

# Возможности иммунотерапии хронического урогенитального трихомоноза, осложненного мужским бесплодием

**В.В. Спиридоненко**

ГУ «Институт урологии НАМН Украины», г. Киев

Проведено исследование возможности усиления эрадикации трихомонад у лиц с хроническим простатитом, осложненным мужским бесплодием. В исследовании приняли участие 163 пациента мужского пола с указанным диагнозом, осложненным явлениями мужского бесплодия. Первую (I) группу составили 46 пациентов с хроническим бактериальным уретропростатитом трихомонадного генеза, II – 55 пациентов с абактериальными трихомонадным простатитом. Эти лица в комплексной терапии получали тилорон (Лавомакс). Группы сравнения отличались аналогичными данными, но без включения иммуномодулирующей терапии: III группа (n=26) – пациенты с бактериальным трихомонадным простатитом, IV группа – пациенты с абактериальным трихомонадным простатитом (n=36). Проведено сравнение эффективности терапии на 12, 45-е и 90-е сутки различными методами: цитологическим, полимеразной цепной реакцией (ПЦР) и культуральным. При анализе спустя 90 дней установлено, что наименее информативным был ПЦР-метод, а наилучшим – культуральный метод. По данным последнего трихомонады отсутствовали у лиц I группы – 91,4%, II – 89,3%, III – 77%, IV – 80% ( $p < 0,05$ ). Кроме улучшения эрадикации трихомонад, применение тилорона дигидрохлорида (Лавомакс) способствовало улучшению качественных показателей спермограммы и снижению воспалительной реакции на  $25,6 \pm 1,2\%$  и  $27,2 \pm 1,3\%$  в I и II группах ( $p < 0,05$ ).

**Ключевые слова:** трихомоноз, абактериальный простатит, тилорон.

Проблема нарушений фертильности у мужчин, инфицированных половыми инфекциями, в настоящее время очень актуальна [34] и требует разработки национальных программ по ее решению. Это обусловлено рядом особенностей современного течения инфекций, передающихся половым путем (ИППП): изменениями микробного пейзажа с тенденцией к вирусным поражениям, склонностью к хронизации инфекции, развитию местного иммунодефицита, с соответствующими нарушениями в спермограмме [3, 11].

На последнюю роль в этом сыграло снижение надлежащего контроля за четким выполнением протоколов лечения, а также ряд других факторов (терапия без определения чувствительности, самолечение, отсутствие эффективных препаратов, игнорирование иммунокоррекции), способствующих возникновению и пролонгации хронического неспецифического воспаления.

Одной из актуальных ИППП является трихомоноз, который характеризуется скрытым течением, сложностью в лечении и высоким уровнем рецидивов [25, 28].

*Trichomonas vaginalis* – одна из наиболее частых причин заболеваний, передающихся половым путем (ИППП). Согласно мировой статистике, более 170 млн случаев заболеваний передающихся половым путем, вызваны данным возбудителем [4, 5, 24]. В популяции бесплодных пар встречаемость трихомоноза приближается к 10% [35, 41].

Многие авторы отмечают высокую ассоциацию трихомонадной инфекции (ТИ), с такими заболеваниями, как хламидиоз, микоуреаплазмоз, бактериальный вагиноз, ВИЧ-инфекция, СПИД, рак шейки матки [24, 29, 32].

Установлена важная роль феномена простатотропности трихомонад, с облигатной колонизацией простатических структур при хроническом процессе в мочеиспускательном канале, что подтверждается их наличием в биоптатах предстательной железы (ПЖ). Последние, как правило, получают при гистологической верификации случаев доброкачественной гиперплазии ПЖ или рака ПЖ [30, 33].

В Украине проведены инновационные научные исследования, посвященные роли трихомонадной инфекции в индукции и пролонгации хронического воспаления в ткани ПЖ, с формированием гиперпластического компонента и возможным его влиянием на процессы доброкачественной гиперплазии [13].

Подтверждение таких данных можно встретить и в зарубежной литературе, где отмечено повышение уровня встречаемости трихомонад в ткани ПЖ при ее доброкачественной гиперплазии (ДГПЖ), с возможностью индукции воспалительной пролиферации [30].

