарную активность лейкоцитов. Их применение значительно повышает эффективность комплексной терапии, способствуя уменьшению частоты рецидивов заболевания, предупреждает и снижает выраженность перетубарных сращений у женщин.

До начала основного курса лечения, в среднем за 5 дней, назначают трипсин кристаллический по 10 мг 1 раз в сутки ежедневно внутримышечно. При хорошей переносимости инъекций можно продлить период этиотропной терапии, на курс до 15 введений. Возможно применение гиалуронидазы внутримышечно по 64 ЕД ежедневно или через день, на курс от 10 до 20 инъекций. Трипсин и гиалуронидазу можно вводить методом электрофореза, на курс 10–15 сеансов.

Террилитин применяется ректально или вагинально в дозе 600 000 ЕД — 2–3 раза в сутки в течение 5–10 дней. Затем (или одновременно) проводится этиотропная терапия (Межевитинова Е. А., 1999). Рекомендуются вобэнзим по 5 таблеток 3 раза день, при наличии хронического простатита лечение можно продлить до 6 недель (Roung L. et al., 1997).

Лечение хронических и торпидных форм трихомониаза должно включать в себя комплекс мер, направленных непосредственно на повышение защитных сил организма больного. С этой целью используют *неспецифическую иммунотерапию*. Возможно введение экстракта алоэ, подкожно, по 1 мл в сутки, курс 20 — 30 инъекций; стекловидное тело, подкожно, по 2 мл в сутки в течение 15–30 дней; ФИБС подкожно, по 1 мл в сутки, курс 20–30 инъекций.

Авторами накоплен положительный опыт использования циклоферона (см. ниже) и галавита при хроническом и торпидном течении трихомониаза. Галавит обладает иммуномодулирующими и противо-

воспалительными свойствами. Его основные фармакологические эффекты обусловлены способностью воздействовать на функционально-метаболическую активность макрофагов. Препарат применяется внутримышечно, инъекционная терапия начинается до начала основного лечения: в 1-й и 2-й дни по 200 мг, затем через день по 100 мг, всего на курс до 15–20 инъекций. С пятого дня применения галавита проводимая терапия сочетается с этиотропными средствами. Хорошо зарекомендовали себя, особенно у мужчин, страдающих хроническим простатитом, ректальные суппозитории виферон-3, содержащие 1 млн МЕ активности,  $\alpha 2b$ -интерфероны. Препарат применяется по одной свече 2 раза в день с двенадцатичасовым интервалом, первые 10 дней ежедневно, затем через день, до окончания курса этиотропной терапии.

Как средство неспецифической иммунотерапии трихомониаза у женщин применяется вакцина СолкоТриховак. Она представляет собой суспензию инактивированных микроорганизмов селекционного штамма *Lactobacillus acidophilus*. Препарат иммунологически подавляет влагалищные инфекции, обеспечивает нормальное воспроизведение лактобацилл, что восстанавливает нормальную среду влагалища и вызывает тем самым вытеснение и исчезновение *T. vaginalis*. Препарат вводится внутримышечно, трехкратно, по 0,5 мл с интервалами в две недели. В. П. Адаскевич (1999) рекомендует применять эту вакцину одновременно с этиотропной терапией. Как средство монотерапии ее применение у ряда авторов вызывает осторожное отношение (Мавров И. И., 2003; Alderete J. F., 1984; Gombosa A. P. et al., 1986; Sarach L. et al., 2004).

Неплохо зарекомендовал себя пирогенал, длительно использующийся для лечения хронических форм инфекции. Курс начинают с 25 МПД, препарат вводят внутримышечно, 1 раз в сутки, интервалы между инъекциями 48 часов. Доза, вызывающая повышение температуры до 38°, в последующие дни повторяется до тех пор, пока не прекратится гипертермическая реакция, затем дозировка последовательно повышается.

При остром неосложненном процессе необходимости в местном лечении нет, в связи с тем что достаточно системной терапии для прекращения воспалительных явлений. В тех случаях, когда по каким-либо причинам общее лечение невозможно, а также при торпидном течении заболевания и хронических формах назначается местное лечение. В двух последних случаях оно является частью комплексной терапии (материалы по применению линимента 5% циклоферона представлены в главе 6).

У мужчин при явлениях уретрита, как правило, используются инстилляции нитратом серебра (1 : 4000), цинка сульфат (1 : 4000), этония (1 : 1000), фурациллина (1 : 5000), хлоргексидина (1 : 1000). При локализации возбудителя в предстательной железе Ю. Ф. Захаркив с соавт. (2004) рекомендуют после мочеиспускания и массажа простаты инстилляции следующего состава: клион 4 мл, лидаза 64 ЕД, 2 мл солкосерила, на ночь микроклизмы с отваром ромашки, тибералом (0,5 г) на 2 мл димексида. В случае необходимости в указанные прописи возможно введение антибиотиков в зависимости от характера сопутствующей микробной флоры.

У женщин при явлениях острого вульвита используют сидячие ванночки с настоями цветков ромашки, травы шалфея, при хронических процессах возможно смазывание вульвы 3% водным раствором метиленового синего или 1–2% водным раствором бриллиантового зеленого.

Для местного лечения кольпитов используют содержащие метронидазол влагалищные таблетки (например, Клион-Д100, по инструкции, в течение 10 дней). Его применение особенно оправдано при активации на фоне основного заболевания грибов рода *Candida* или анаэробной микрофлоры. Препарат аналогичного класса, Нео-пенатран применяется по 1 вагинальной свече утром и на ночь в течение 7 дней, при необходимости курс лечения можно увеличить до 14 дней. Возможно использование содержащих хлоргексидин свечей, гексикон по 1 суппозитории 3–4 раза в сутки параллельно основному курсу лечения. При лечении хронических торпидных форм заболевания, особенно в тех

случаях, когда отмечается устойчивость возбудителя к производным 5-нитроимидазола, хорошо зарекомендовали себя содержащие ацетарсол вагинальные свечи осарбон. Препарат применяется по одной свече на ночь одновременно с курсом этиотропной терапии.

У женщин с нарушенной функцией половых желез Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии РАМН (2004) предлагает включать в схемы комплексного лечения гормональную терапию. Эстрогены повышают общий тонус организма, улучшают трофику слизистых оболочек половых органов, переводят реакцию среды из щелочной в кислую, неблагоприятную для жизнедеятельности трихомонад.

При лечении хронических форм заболевания, особенно требующих длительного применения этиотропных средств, за 2–3 дня до начала основного курса целесообразно назначение гепатопротекторов. Например, эссливер форте по 2 капсулы 3 раза в сутки или гепасил экспресс по 1 капсуле 1 раз в день. Применение гепатопротекторов улучшает переносимость терапевтических программ, снижает риск развития побочных эффектов.

Таким образом, в последние годы в клиническую практику активно внедряются новые представители производных 5-нитроимидазола флюнидазол и карнидазол. В связи с тем, что все чаще отмечаются устойчивые к препаратам нитроимидазольного ряда штаммы возбудителя, для лечения трихомониаза стали апробироваться другие потенциальные лекарственные средства: мебендазол, бутконазол, бензоизотиозолин. Главным же принципом лечения этого заболевания был и остается индивидуальный подход к каждому больному, основанный на тщательном анализе анамнеза и всестороннем клиническом и лабораторном обследовании.

Терапия смешанных протозойно-бактериальных или протозойно-вирусных инфекций имеет свои особенности. Принципы лечения больных смешанными трихомонадно-бактериальными урогенитальными инфекциями изложены в ряде публикаций (Бочкарев Е. Г. и др., 2000; Кисина В. И., 2001; Клименко Б. В. и др., 2001; Позняк А. Л., Захаркив Ю. Ф., 2003; Чуприн А. Е., Якубович А. И., 2003).



## Критерии излеченности

Для оценки проведенного лечения необходимо различать клиническое и этиологическое выздоровление. Этиологическое выздоровление подразумевает стойкое исчезновение возбудителя из половых путей больного после проведенной терапии, доказанное при микроскопическом, культуральном исследовании и методом ПЦР.

Контроль эффективности проведенного лечения у мужчин лучше проводить через 12–14, у женщин через 7–10 дней после окончания курса терапии. При необходимости накануне взятия материала выполняется провокация: инъекция гоновакцины (500 млн микробных тел), пирогенала (200 МПД), алиментарная или комбинированная. Взятие материала производят у женщин из цервикального канала, влагалища, уретры, прямой кишки. У мужчин из мочеиспускательного канала, прямой кишки, а при наличии показаний исследуется эякулят, секрет предстательной железы. Используют также центрифугат мочи и промывные воды. Перед взятием материала из уретры необходима задержка мочеиспускания около 1,5–2 часов. Наружное отверстие уретры очищают ватным тампоном, смоченным физиологическим раствором, пробозаборник вводят в мочеиспускательный канал на глубину до 1,5 см и собирают материал вращательным движением. У детей он в уретру не вводится, а лишь соприкасается с наружным отверстием. Также собирается слизь из цервикального канала. У девочек исследуют отделяемое слизистой оболочки влагалища, при этом не используют зеркала. Материал собирают с помощью ушной ложечки, которую осторожно вводят в гименальное отверстие. Беременные женщины обследуются на любом сроке беременности, из всех возможных очагов воспаления. Из цервикального канала во второй половине беременности осторожно берут стекающее слизистогнойное отделяемое без ввода инструментов в канал.

Этиологическое излечение наступает, когда после окончания терапии при неоднократных повторных исследованиях не удается обнаружить *T. vaginalis* у мужчин в течение 2 месяцев и 3 месяцев — у женщин.

В ряде случаев у мужчин, особенно при наличии в анамнезе хронического вялотекущего процесса, несмотря на доказанное этиологическое выздоровление, клинического выздоровления не наступает. У больных сохраняются воспалительные явления: скудные выделения из уретры, патологические изменения в моче и т. п. Это, скорее всего, свидетельствует о наличии каких-либо иных агентов, передаваемых половым путем, или же об активации условно-патогенной микрофлоры, ассоциированной с *T. vaginalis*.

## Использование пробиотиков и пребиотиков

Известно участие иммуномикрoэкологической системы человека в поддержании его здоровья и снижении риска развития заболеваний. Нарушения в иммунном и микрoэкологическом статусе человека имеют важное, а порой и определяющее значение при традиционных инфекционных заболеваниях и в этиопатогенезе многих новых, т. н. «болезней цивилизации» (Алешкин В. А. и др., 2004). Можно сказать, что любая патология внутренних органов сопровождается изменениями кишечного микробиоценоза (Гриневиц В. Б. и др., 2002; Шендеров Б. А. и др., 1997). Важно, что если в ходе лечения не удалось добиться оптимизации состояния кишечного микробиоценоза, чаще наступают рецидивы и варианты осложненного течения основного заболевания (Гриневиц В. Б. и др., 2002, 2004). В связи с этим при лечении дисбиоза кишечника и влагалища используют пробиотики, пребиотики, симбиотики и синбиотики.

*Эубикор* (ООО ВАЛМЕД) — одно из первых синтезированных в России и наиболее эффективных современных средств из группы пребиотиков. Состав *эубикора* представлен оптимальным соотношением специально селектированного штамма винных дрожжей — *Saccharomyces cerevisiae* (vini), сорбированного на экструдированных пшеничных отрубях. Технология производства обеспечивает инактивацию дрожжей с одновременной высокой степенью сохранности и выработки в процессе ферментации большого количества биологически

активных веществ (полисахаридов, комплекса аминокислот, витаминов, ферментов, убихинонов, минеральных веществ, микроэлементов, коэнзим Q, цитохром C), которые оказывают положительное влияние на кишечный микробиоценоз и организм человека в целом (Гриневич В. Б. и др., 2002; Михайлов И. Б. и др., 2004). Эубикор является средством с многогранной позитивной клинической эффективностью. При этом наряду с сорбционными свойствами он обладает выраженным бифидо- и лактогенным влиянием на микрофлору кишечника. Эубикор выпускают в порошке коричневого цвета с приятными органолептическими свойствами (вкусом, напоминающим высушенный хлеб). В упаковке 30 пакетиков по 3 г. Препарат принимают 3 раза в сутки во время еды, запивая водой (150 мл), в течение 3–4 недель. Режим однократного дозирования: детям от 2 до 6 лет — 0,5 пакетика, детям от 6 до 12 лет — 1 пакетик, детям от 12 лет и старше — 1–2 пакетика.

### **Дозировки некоторых препаратов для лечения дисбиоза кишечника (Гриневич В. Б. и др., 2003)**

Бифидумбактерин сухой — 5 доз 2–3 раза в день, 4–6 недель.

Лактобактерин — 3 дозы 3 раза в день, 2–3 недели.

Лактофлор — по 10 мл 2 раза в день (развести водой), 3–4 недели.

Ацилакт — 5 доз 2 раза в день, 3–4 недели.

Линекс — 1–2 капс. 3 раза в день, 5–7 дней.

Бифиформ — 1 капс. 2–3 раза в день, 7–10 дней.

Хилак-форте — 20–40 капель 3 раза в день, 3–4 недели.

Дюфалак (лактоулоза) — 1–3 чайных ложки 3 раза в день, 3–4 недели.

## Глава 6

# Клиническая эффективность препаратов циклоферона в терапии трихомониаза и смешанных инфекций

### Циклоферон — высокоэффективный индуктор интерферонов

Среди многочисленных цитокинов, обладающих регуляторными функциями, особое место отводится интерферонам (ИФН), которые защищают организм от инфицирования вирусами, бактериями, простейшими, подавляют рост злокачественных клеток. Особое место ИФН занимают потому, что индукция их синтеза, прежде всего натуральными киллерами, клетками моноцитарного ряда, а также дендритными клетками предшествует формированию специфических иммунных реакций, как это четко было показано при целом ряде вирусных инфекций (Hall M. et al., 1992; Gollob Jared A. et al., 1998). Подобно другим цитокинам специфические защитные эффекты ИФН также реализуются через каскады проведения сигналов.

Согласно классификации различают ИФН I типа (ИФН- $\alpha$ , лейкоцитарный, и ИФН- $\beta$ , фибробластный) и II типа (ИФН- $\gamma$ , иммунный). Считается, что для ИФН- $\alpha$  и ИФН- $\beta$  в большей степени характерны противовирусные свойства, тогда как для ИФН- $\gamma$  — иммунорегуляторные и антипролиферативные (Baron S. et al., 1991; Gazzinelli R., 1996). Обозначенные выше эффекты ИФН позволяют рассматривать их в качестве важных компонентов иммунокорректирующей терапии при различных патологиях (Фрейдлин И. С., 1995). Применение ИФН в терапии, как и любого другого препарата, сопровождается не только побочными эффектами, но также развитием резистентности к применяемым

дозам, что приводит к их последующему повышению, например, из-за образования антиинтерфероновых аутоантител против экзогенного рекомбинантного ИФН (табл. 3), особенно при длительно текущих заболеваниях, требующих многократного введения ИФН в высоких концентрациях. Другим немаловажным фактором при использовании рекомбинантных ИФН является высокая стоимость препаратов, что сдерживает их широкое применение (Ершов Ф. И., 1996, 1998).

Таблица 3

**Побочные эффекты интерферонотерапии\* (по Okanoue T., 1996; Fattovich G., 1996) [цит. по: Дейл М., 1998]**

Гриппоподобный синдром
Сахарный диабет
Заболевания щитовидной железы
Синдром депрессии
Аутоиммунный синдром: ревматоидный артрит, волчаночный синдром, тромбоцитопеническая пурпура
Угнетение костно-мозгового кровообращения
Гемолитическая анемия, лейкопения, тромбоцитопения
Ишемический колит, мелена
Сепсис
Отслоение сетчатки
Ухудшение слуха
Импотенция

\* — Встречаемость синдромов до 1,5%, большинство носят обратимый характер.

В этой связи представляется весьма перспективным применение альтернативного подхода к лечению целого ряда заболеваний, при которых ИФН оказывают протективный эффект, а именно **индукторов синтеза интерферона (ИСИ)**. По современным представлениям, ИСИ являются группой веществ природного или синтетического происхождения, способных индуцировать в организме человека продукцию эндогенного интерферона. В отличие от препаратов рекомбинантного ИФН индукторы его синтеза обладают рядом преимуществ: 1) при введении ИСИ образуется эндогенный ИФН, не обладающий антигенностью; 2) активность индуцированного ИФН контролируется на разных

стадиях проведения сигналов, что предупреждает проявление побочных эффектов, типичных при кумуляции рекомбинантного ИФН; 3) они лишены побочных эффектов рекомбинантных ИФН; 4) однократное введение ИСИ обеспечивает относительно длительную циркуляцию эндогенного ИФН (табл. 4).

Таблица 4

### Преимущества эндогенного ИФН перед препаратами экзогенного ИФН

Вырабатывается эндогенный ИФН при введении индукторов ИФН, не обладающий антигенностью  
 Не возникает негативных эффектов, присущих препаратам экзогенного ИФН  
 Синтез индуцированного ИФН в организме сбалансирован и подвергается контрольно-регуляторным механизмам (репрессор-трансляции), обеспечивающим защиту организма от перенасыщения ИФН  
 Однократное введение в организм индуктора ИФН обеспечивает относительно долгую циркуляцию эндогенного ИФН  
 Сочетается с различными медикаментозными средствами, традиционно применяемыми в клинике, обеспечивая при комбинированном использовании синергидный эффект

Недостатки некоторых индукторов интерферонов:

- в отдельных случаях применение индукторов не сопровождается синтезом эндогенного ИФН вследствие гипореактивности;
- относительно высокая токсичность амиксина, образование устойчивых комплексов с ДНК;
- невозможность преодоления гематоэнцефалического барьера ларифаном и ридостином, невозможность синтеза эндогенного ИФН при пероральном применении.

Среди ИСИ нового поколения особого внимания заслуживает отечественный препарат **циклоферон** (ЦФ), прошедший длительные и разнообразные клинические испытания и лишенный указанных недостатков (табл. 5). Циклоферон принадлежит к числу низкомолекулярных ИСИ, к классу акридонов, представляет собой порошок светло-желтого цвета, хорошо растворимый в воде, слегка опалесцирующий. Фармакокинетика: препарат индуцирует синтез ИФН- $\alpha$ . Согласно

проведенным исследованиям после введения ЦФ высокий уровень синтеза ИФН- $\alpha$  в тканях и органах, содержащих лимфоидные элементы, отмечается на протяжении не менее 72 часов, тогда как в сыворотке крови нормального человека содержание высоких уровней ИФН сохраняется лишь 48 часов.

Таблица 5

**Итоги изучения клинической эффективности циклоферона 12,5% раствора (Ершов Ф. И., Романцов М. Г., Коваленко А. Л., 1999)**

Заболевание	Процент эффективности
ВИЧ-инфекция (стадия 1А-2В) *	70-80
Грипп	60-85
Вирусные гепатиты	40-90
Хламидиозы	65-67
Герпетическая инфекция	67-94
Нейроборрелиоз	72-79
Серозные менингиты	56-75
Рассеянный склероз	77-79
Ревматоидный и реактивный артриты	67-84
Псориаз	72-85
Язвенная болезнь	67-89
Эндометриоз	85-87

Примечание: \* — применение препарата приводит к снижению «вирусной нагрузки» и улучшению показателей иммунного ответа (CD4<sup>+</sup> Т-лимфоциты).

**Формы выпуска циклоферона:**

- 250 мг 12,5% раствора в ампулах по 2 мл. Состав: 1 мл раствора содержит 0,125 г акридонуксусной кислоты, 0,0963 г N-метилглюкамина, воду для инъекций;
- таблетки по 0,150 г (тЦФ, покрыты кишечнорастворимой оболочкой). Состав: кислоты акридонуксусной — 0,15 г, N-метилглюкамина — 0,146 г, вспомогательные вещества: метилцеллюлоза, кальций стеариновокислый;

- 5% линимент по 5 мл во флаконе. Линимент циклоферона (лЦФ) — жидкая мазь, содержащая 5% N-(1-дезоксид-Д-глюцитол-1-ил)-N-метиламмоний 10-метил-карбоксилат акридон с 1% антисептика катапола и 1,2-пропиленгликоль в качестве основы до 100%. Срок хранения препаратов — 2 года.

Использование ЦФ не приводит к его кумуляции в организме; также он не обладает пирогенным, аллергенным, мутагенным, тератогенным, эмбриотоксическим, канцерогенным эффектами; не обладает способностью к индукции аутоиммунных процессов. У препарата не описано побочных действий, он хорошо сочетается с традиционными терапевтическими средствами лечения (антибиотики, витамины, иммуностропные препараты и т. д.).

Преимущества применения ЦФ: быстрое проникновение в кровь, низкий уровень связывания с белками сыворотки, высокая биодоступность в органах, тканях, биологических жидкостях организма; преобладающий способ элиминации из организма — через почки (99% введенного препарата) в неизменном виде, в течение 24 часов (Ершов Ф. И., Романцов М. Г., 1997). Таким образом, можно полагать, что циклоферон как представитель группы ИСИ органично дополняет применение препаратов рекомбинантных ИФН в клинике.

*В декабре 2003 г. за разработку и внедрение в клиническую практику циклоферона фирма «Полисан» удостоена премии Правительства Российской Федерации.*

### **Возможные механизмы действия циклоферона**

Механизм действия ЦФ продолжает интенсивно изучаться, однако в настоящее время хорошо описаны прямой и опосредованный иммуностропные эффекты ЦФ. Влияние на клетки неспецифического иммунитета: ЦФ повышает образование активных форм кислорода фагоцитами, способствуя завершению фагоцитозу с элиминацией захваченных возбудителей; вызывает повышение уровня НК клеток в периферической крови.



Влияние на клетки специфического иммунитета: 1) повышение уровня CD4<sup>+</sup> и снижение CD8<sup>+</sup> Т-лимфоцитов, нормализация иммунорегуляторного индекса уже при однократном применении ЦФ; 2) применение ЦФ приводит к снижению уровня В-лимфоцитов в периферической крови, но к повышению продукции высокоаффинных антител, что, возможно, отражает его влияние на переключение синтеза классов иммуноглобулинов в В клетках. Указанные вторичные эффекты ЦФ могут частично быть объяснены за счет индукции синтеза разными клетками иммунной и других систем организма интерлейкинов (ИЛ) 2, 1, ИФН- $\alpha$ ,  $\gamma$ ; а также подавления синтеза ИЛ-8, ФНО- $\alpha$  (показано с помощью ИФА, RT-PCR). Кроме того, на основании полученных данных можно полагать, что ЦФ способен индуцировать синтез ИЛ-10 и/или TGF- $\beta$ . К другим иммунокорректирующим эффектам ЦФ можно отнести экспериментально обнаруженный радиозащитный эффект и стимуляцию репаративного остеогенеза (в области перелома трубчатой кости у животных).

### **Новые биологические эффекты циклоферона как регулятора цитокинов**

Интерфероны (ИФН), относящиеся к цитокинам, обладают множеством биологических эффектов. Препараты экзогенного ИФН дают хорошие результаты при лечении различных заболеваний, однако широкое их применение ограничено, в частности, тем, что в ряде случаев наблюдается образование антиинтерфероновых антител.

Недостатков экзогенного ИФН лишен эндогенный ИФН, получаемый с помощью интерферогенов. Индукторы эндогенного ИФН — новый класс наиболее перспективных препаратов, самым эффективным среди которых является циклоферон — производное акридонуксусной кислоты, отличающийся низкой токсичностью, отсутствием аллергенного, мутагенного и эмбриотоксического действия на организм. У циклоферона не установлено цитотоксического действия, он проявляет противовирусную активность, выступая в качестве интерферогена ( $\alpha$ -ИФН раннего типа).

Одним из ключевых параметров при введении в организм интерферониндуцирующих препаратов, определяющих эффективность иммунного ответа, является профиль цитокинов — факторов, активирующих пролиферацию и дифференцировку клеток организма, контролирующих процессы регенерации, ангиогенеза и метаболизма (Фрейдлин И. С., 1998; Кетлинский С. А., 1998). Установлено (Fowell, 1991; Del Prete и соавт., 1991) существование различных цитокиновых профилей, обеспечиваемых Th-клетками, при этом Th1-тип иммунного ответа ассоциируется с продукцией ИФН- $\gamma$ , интерлейкина-2 (ИЛ-2) и ФНО; Th2-тип характеризуется повышением продукции ИЛ-4, 5, 6, 10 и приводит к усилению гуморального и подавлению клеточного иммунитета.

Нами изучена экспрессия м-РНК для цитокинов — ИФН- $\alpha$ , ИФН- $\gamma$ , ИЛ-1, 2, 4, 6, 10, ФНО- $\alpha$  в клетках K-562 и MG-69. Показано, что циклоферон в дозе 500 мкг/мл индуцировал в линии клеток K-562 м-РНК для ИФН- $\gamma$ , можно предположить, что препарат является индуктором клеточного (Th1-типа), иммунного ответа, но, кроме того, циклоферон индуцировал м-РНК для ИЛ-1, 6 и подавлял экспрессию м-РНК для ФНО- $\alpha$ . С учетом того, что индукция м-РНК для ИЛ-6 и ингибция м-РНК для ФНО- $\alpha$  характерны для Th2-иммунного ответа, а индуцирование м-РНК для ИЛ-2 и ИФН- $\gamma$  — для Th1-иммунного ответа, можно предполагать, что циклоферон проявляет свойства индуктора м-РНК смешанного иммунного ответа, при этом ингибирующее действие циклоферона на экспрессию м-РНК для ИЛ-8 и ФНО- $\alpha$  открывает новые перспективы его использования в качестве противовоспалительного средства.

### **Изучение циклоферона на добровольцах**

В проведении клинического исследования принимали участие здоровые добровольцы обоего пола, средний возраст 22,5 года. Препарат в виде 12,5% раствора, содержащего 250 мг циклоферона, вводили парентерально (внутримышечно). Изучены две разовые дозы: 250 мг и 500 мг с интервалом введения 24 и 48 часов, курсовые дозы составили 1250 мг и 2500 мг.

При изучении интерферонового ответа у здоровых добровольцев на введение препарата отмечено, что в дозах 250 и 500 мг циклоферон индуцирует ранний (до 8 часов от введения препарата) ИНФ- $\alpha$ , который сохраняется в течение суток от момента введения препарата. В дозе 500 мг циклоферон индуцирует продукцию лейкоцитами ИНФ- $\gamma$  *in vivo* с сохранением титров гамма-интерферона в течение суток. Рекомендуется дифференцированный подход в выборе дозы препарата (250 или 500 мг) в зависимости от заболевания, в комплексном лечении которого требуется применение циклоферона.

Таким образом, циклоферон в дозах 250 мг (курсовая доза 1250 мг) и 500 мг (курсовая доза 2500 мг) не оказывает токсического воздействия на основные жизненно важные системы организма (сердечно-сосудистую, дыхательную, выделительную, нервную), а также на показатели гомеостаза.

Таблица 6

**Сравнительная оценка интерферонового ответа у добровольцев, получавших циклоферон через 4, 8, 24 и 48 часов**

Циклоферон, мг	Показатели ИНФ-ответа <i>in vivo</i>	Концентрация препарата в МЕ/мл				
		Исходный фон	4	8	24	48
250	ИНФ- $\alpha$	1,3	23,9	78,6	23,3	9,9
	ИНФ- $\gamma$	2,8	1,4	4,5	3,3	1,6
Плацебо	ИНФ- $\alpha$	2,0	2,1	1,2	1,5	0,7
	ИНФ- $\gamma$	3,3	4,0	4,7	4,0	1,1
500	ИНФ- $\alpha$	47,2	58,7	52,8	50,6	48,2
	ИНФ- $\gamma$	52,7	71,0	76,2	80,0	66,2

Отмечено стимулирующее влияние препарата на показатели Т-клеточного иммунитета и макрофагально-фагоцитарную систему, а также на индукцию в организме раннего ИНФ- $\alpha$  и ИНФ- $\gamma$ . Установлен дозо- и интервалозависимый эффект препарата, что необходимо учитывать при применении препарата и при проведении дальнейших клинических исследований (табл. 6).

## Использование препаратов циклоферона в клинической практике

Учитывая противовирусное, интерферон-индуцирующее и иммуномодулирующее действие ЦФ, он активно используется для системного и местного применения в терапии вирусных и бактериальных заболеваний кожи и слизистых оболочек (Аполихина И. А., Логинова Н. С., 2003; Дмитриев Г. А., Биткина О. А., 2006; Логинова Н. С., Логинов В. В., 2004; Федотов В. П. и др., 2005). ЦФ эффективен в отношении цитомегаловируса, ВИЧ-1, ВПГ, вируса папилломы и других вирусов, многих возбудителей бактериальных и протозойных инфекций. Циклоферон используют как монотерапию либо в сочетании с антибиотиками, противовирусными, антипротозойными и иммуностропными препаратами.

Инфекции, передающиеся половым путем (ИППП), — это группа инфекций, возбудители которых передаются преимущественно при половом контакте. Спектр подобных возбудителей очень широк; они включают в себя бактерии, вирусы, простейшие, грибы. Оценить истинную распространенность заболеваний, передающихся половым путем, очень трудно, учитывая возможность малосимптомного или бессимптомного течения, большое число нераспознанных случаев, а также отсутствие учета. У врачей заболевания, передающиеся половым путем, обычно ассоциируются с гонореей, сифилисом и ВИЧ-инфекцией, хотя другие заболевания этой группы по распространенности значительно превосходят (например, трихомониаз, хламидийная инфекция мочеполовых органов) или по крайней мере не уступают им (ВПЧ-инфекция, генитальный герпес) (табл. 7).

Начиная с конца 80-х — начала 90-х годов на территории Российской Федерации отмечается рост заболеваний, передаваемых половым путем. Проблема диагностики, лечения и профилактики ИППП является одной из актуальных проблем здравоохранения для многих регионов России (Тайц Б. М., 1994; Ильин Б. И., 1996; Смирнова Т. С., 2005). По официальной статистике, только в Санкт-Петербурге регистрируется

**Частота инфекций, передающихся половым путем, в мире  
(данные ВОЗ)**

Заболевание	Число случаев в год (млн)
Трихомоноз	120
Хламидийная инфекция половых органов	50
Генитальные кондиломы	30*
Гонорея	25
Генитальный герпес	20
Сифилис	3,5
Шанкرويد	2

Примечание: \* — в мире 300 миллионов женщин старше 15 лет имеют вирусносительство папилломавируса (ВПЧ).

в год от 80 до 100 тыс. случаев заболеваний, передаваемых половым путем (Тайц Б. М. с соавт., 1997).

Важное значение в общей иммунобиологической резистентности организма имеет местная иммунологическая реактивность макроорганизма. Биоценоз слизистых оболочек урогенитального тракта все чаще рассматривают с позиций коцепции «биологической жидкости», формирующей локальный гистогематический барьер. Совокупность белкового, углеводного, липидного, ионного спектров, микроэлементов «биологической жидкости» обеспечивает первичную защиту от различных антигенных воздействий на уровне слизистых и подслизистых в виде продукции антител и составляет локальный клеточно-опосредованный иммунный ответ (КОИ) — местный иммунитет. Так, у женщин с острым кандидозным вульвовагинитом в цервико-вагинальных смывах отмечалось повышенное содержание протеинов, sIgE, sIgG при нормальном уровне sIgA или незначительное его снижение. При хронических и рецидивирующих формах кандидозного вульвовагинита, после интравагинального взаимодействия с антигеном *C. albicans*, выявлены

влагалищные иммунные реакции в виде повышения концентрации цитокинов Th1-типа (ИЛ-2, ИЛ-12, ИНФ- $\gamma$ ) и гистамина.

При иммунологическом обследовании больных урогенитальным трихомониазом отмечено угнетение Т-клеточного звена иммунитета, дисглобулинемия, дисбаланс иммунорегуляторного индекса, угнетение фагоцитарной активности лейкоцитов и комплементарной активности сыворотки крови, снижение титра лизоцима и других показателей. Эти изменения были наиболее выражены у больных при значительной продолжительности болезни и многоочаговости поражений, наличии осложнений и сопутствующих заболеваний, у лиц с вредными привычками.

Известно, что адгезия является важным свойством микроорганизмов, позволяющим им закрепляться на поверхности после взаимодействия с рецепторами клетки-хозяина. В процессе эволюции макроорганизм выработал систему защиты, ограничивающей адгезию, в частности, на слизистой урогенитального тракта (ток мочи, ее кислая реакция, наличие неспецифических факторов резистентности против микробной колонизации). При обследовании 30 больных урогенитальным трихомониазом было выделено 53 штамма микроорганизмов различных видов. Анализ свойств бактерий показал, что высокой адгезивной активностью обладали *E. coli*, *Staph. aureus* и *St. faecalis*. Лизоцимогенную активность проявили 19 штаммов (35,8% от всех культур), особенно коринебактерии, стрептококки и стафилококки. Лизоцимогенную активность микроорганизмов следует рассматривать как адаптацию в ответ на неблагоприятное воздействие неспецифических факторов защиты со стороны макроорганизма, в связи с чем не происходит элиминация микроорганизмов из уретры. По-видимому, *E. coli*, *Staph. aureus* и *St. faecalis* в сочетании с другими видами микроорганизмов, проявляющих лизоцимогенную активность, следует расценивать как фактор, участвующий в запуске инфекционных осложнений при урогенитальном трихомониазе (Якубович А. И. и др., 2004).

До настоящего времени варианты местной терапии заболеваний урогенитального тракта, применяемой специалистами-гинекологами, венерологами и урологами, основывались в основном на антибиотиках

и других лекарственных формах, зачастую не дающих полной местной санации, при этом вызывающих нарушение биоценоза, возникновение кандидозных поражений, нарушение местного иммунитета слизистых уретры и влагалища. Внедрение в клиническую практику жидкого линимента циклоферона позволяет решить многие проблемы, возникающие при лечении ИППП (Ершов Ф. И., Романцов М. Г., 1996, 1997; Долгушина И. И. и др., 2004; Федотов В. П. и др., 2005).

Больные с трихомониазом получали этиотропное лечение по общепринятой методике. Для улучшения функций желудочно-кишечного тракта назначали холензим по 1 таблетке 3 раза в день после еды в течение 10–15 дней. Дополнительно назначали галаскорбин (по 0,5 г 3 раза в день, 10–15 дней), рузам (по 0,2 мл подкожно 1 раз в 5 дней, на курс 7 инъекций).

В комплексное лечение больных с давностью трихомониаза до 1 года включали линимент 5% ЦФ (лЦФ) в виде влагалищных аппликаций (один раз в день в течение 5 дней и последующие 5 аппликаций один раз в 3 дня). Мужчинам лЦФ вводили внутриуретрально в объеме 4–5 мл через день, на курс 7–10 инстилляций.

Больным с трихомониазом и наличием вышеуказанных осложнений и давностью инфекции более 1 года рекомендовано 1–2 курса лЦФ. Первый курс как при остром процессе, второй — как при хроническом. Линимент ЦФ вводили через день, на курс 10 инстилляций. Одновременно назначали бемитил (по 0,5 г 3 раза в день, 15–20 дней), аевит (по 1 капсуле трижды в день, 20–30 дней).

При сочетании урогенитального трихомониаза с бактериальной инфекцией следует назначать комплексное лечение специфическими противопаразитарными средствами с интерферонами, индукторами ИФН (циклофероном). Внутримышечные инъекции 12,5% раствора ЦФ по 2 мл (250 мг) или 4 мл (500 мг) № 10–12 по основной схеме (1, 2, 4, 6, 8, 11, 14, 17, 20, 23, 26 и 29-й дни лечения). В данном случае использовали противовирусную, антибактериальную, иммуномодулирующую и выраженную интерферон-индуцирующую активность ЦФ. Известно, что высокие дозы ЦФ (500 мг) способствуют активно-

му синтезу ИФН- $\gamma$ , который обладает иммунорегуляторными и антипролиферативными свойствами, а также способствует индукции Th1-типа иммунного ответа.

## Возможная схема лечения хронического трихомониаза

### 1-й этап

- 1) Вобэнзим по 5 драже 3 раза в день за 40 минут до еды. Принимать до окончания 2-го этапа лечения (см. ниже).
- 2) Внутримышечные инъекции 12,5% раствора ЦФ по 2 мл (250 мг) или 4 мл (500 мг) № 12 по основной схеме (1, 2, 4, 6, 8, 11, 14, 17, 20, 23, 26 и 29-й дни лечения).

### 2-й этап

- 3) С 7-го дня лечения принимать тиберал по 1 таблетке (по 0,5 г) 2 раза в день, 10 дней подряд.
- 4) Макмирор по 1 драже (по 0,2 г) 4 раза в день в течение 10 дней одновременно с тибералом.
- 5) Поливитамины — прегнавит по 1 драже 1 раз в день во время еды, 30 дней. «Здравушка» (расторопша, гепатопротекторное действие) по 1 капсуле 1 раз в день утром до еды. Курс — до конца 2-го этапа. Либо гепасил экспресс (расторопша пятнистая с рибофлавином) по 1 капсуле 1 раз в день в конце еды. Курс 1 месяц.
- 6) Ламинолакт по 3 драже 3 раза в день (разжевывать драже). Принимать 12 дней. Либо эубикор по 1 порошку 2–3 раза в день после еды, запивать водой. Либо — линекс по 1 капсуле 3 раза в день после еды. Это препараты для восстановления микрофлоры кишечника.
- 7) Местно миристамин в виде инстилляций (промываний) уретры, 3–4 процедуры с интервалом 2–3 дня. Это — дезинфицирующий раствор, когда ввели его в уретру, подождать 10 минут, если пациент хорошо переносит, то его попросить не мочиться 1 час.



Либо использовать линимент 5% ЦФ эндоуретрально в объеме 5 мл через 24–48 часов, на курс лечения от 7 до 11 инстилляций.

### 3-й этап

- 8) Ламинолакт по 3 драже 3 раза в день (разжевывать драже). Принимать 12–14 дней. Либо эубикор по 1 порошку 2–3 раза в день после еды, запивать водой. Либо — линекс по 1 капсуле 3 раза в день после еды.

### 4-й этап

- 9) Виферон-3 (ректальные свечи) по 1 свече 2 раза в день (утром и вечером) ежедневно в течение 10 дней. Затем через день до окончания 5-го этапа лечения.
- 10) Таблетки ЦФ (по 0,15 г), по 2 таблетки (300 мг) в 1, 2, 4, 6, 8, 11, 14, 17, 20 и 23-й день лечения, т. е. до окончания 5-го этапа лечения. Либо иммунал по 20 капель 3 раза в день до окончания 5-го этапа лечения.
- 11) Секнидазол по 2,0 г однократно 1 раз в день, принимать в 1, 4 и 8-й дни 4-го этапа лечения.
- 12) Макмирор по 1 драже (по 0,2 г) 4 раза в день в течение 10 дней одновременно с секнидазолом.
- 13) Ламинолакт-би по 3 драже 3 раза в день 6 дней подряд.
- 14) Поливитамины — прегнавит по 1 драже 1 раз в день во время еды.
- 15) Электрофорез с лидазой, 10 процедур (для мужчин, лечение и профилактика простатита).

### 5-й этап

- 16) Ламинолакт по 3 драже 3 раза в день 12–14 дней подряд. Либо бифиформ по 1 таблетке 2 раза в день, Курс 3–4 недели. Либо эубикор по 1 порошку 2–3 раза в день после еды (запивать водой), 3–4 недели. Через 2 недели после завершения всего курса терапии — контрольное лабораторное обследование на трихомоноз.

## **Линимент 5% циклоферона в терапии инфекций, передаваемых половым путем**

В терапии заболеваний, передающихся половым путем, широко используются антибактериальные препараты и их комбинации, однако лечение не всегда приводит к желаемому эффекту, поскольку не наступает элиминации возбудителя, часто развиваются рецидивы болезни, явления дисбактериоза и иммунодефицитные состояния (Кисина В. И., 1998; Шахтмейстер И. Я., 1999; Blower S. M. и др., 1998). В связи с этим в комплексном лечении больных с инфекционной урогенитальной патологией получили распространение препараты (системно и местно), повышающие иммунобиологическую резистентность организма, в частности различные лекарственные формы циклоферона (Ершов Ф. И., Романцов М. Г., 1996, 1997; Долгушина И. И. и др., 2004; Исаков В. А. и др., 1999, 2006; Федотов В. П. и др., 2005).

### **Использование линимента 5% циклоферона для местного лечения больных протозойно-бактериальными урогенитальными инфекциями**

Препарат получали 89 больных (табл. 7), возраст больных составил от 18 до 35 лет. Линимент ЦФ назначался рандомизированно по мере поступления больных (Рыбалкин С. Б., Мирзабаева А. К., 2000). Линимент циклоферона вводился эндоуретрально в объеме 5 мл через 24 часа, на курс лечения от 7 до 11 инстилляций. Контрольную группу составили 85 человек, которым проводили инстилляци физиологическим раствором по аналогичной схеме на фоне антибактериальной терапии. В табл. 8 представлена характеристика наблюдаемых больных и их распределение по нозологическим формам.

Возрастной состав наблюдаемых больных представлен пациентами старше 20 лет, преобладали жители города; у 41,7% наблюдаемых длительность заболевания составила до 2 недель, более 6 недель — длительность заболевания отмечена лишь у 20,8% лиц. В подавляющем большинстве случаев (87,5%) заболевание выявлено при самостоятельном обращении больного.

## Распределение наблюдаемых больных по нозологическим формам

Формы ИППП	Число больных	Процент
Хламидиоз	18	20,2
Хламидиоз + уреаплазмоз	13	14,6
Хламидиоз + трихомониаз	12	13,5
Уреаплазмоз	12	13,5
Гонорейный уретрит	11	12,4
Трихомониаз	12	13,5
Гонорейный уретрит + трихомониаз	11	12,4
Контрольная группа	85	48,9
Всего:	174	100,0

Оценку переносимости препарата проводили по следующим параметрам: клиническому анализу крови; изменениям со стороны слизистой оболочки при местной аппликации препарата.

При изучении переносимости препарата по показателю клинического анализа со стороны клеточных элементов периферической крови значимых изменений, указывающих на явления непереносимости, не отмечено; те умеренно-выраженные изменения, которые отмечались со стороны показателей периферической крови, носили временный характер и, как правило, нормализовались в процессе лечения. Изменений со стороны слизистых оболочек, указывающих на симптомы раздражения, аллергии не выявлено, в единичных случаях введение препарата на поврежденную слизистую (при гонорейном уретрите) вызывало кратковременное умеренное жжение и болезненность, но это не потребовало назначения дополнительных медикаментозных средств, поскольку после 3–4 инстилляций препарата эти явления исчезали.

В табл. 9–10 представлена динамика лабораторных показателей, исследуемых у больных в период проведения терапии урогенитальных инфекций, и динамика частоты выявления синдромов у больных при первичном обращении, при назначении лечения и по окончании полного курса терапии.

Таблица 9

## Динамика лабораторных показателей у наблюдаемых больных

Лабораторный тест	Процент выявления положительных результатов в динамике наблюдения		
	Первичное обследование	На фоне терапии	По окончании терапии
Бактериоскопическое обследование на гонорейную инфекцию	100,0	—	—
Бактериоскопическое обследование на трихомониаз	100,0	56,0	16,0
Определение антихламидийных IgG, М методом ИФА	100,0	48,0	25,0
Диагностика уреоплазмоза методом прямой иммунофлюоресценции	100,0	46,0	11,0
Бактериоскопическое обследование мазка, лейкоциты в поле зрения:			
— 30 и выше	40,7	23,7	—
— 10–20	37,8	12,9	6,5
— до 5	21,5	18,0	8,4
Метод PCR	100,0	Н/о	21,0

Таблица 10

## Клинические синдромы и признаки у наблюдаемых больных, выявленные при первичном обращении и по окончании лечения

Признак, синдром	Частота выявления	
	Первичное обследование	Окончание лечения
Течение заболевания:		
острое	24,0	—
подострое	20,0	—
торпидное	52,0	—
Отсутствие жалоб	24,0	86,0
Зуд, жжение в области уретры	60,0	—
Отечность губ уретры	48,0	8,0
Отечность, гиперемия слизистой оболочки	72,0	4,0
Выделения из уретры:		
слизистые	44,0	10,0
мутные, гнойные	40,0	—

**Оценка эффективности терапии.** Клинико-лабораторная эффективность линимента циклоферона (лЦФ) оценивалась на основании клинических, микробиологических, молекулярно-биологических (ПЦР) параметров, в виде совокупной оценки эффекта:

- улучшение — исчезновение клинической симптоматики, элиминация возбудителя, нормализация микробиологических параметров;
- без эффекта — отсутствие динамики клинико-лабораторных показателей (табл. 11).

Таблица 11

**Показатели клинической эффективности  
линимента циклоферона (%)**

Показатели	Группы наблюдаемых**	
	1-я	2-я
Продолжительность заболевания (дни)	18,5 ± 0,9*	31,9 ± 1,7*
Слизисто- и слизистогнойное отделяемое	13,7 ± 0,5*	18,8 ± 2,1*
Воспаление уретры	11,8 ± 0,6*	18,9 ± 2,2*
Эрозия слизистой оболочки	21,7 ± 1,1*	34,8 ± 1,9*

Обозначения: \*  $p < 0,05-0,01$  в сравниваемых показателях. \*\*1-я группа — больные, получившие циклоферон; 2-я — больные, получившие базисную (антибактериальную) терапию.

Отмечена положительная динамика клинических показателей у больных, получавших циклоферон, по сравнению с лицами, получавшими стандартную (антибактериальную) терапию (табл. 12). Клинико-инструментальное обследование показало достоверное снижение и/или исчезновение явлений воспаления в уретре, нормализацию эрозивных поражений слизистых оболочек ( $p < 0,05$ ). Больные перестали жаловаться на зуд и жжение.

Таблица 12

**Эффективность терапии с включением в курс лечения  
линимента 5% циклоферона**

Форма ИППП	Эффективность терапии, %	
	Улучшение	Без эффекта
Хламидиоз	86,2	11,8
Хламидиоз + уреоплазмоз	79,4	20,6
Хламидиоз + трихомониаз	— / 78,0	— / 22,0
Уреоплазмоз	84,4	15,6
Гонорейный уретрит	78,9	21,1
Гонорейный уретрит + трихомониаз	78,2	21,8
Трихомониаз	74,4	25,6

По 1-й группе больных (хламидиоз) улучшение документировано комплексом клинико-лабораторных методов у 86,2% пролеченных больных, в 13,8% случаев после окончания терапии элиминации возбудителя не наступило, потребовался повторный курс лечения.

По 2-й группе больных (хламидиоз+уреоплазмоз) улучшение наступило по окончании лечения у 79,4% больных. В третьей группе больных (хламидиоз+трихомониаз) по окончании лечения лабораторными тестами не выявлен возбудитель хламидиоза, а лечение трихомониаза потребовало включения средств специфической терапии.

По четвертой группе больных — с уреоплазмозом, возбудитель не определялся у всех пролеченных больных, но у 15,6% больных при бактериоскопическом обследовании мазков сохранялся умеренно выраженный лейкоцитоз (до 15–18 в поле зрения), был дополнительно назначен юнидокс (табл. 12, 13). У больных с гонорейным уретритом инстилляций линимента вызывали умеренную болезненность (жжение), после 4 инстилляций линимента гонококки в обзорных мазках при бактериоскопическом обследовании не выявлялись, хотя в мазках документирован незначительный лейкоцитоз, который нормализовался на фоне лечения юнидоксом.

У больных с гонорейным уретритом на фоне трихомониаза эффективность циклоферона отсутствовала даже при комбинированном лечении с антибиотиками; для достижения клинико-лабораторного

эффекта потребовалось подключение специфических средств — протистоцидных препаратов, эффективных в отношении трихомоноза.

Схему введения можно считать оптимальной: по 5 мл инстилляции линимента циклоферона 5% через 24 часа № 7–11. Антибиотики целесообразно подключать после 2–4-й инстилляции. Повторный курс можно проводить через 10–15 дней по окончании первого курса.

Таблица 13

### Показатели лабораторной эффективности (%) терапии больных с инфекциями урогенитального тракта

Нозологическая форма инфекции	Микробиологическое обследование		Метод прямой иммунофлуоресценции		Имуноферментный анализ		Метод PCR	
	1	2	1	2	1	2	1	2
Период обследования*								
Хламидиоз	—	—	100,0	11,0	100,0	13,8	100	13,8
Хламидиоз + уреаплазмоз	—	—	100,0	20,6/21,7	100,0/ —	18,6	100/100	20,0/25,1
Хламидиоз + трихомоноз	—/100	—/21,0	100/—	13,6/—	100,0/—	4,6/—	100	21,0/—
Уреаплазмоз	—	—	100,0	16,0	—	—	100	17,0
Гонорейный уретрит	100,0	—	—	—	—	—	100	20,0
Гонорейный уретрит + трихомоноз	100,0	100/10,0	—	—	—	—	100/—	11,0/—

Обозначения: \* — обследование представлено в двух точках: 1 — исходный уровень, при установлении диагноза, по первичному обращению; 2 — окончание курса циклоферонотерапии.

Таким образом, резюмируя результаты лечения больных с трихомонозом и смешанными урогенитальными инфекциями, необходимо отметить клинико-лабораторную эффективность применения линимента 5% циклоферона у 74,4–86,2% пролеченных больных, при этом повторный курс терапии потребовался у 14–25,0% больных. Пациенты хорошо переносили ЛЦФ, аллергических реакций не было. Лишь у од-

ного больного с гонорейным уретритом отмечена болезненность при первой инстилляции. У пациентов контрольной группы сохранялись субъективные ощущения, характеризующие воспалительный процесс. Эффект антибиотикотерапии отмечен во всех наблюдаемых группах у 59–63% больных.

### **Эффективность циклоферона при урогенитальных смешанных вирусно-бактериальных инфекциях**

В терапии больных смешанными урогенитальными инфекциями используется ИФН и его индукторы в комплексе со специфическими химиопрепаратами. Изучена эффективность лечения больных генитальными инфекциями ЦФ в комбинации с экзогенным ИФН, антибиотиками и химиопрепаратами с оценкой показателей клинического и микробиологического (элиминация возбудителя) выздоровления.

Под наблюдением находились 36 больных обоего пола в возрасте 19–43 лет с воспалительными заболеваниями мочеполовых органов хламидийной, герпетической и смешанной хламидийно-герпетической этиологии (ОГ). Контрольную группу (КГ) составили 25 пациентов, получавших такое же лечение, но без ЦФ и экзогенного ИФН. В зависимости от этиологического диагноза заболевания и назначенной терапии больные были разделены на 4 группы. Все больные ОГ получали ЦФ в различных сочетаниях с препаратами ИФН (реальдирон, виферон), противохламидийными (доксцилин, рулид), противогерпетическими (зовиракс) средствами. Ранее, до начала лечения, всем больным неоднократно проводилось как местное лечение, так и общая антибактериальная терапия, однако это не привело к выздоровлению.

**Схема 1.** Лечение больных урогенитальным хламидиозом (УГХ — группа 1) с одновременным применением ЦФ (2 мл в/м через сутки — 5 инъекций) и доксицилина (0,3 г в сутки — 10 суток) обеспечило клиническое выздоровление и элиминацию возбудителя — *S. trachomatis*, т. е. имело место клиническое и микробиологическое выздоровление.

**Схема 2.** Эффективность лечения больных генитальным герпесом (группа 2) с использованием комбинированной схемы (ЦФ по указанной



выше схеме и зовиракс в таблетках по 0,2 г 5 раз в сутки) в течение 10 дней была несколько ниже.

**Схема 3.** Лечение 23 больных хронической хламидийно-герпетической инфекцией проводили в два этапа. 11 больных (группа 3) в течение первого курса получали рекомбинантный ИФН внутримышечно по 2 млн ЕД (курсовая доза 20 млн ЕД) в сочетании с зовираксом и ЦФ по указанной выше схеме. Второй курс лечения назначали сразу после первого, он предусматривал применение ЦФ по 2 мл внутримышечно через сутки — 5 инъекций с одновременным назначением доксициклина (100 мг 3 раза в сутки) или рулида (150 мг 2 раза в сутки) в течение 10 дней.

**Схема 4.** 12 человек с сочетанной хламидийно-герпетической инфекцией (группа 4) получала лечение двумя курсами по той же схеме 3, за исключением приема экзогенного ИФН. После окончания двух курсов лечения в 3-й группе у 7 из 11 (63,6%) больных отмечено клиническое и этиологическое выздоровление, а в 4-й группе у 6 из 12 (50%) человек. Таким образом, сочетанное применение ЦФ с этиотропными препаратами и экзогенным ИФН при лечении больных урогенитальной хламидийно-герпетической инфекцией оказалось высокоэффективным по сравнению с монотерапией этиотропными средствами.

### **Использование циклоферона в терапии урогенитального хламидиоза**

20 пациентам мужского пола (в том числе 4 с хроническим простатитом, 6 с хроническим простатитом в сочетании с хроническим уретритом и 10 с хроническим колликулитом) в комплексную терапию были включены инстилляции лЦФ. Линимент 5% циклоферона вводили в объеме 5 мл через день, на курс 5–7 инстилляций. В уретру с помощью канюли вводили 10 мл 2,5% лЦФ, выдерживали 1,5–3 минуты, остальной объем сливали. Через 30 минут пациент мочился для удаления остатков ЦФ. У пациентов с хроническим колликулитом линимент вводился в заднюю часть уретры с помощью эластичного уретрального катетера. Инстилляции проводили спустя 3–5 дней после начала приема антибиотиков, когда уменьшались симптомы обострения уретрита. Контрольную

группу составили 17 пациентов, которым проводили инстилляциии физиологическим раствором в том же объеме и с такой же кратностью.

**Результаты терапии.** У всех 20 пациентов основной группы, которым наряду с антибиотиками применяли инстилляциии ЛЦФ, при повторном обследовании признаков хламидийной инфекции не выявлено. Из 17 пациентов контрольной группы у 15 при повторном обследовании также не выявлены хламидии, однако у двух пациентов был обнаружен возбудитель, что явилось поводом для повторного курса антибиотикотерапии после определения чувствительности возбудителя.

Более отчетливые различия между исследуемыми группами отмечались при анализе симптомов, характеризующих интенсивность воспалительного процесса. У 12 пациентов основной группы (60%) отмечалось полное исчезновение симптомов поражения уrogenитального тракта, у 7 (35%) — существенное уменьшение симптомов, и лишь у 1 после однократного курса антибиотикотерапии и инстилляций ЛЦФ не отмечалось субъективного улучшения, хотя произошла элиминация возбудителей. Позитивная динамика соответствовала данным уретроскопии, выполненной у 9 пациентов.

В контрольной группе больных субъективные ощущения, характеризующие интенсивность воспалительного процесса, после курса антибиотикотерапии исчезли лишь в 15% случаев, значительно уменьшились в 55% и сохранились без изменений (характер, интенсивность) у 34,0%. Ни в одном случае использования ЛЦФ не отмечено непереносимости препарата или каких-то иных побочных эффектов, ограничивающих его применение.

### **Опыт применения циклоферона в терапии сифилиса у беременных**

Исследование открытое, предусматривало сравнительное изучение результатов лечения в двух группах беременных женщин в возрасте 18–47 лет, страдающих сифилисом: 1-я группа (основная — ОГ) — женщины, получающие специфическое противосифилитическое лечение антибиотиками в комплексе с ЦФ, и 2-я (контрольная группа — КГ) группа

— женщины, которым назначалась только антибактериальная терапия без ЦФ. Всего обследовано 100 беременных женщин, страдающих сифилисом, по 50 человек в каждой группе. В ОГ больные распределились следующим образом: *lues latens* — 32, *lues 2 recidiva* — 18 больных; из них у 8 диагностировали серорезистентность. В КГ *lues latens* — 28 больных, *lues 2 recidiva* — 22 больных. Сроки беременности были от 7 до 31 недели. При первичном УЗИ-обследовании больных обеих групп в ОГ у 12 человек диагностирована ХВГП, в КГ — у 9 беременных.

**Схема лечения.** ЦФ вводили внутримышечно по 2 мл на 1, 2, 4, 6, 8, 11, 14, 17, 20, 23, 26 и 29-й день лечения. Противопоказания — декомпенсированный цирроз печени, больные с расстройствами психики в анамнезе, непереносимость ЦФ. Все больные хорошо перенесли курс терапии ЦФ, побочных реакций не было. После терапии ЦФ показатели лейкоцитоза и СОЭ достоверно чаще нормализовались по сравнению с БТ. Показано, что у больных ОГ по сравнению с КГ достоверно чаще роды наступали в период от 36 до 40 недель (81,2 и 40% соответственно), реже были симптомы токсикоза. Количество преждевременных родов в ОГ было в 3 раза меньше (15,6%), чем в КГ (56,7%), при этом у одной беременной женщины КГ был выкидыш. В группе больных сифилисом, получавших ЦФ, чаще рождались доношенные дети по сравнению с КГ женщин.

Таким образом, применение ЦФ в комплексе с противосифилитическими средствами оказалось высокоэффективным при лечении различных стадий сифилиса у беременных. Использование ЦФ улучшает общее самочувствие больных, биохимические и гематологические показатели крови, уменьшает сроки регресса специфических серологических реакций, значительно снижает количество осложнений антибактериальной терапии.

### **Применение линимента циклоферона (как монотерапии) при лечении ИППП**

Исследуемая группа состояла из 46 человек. Возраст больных от 15 до 43 лет. Продолжительность наблюдения составила 30–45 дней.

**Схема лечения.** Пациентам проводились аппликации либо инстилляции лЦФ в количестве 3 мл на аппликацию и 5–10 мл на инстилляцию, процедуры проводились через день. Продолжительность инстилляции 30 минут, аппликации — 2 часа.

При хроническом рецидивирующем кандидозном баланопостите, безуспешности лечения в течение 6 месяцев противокандидозными препаратами, у 14 пациентов (87,5%) после лечения лЦФ наступило стойкое клинико-бактериологическое излечение

При рецидивирующем генитальном герпесе, резистентном к ацикловиру, применялись аппликации лЦФ, что позволило снизить стоимость лечения, увеличить межрецидивный период. Метод может быть рекомендован в комплексном лечении генитального герпеса, а также для профилактики обострения во время вакцинации рекомбинантной противогерпетической вакциной.

Применение лЦФ у больных хроническим тотальным хламидийным уретритом и мягким инфильтратом передней и задней уретры не приводило к клиническому разрешению инфильтрата либо к микробиологическому излечению. В то же время инстилляции практически у всех больных этой группы вызывали чувство жжения в уретре и дополнительный отек слизистой, что было отмечено во время уретроскопии. Лишь у 2 пациентов, у которых была отмечена хламидийно-бактериальная контаминация, наступило клиническое улучшение.

При стрептостафилококковом эрозивном баланопостите был получен максимальный клинический эффект на 7-й день лечения у 10 из 11 больных. Лечение рецидивирующих остроконечных кондилом проводилось совместно препаратами: лЦФ и содкодермом, через 2 месяца после безуспешного лечения подофиллином. Во всех случаях отмечена положительная динамика и отсутствие периферического роста через 1 месяц после окончания лечения. 2 пациентам из 5 было проведено 2 курса лечения с перерывом в 14 дней, после чего кондиломы полностью элиминировались. Таким образом, линимент циклоферона явился эффективным препаратом для лечения вирусной, кандидозной, стрептостафилококковой инфекции и может быть рекомендован для применения в клинической практике.

### **Эффективность линимента 5% циклоферона в терапии вагинальных инфекций**

Известно, что видовые и биологические особенности микрофлоры различных биотопов человеческого организма определяют уровень специфической, прежде всего колонизационной резистентности. С этой точки зрения влагалищный биоценоз следует рассматривать не только как индикатор состояния изолированного биотопа, но и в определенной степени как индикатор здоровья женского организма в целом. Нормальная бактериальная флора влагалища, представленная в основном лактобациллами, препятствует инвазии патогенных микроорганизмов. Изменение нормального влагалищного биоценоза приводит к нарушению проницаемости гистогематического барьера и изменению местного иммунитета. В настоящее время отмечается рост влагалищных инфекций, в том числе передаваемых половым путем. Использование многочисленных лекарственных средств для лечения инфекций полового тракта, в том числе и для интравагинального применения, не приводит к нормализации влагалищного биоценоза. Коррекцию биоценоза целесообразно проводить с помощью иммуноориентированных препаратов, способствующих стимуляции местного иммунитета.

В данном разделе представлены результаты изучения переносимости и эффективности 5% линимента циклоферона при локальном его применении в терапии вагинальных инфекций — бактериального вагиноза и неспецифического бактериального вагинита.

Препарат использовался при лечении 32 женщин репродуктивного возраста с достоверно верифицированным диагнозом бактериального урогенитального заболевания, как составная часть комплексного лечения на фоне общепринятой противомикробной терапии. Базисная антимикробная терапия осуществлялась назначением препаратов локального действия в форме вагинальных свечей с учетом чувствительности выделенной микрофлоры.

**Схема.** Препарат циклоферон-линимент для локального применения назначался интравагинально в виде аппликаций один раз в сутки в

течение 10 дней (1-я группа) и один раз в три дня — 10 аппликаций на курс лечения (2-я группа). Контрольная группа (3-я группа) была сформирована из 16 больных. Терапия осуществлялась системным применением традиционных противомикробных препаратов.

**Оценка эффективности терапии.** Клиническая эффективность циклоферона оценивалась на основании клинических и микробиологических параметров в виде совокупной оценки эффекта:

- улучшение — исчезновение клинической симптоматики заболевания, нормализация микробиологических параметров;
- без эффекта — отсутствие динамики клинико-лабораторных показателей;
- ухудшение — прогрессирование клинических проявлений и/или отрицательная динамика лабораторных показателей.

За время проведения клинического исследования больная посещала врача 4 раза: до начала терапии — взятие анализов (визит 1), выдачи препарата на курс лечения — 10 флаконов с циклофероном (визит 2), оценки клинического эффекта и переносимости препарата в середине курса лечения (визит 3), оценки клинического эффекта и переносимости терапии по окончании курса лечения (визит 4).

**Результаты проведенного исследования.** Субъективное улучшение (уменьшение зуда, жжения в области наружных половых органов, снижение количества выделений) пациентки 1-й группы отмечали в следующем порядке: в первые трое суток — 12,9%; в течение 5–7 дней от начала лечения — 83,8% больных; положительный эффект не выявлен у одной пациентки с рецидивирующим бактериальным вагинозом.

Субъективное улучшение пациентки 2-й группы отмечали преимущественно после проведения пяти процедур — 84,8%, а 12,1% больных отмечали исчезновение субъективных симптомов после окончания полного курса лечения лЦФ. Существенного улучшения не отметили 3,0% больных. Таким образом, уменьшение или исчезновение основных жалоб у больных отмечено в течение пяти-семи дней от начала лечения, т. е. после проведения 3–5 аппликаций линимента циклоферона.

У пациенток контрольной группы уменьшение и/или исчезновение жалоб в течение первой недели лечения отмечено лишь в 64% случаев; на отсутствие положительной динамики при субъективной оценке указали 24% больных, у 12% пациенток наблюдалось некоторое нарастание основных проявлений, что в большинстве случаев было связано с имевшимся влагалищным кандидозом (табл. 14).

В табл. 15 представлена частота выявления патологических типов биоценоза влагалища. При бактериальном вагинозе и неспецифическом вагините выявление патологических типов биоценоза снизилось

Таблица 14

## Субъективная оценка эффективности лечения\*

Группы больных	Период наблюдения; число аппликаций; процент эффективности			
	До 3 суток	4–7 суток	Окончание полного курса	Без эффекта от лечения
	5 аппликаций			
1-я группа, n=16	—	83,3	3,8	12,9
2-я группа, n=16	—	84,8	12,1	3,0
Контрольная группа, n=16	—	64,0	—	36,0

Обозначения: \* — схема лечения: 1-я группа — аппликации 1 раз в сутки в течение 10 дней; 2-я группа — аппликации 1 раз в три дня (т. е. интервал — 72 часа) в течение 10 дней.

Таблица 15

## Эффективность применения линимента циклоферона\* при вагинальных инфекциях

Группы больных	Нозологическая форма вагинальных инфекций			
	Бактериальный вагиноз		Неспецифический вагинит	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
1-я группа	31,7	4,3	33,8	2,7
2-я группа	30,3	2,0	36,3	4,0
Контрольная группа	31,5	10,5	43,5	7,5

Обозначения: \* — схема лечения: 1-я группа — аппликации 1 раз в сутки в течение 10 дней; 2-я группа — аппликации 1 раз в три дня (т. е. интервал — 72 часа) в течение 10 дней.

соответственно в 7,3 и 12,5 раза у больных 1-й группы, у больных 2-й группы соответственно 15,6 и 9,1 раза. В контрольной группе больных это снижение регистрировалось соответственно в 3,0 и 5,8 раза.

При изучении биоценоза влагалища больных, получавших лЦФ, по окончании лечения нормоценоз регистрировался у 31,7 и 30,3% больных 1-й и 2-й групп, а промежуточный тип соответственно у 27,5 и 30,3% пролеченных больных, при исходном уровне обследования у наблюдаемых больных эти типы биоценоза отсутствовали. Таким образом, проведенные клинические исследования лЦФ для локального применения у больных с вагинальными инфекциями неспецифического характера свидетельствуют о высокой эффективности, положительная динамика в лечении по субъективной оценке отмечена у 83,8–84,8% пациенток, получавших циклоферон, и у 64% больных контрольной группы.

## Выводы

Применение циклоферона в терапии инфекций, передаваемых половым путем, выявило эффективность препарата в 74,0–86,2% случаев, тогда как использование лишь антибактериальных средств давало положительные результаты у 59,0–63,0% пролеченных больных. Клиническая эффективность сочетается с элиминацией возбудителя из организма, что документировано высокочувствительными методами диагностики (ПЦР). Более высокая эффективность терапии урогенитальных инфекций с использованием ЦФ обусловлена стимулирующим влиянием ЦФ на местный иммунитет, в связи с чем более чем в 7 раз уменьшилось количество пациентов с патологическими типами биоценоза влагалища, после лечения ЦФ биоценоз нормализовался у 31,7% женщин без дополнительного применения эубиотиков.

Линимент 5% циклоферона в виде монотерапии рекомендуется при: хламидиозе, хламидиозе+уреаплазмозе, уреаплазмозе. В ряде случаев, при уреаплазмозе и гонорейном уретрите, необходимо подключение юнидокса (после 2–4 инсталляций). Хламидиоз+трихомониаз необходимо лечить с использованием только комбинированной специфической (протистоцидной) терапии. Схему введения ЦФ можно считать



оптимальной: по 5–10 мл инстилляции линимента 5% ЦФ через 24 часа № 7–10. Антибиотики целесообразно назначать после 2–4 инстилляций. Повторный курс следует проводить через 10–15 дней после окончания первого курса.

Проведенными исследованиями доказана эффективность лЦФ в виде моно- и комбинированного лечения у женщин при неспецифическом бактериальном вагините, бактериальном вагинозе, кандидозном вагините, неспецифическом уретрите, хламидиозе, уреаплазмозе, трихомониазе, гонорейном уретрите, генитальном герпесе ВПЧ-инфекции, сифилисе.

У мужчин использование лЦФ в моно- и комбинированной терапии эффективно при хламидиозе, уреаплазмозе, трихомониазе, гонорейном уретрите, генитальном герпесе, кандидозном баланопостите, стрептостафилококковом баланопостите, рецидивирующих остроконечных кондиломах, хроническом простатите, хроническом колликулите. Схемы для лечения урогенитальных инфекций линиментом 5% циклоферона могут изменяться в зависимости от тяжести заболевания, его нозологической формы, характера местных изменений, этиологии смешанных инфекций.

#### **Базовыми следует считать нижеприведенные схемы:**

*При генитальном герпесе* — внутриуретральные (интравагинальные) инстилляции один раз в сутки по 5 мл (один флакон) в течение 10–15 дней ежедневно. Возможно сочетание линимента с другими противогерпетическими средствами (как системными, так и местными) в виде мазевых аппликаций на очаг поражения.

*При терапии неспецифических и кандидозных уретритов:* интрауретральные инстилляции в объеме 5–10 мл (1–2 флакона) в зависимости от уровня поражения мочеиспускательного канала. При поражении переднего отдела уретры у мужчин — канюлю шприца с линиментом вводят в наружное отверстие мочеиспускательного канала, затем отверстие зажимают на 1,5–3 минуты, после чего инстилляционный раствор эвакуируется самотеком. Через 30 минут пациенту рекомендуют помочиться. Более длительная экспозиция препарата может привес-

ти к отеку слизистой уретры. При поражении заднего отдела уретры, области семенных желез применяют интрауретральные инстилляции по катетеру в объеме 5–10 мл препарата в течение 10–14 дней через день (на курс 5–7 инстилляций).

*При терапии уретритов специфической этиологии* — сочетанное применение интрауретральных инстилляций циклоферона со специфическими антимикробными (протистоцидными) лекарственными средствами по традиционным схемам.

*При терапии кандидозного вагинита, неспецифического вагинита (эндоцервицита) и бактериального вагиноза* применяют препарат в виде монотерапии либо комплексного лечения. Используют интравагинальные инстилляци лЦФ по 5–10 мл (1–2 флакона) ежедневно в течение 10–15 дней. Для предотвращения свободной эвакуации препарата вход во влагалище тампонируется небольшим стерильным ватным тампоном на 2–3 часа.

В случае сочетанного поражения слизистых влагалища и уретры целесообразно применение интравагинальных и интрауретральных инстилляций (в объеме 5 мл ежедневно, 10–14 дней). При хронических формах заболеваний лЦФ хорошо сочетается с различными официальными интравагинальными средствами (вагинальные таблетки, свечи), а также с лечебными смесями, приготовленными *ex tempore*. Широкий спектр биологического действия линимента 5% циклоферона позволил препарату занять свое место в лечении урогенитальных инфекций и потеснить традиционные лекарственные средства, используемые в лечении ИППП.

Практическим результатом завершения данных исследований явилось включение препарата циклоферон в обязательный стандарт лечения при состояниях, сопровождающихся развитием вторичного иммунодефицитного синдрома (Р. М. Хаитов. Стандарты диагностики и лечения нарушений иммунной системы. М. 2000. С. 107–110. Утверждено Ученым советом Министерства здравоохранения РФ).

## Заключение

Таким образом, лечение больных урогенитальным трихомониазом (УТ) представляет довольно сложную задачу для практического врача, требует от него профессиональных навыков ведения таких больных, дифференцированного подхода в зависимости от клинической формы заболевания, а также состояния иммунной системы пациента. Важным этапом комплексного лечения (системно и местно) больных является санация от сопутствующих бактериальных и вирусных инфекций. Приходится констатировать, что даже комбинированная терапия больных УТ в части случаев, к сожалению, не предотвращает рецидивов болезни, возможно развитие хронического УТ с персистенцией возбудителя.

В то же время накопленный опыт убеждает, что стратегическое направление на комплексный подход при лечении больных УТ, а тем более хронических форм УТ, является целесообразным и обоснованным. Применение современных протистоцидных препаратов в комбинации со средствами, имеющими различную химическую структуру и принципиально разный механизм действия (интерферонами, индукторами ИФН, иммуномодуляторами, энзимами, антиоксидантами, вакциной), может приводить к усилению антипаразитарного эффекта аддитивного или синергидного характера. Это позволяет снизить токсическое воздействие препаратов, а также уменьшить вероятность появления резистентных мутантов возбудителя.

Регуляторами клеточного гомеостаза в организме являются интерфероны, наделенные различными биологическими эффектами. Активная выработка эндогенного интерферона — залог устойчивости организма к возникновению заболеваний и к быстрой локализации очага инфекции, в то время как сниженный иммунный статус и развивающийся на фоне заболеваний иммунодефицит препятствует выработке интерферона в организме. Циклоферон дает начало це-

---

почке: индукция — продукция — действие — эффект. В настоящем руководстве обобщен опыт клинического применения отечественного индуктора ИФН и регулятора цитокинов — циклоферона, который выпускается в трех основных лекарственных формах: стерильный раствор в ампулах, таблетки и линимент. 12 лет использования циклоферона в практической медицине доказали его высокую эффективность в терапии различных заболеваний.

# Литература

1. *Адаскевич В. П.* Инфекции, передаваемые половым путем. Нижний Новгород; издательство НТМА, Москва: Медицинская книга, 1999, 48 с.
2. *Бочкарев Е. Г., Сергеев Ю. В., Копылов В. М., Рюмин Д. В.* Актуальные вопросы диагностики урогенитального трихомониаза // Иммунопатология. Аллергология. Инфектология. 2000. № 4. С. 77–87.
3. *Гриневич В. Б. и др.* Клинические аспекты диагностики и лечения дисбиоза кишечника в общетерапевтической практике (учебно-методическое пособие). Санкт-Петербург, 2003. 37 с.
4. Диагностика, лечение и профилактика заболеваний, передаваемых половым путем. Методические материалы / Под ред. проф. К. К. Борисенко. М., 1997. 72 с.
5. *Захаркив Ю. Ф.* Этиологическая структура воспалительных заболеваний урогенитального тракта среди социально адаптированных групп населения и роль *Trichomonas vaginalis* в их возникновении в связи с устойчивостью штаммов возбудителя к действию лекарственных препаратов. Автореф. канд. дисс. СПб., 2005. 23 с.
6. *Исаков В. А., Архипова Е. И., Исаков Д. В.* Герпесвирусные инфекции человека: Руководство для врачей. СПб.: СпецЛит. 2006. 303 с.
7. Использование циклоферона в комплексной терапии хронических воспалительных заболеваний половой системы у мужчин. Методическое пособие для врачей / Под ред. И. И. Долгушина, О. Р. Зиганшина. Челябинск, 2004. 40 с.
8. *Клименко Б. В., Авазов Э. Р., Барановская В. Б., Степанова М. С.* Трихомониаз мужчин, женщин и детей. СПб.: «Сюжет», 2001. 192 с.
9. *Козлова В. И., Пухнер А. Ф.* Вирусные, хламидийные и микоплазменные заболевания гениталий. Рук-во для врачей. М.: Изд-во «Триада-Х», 2003. 439 с.
10. Линимент циклоферона в терапии заболеваний, передающихся половым путем. Рекомендации для врачей. / Под ред. А. Л. Коваленко, Ю. В. Аспеля. СПб. 1999. 70 с.

11. Линимент циклоферона в практической медицине. Методические рекомендации / Под ред. проф. В. А. Исакова. СПб. 2003. 40 с.
12. Мавров И. И. Половые болезни. Харьков: «Факт», 2003. 789 с.
13. Межевитинова Е. А. Трихомонадный вульвовагинит: диагностика и лечение // *Consilium medicum*. 1999. № 7 (6). С. 482–488.
14. Методические материалы по диагностике и лечению наиболее распространенных инфекций, передаваемых половым путем, и заболеваний кожи / Под ред. чл.-кор. РАМН А. А. Кубановой. Москва: Ботар-Мед, 2005. 448 с.
15. Рациональная антимикробная фармакотерапия. Руководство для практикующих врачей / Под ред. В. П. Яковлева, С. В. Яковлева М.: «Литера», 2003. 1008 с.
16. Системная энзимотерапия в гинекологии. Сборник / Под ред. М. А. Репиной, Г. Ю. Кнорринга. СПб.: Человек, 2002. 112 с.
17. Рыбалкин С. Б., Мирзабаева А. К. Альтернативные подходы к терапии урогенитальных заболеваний с целью сохранения репродуктивного здоровья. Методические рекомендации и руководство для врачей клиницистов. СПб, 2000. 37 с.
18. Федотов В. П., Рыбалкин С. Б., Романцов М. Г. Очерки по иммунорекоррекции в дерматовенерологии. Пособие для врачей. СПб, 2005. 78 с.
19. Циклоферон в клинической практике. Методические рекомендации для врачей / Под ред. проф. В. А. Исакова. СПб., 2002. 45 с.
20. Чуприн А. Е., Якубович А. И. Тактика терапии смешанной трихомонадной инфекции урогенитального тракта мужчин // *Клин. дерматология и венерология*. 2003. № 1. С. 25–27.
21. Cohen M. C. Sexually transmitted diseases enhance HIV transmission: no longer a hypothesis // *Lancet*. 1998. Vol. 351 (suppl. 3). P. 5–7.
22. Cohen G. HIV transmission — aids researchers look for Africa for new insights // *Science*. 2000. Vol. 287. P. 942.
23. Lombosova A. P., Valent M. Immunotherapeutic effect of the SolcoTrichovac in trichomoniasis is not mediated by antibodies cross reacting with *T. vaginalis* // *Genitourin. Med*. 1986. Vol. 62. P. 107–110.

24. Land K. M., Delgadillo-Corea M. G., Tachezy G. et al. Targeted gene replacement of ferredoxin gene in *T. vaginalis* does resistance // *Mol. Microbiol.* 2004. Vol. 51. P. 115–120.
25. Lewis D. A., Habgood R., White K. F. et al. Male trichomoniasis resistant to high-dose metronidazole therapy // *Int. J. STD AIDS.* 1997. № 8. P. 780–784.
26. Naidoo S., Uperoft G., Moodley P. et al. In vitro susceptibility testing of *T. vaginalis* to metronidazole // *Int. J. STD AIDS.* 2001. 12 suppl. P. 2–38.
27. Serach L. Treatment of infections caused by metronidazole-resistant *T. vaginalis* // *Clin. Microbiol. Rev.* 2004. Vol. 17. № 4. P. 783–793.
28. Sears S. D., O'Hare G. In vitro susceptibility of *T. vaginalis*. // *Antimicrob. Agents. Chemother.* 1998. Vol. 32. P. 144–146.
29. Uperoft G. A., Campbell R. W., Benakli K. et al. Efficacy of new 5-nitroimidazoles against metronidazole-susceptible and resistance *Giardia*, *T. vaginalis*, *Entamoeba* spp. // *Antimicrob. Agents. Chemother.* 1999. Vol. 43. P. 73–76.
30. Uperoft P., Uperoft G. Drug target and mechanism of resistance in the anaerobic protozoa // *Clinic. Microb. Rev.* 2001. Vol. 14. P. 150–164.
31. Vikki M., Pukkala E., Nieminen P. et al. Gynecological infections as risk determinants of subsequent cervical neoplasia // *Acta Oncol.* 2000. Vol. 39. P. 71–75.