Согласно D. Mitteregger и соавторам (2012) [33], ткань ПЖ может рассматриваться как экологическая ниша для *Trichomonas vaginalis*. Так, при обследовании биоптатов у 86 мужчин с ДГПЖ было установлено, что у 34% признаки неинфекционного воспаления ассоциировались с ПЦР-позитивным результатом на трихомоноз. Отмечалась высокая корреляция обнаружения трихомонад с повышением моноцитов в периферической крови. Тогда же было выявлено, что посев биоптатического материала на селективные среды оказался малоэффективным (2,3% положительных ответов). Установлено [38], что наличие микст-ИППП способствуют нарастанию показателя простатоспецифического антигена (ПСА), маркера патологической активности в простатической ткани.

Имеется большое количество научных работ, указывающих на значительные проблемы диагностики ТИ [25, 28]. Так, до 96,6% мужчин с цитологическими признаками трихомоноза не имеют никаких клинических проявлений [35]. Практически все авторы отвергают изолированную диагностику любым из существующих методов, настаивая на комплексном обследовании [39]. Диагностическая ценность ПЦР не всегда оправдывает надежды, что обусловлено наличием малочувствительных цистидных, атипичных, «замурованных в ткани» форм *Trichomonas vaginalis*. Только в 70,4% ТИ метод ПЦР имеет положительный результат [42], при этом специфичность его приближается к 100%, что дает возможность его ретроспективного проведения на архивном материале. На высокую диагностическую ценность уринокультуры в выделении ТИ указывают авторы [30], предлагающие проводить ПЦР на материале, полученном из мочи и влагалищного материала.

В клиническую практику внедряют новые технологии: иммуноферментную амплификацию нуклеиновых кислот возбудителя (NAATs) [25, 39], мультиплексную ПЦР (М-ПЦР – чув-

ствительность 100%, специфичность – 99,7%) [19, 27], усовершенствуются культуральные методы. Используется метод выделения экзосомы и макрофагального фактора ингибирования миграции, что позволило отметить способность *Trichomonas vaginalis* ингибировать взаимодействие представителей *Lactobacillus* с кишечным и влагалищным эпителием. Также для ТИ характерны частые ассоциации с грибами рода *Candida* и представителями флоры бактериального вагиноза [35].

Важность выявления данной инфекции на начальных этапах заключается в высоком риске развития мужского бесплодия при поражении ТИ ПЖ [4]. Экспериментальные данные [37] свидетельствуют о достоверном снижении оплодотворяющей способности у мышей, обусловленном наличием продуктов секреции трихомонадной клетки.

В то же время данные некоторых авторов [22] опровергают значительное влияние ТИ на мужскую фертильность, при сравнении с другими ИППП. Последнее основывалось на возможности эффективной терапии трихомонадных уретритов, без выраженного влияния на сперматогенез.

Современная практика сталкивается с проблемами терапии, характеризующейся постоянным увеличением уровня резистентности трихомонад к имеющимся препаратам. Кроме этого, по данным авторов [23], такая важная проблема не имеет альтернативных путей разрешения из-за недостатка инвестирования в нее средств.

Некоторые авторы справедливо указывают на особенности взаимоотношений между микроорганизмами с проактивными способностями отдельных патогенов, что дало возможность определить миксты ТОРСН-инфекции как качественно новую, самостоятельную форму микробиоценоза [36]. Именно такие условия по ряду наблюдений требуют проведения лечения с включением иммунокорректирующих препаратов до начала специфической терапии [9, 17].

Проблемой иммунных препаратов, применяемых при ИППП, является непредсказуемость ответа организма на данный вид лечения в некоторых случаях. Учитывая значительное распространение ИППП в мире, а также высокий уровень инфицированности протозойно-бактериальными, протозойно-вирусными и другими ассоциациями, часто находящимися в хронической форме, иммунокоррекция является показанной в большинстве случаев [1]. Сложность терапии данных ассоциаций часто выражается не только в резистентности трихомонад, а и в особенностях самого организма больного [12].

В последнее время популярными и хорошо изученными средствами является группа препаратов, стимулирующих выработку эндогенного интерферона в организме. Обоснованием их широкого применения является снижение общего и местного иммунного статуса, развитие иммунодефицита, со снижением выработки интерферона в организме при ИППП [31].

В данном контексте наше внимание привлеч индуктор эндогенных интерферонов – препарат Лавомакс (тилорон) производства компании STADA.

Лавомакс – это непалинуклеотидный индуктор интерферона (ИФН), обладающий противоопухолевой, противовирусной, иммуномодулирующей и интерферониндукторной активностью.

Реализация действия тилорона за счет иммунизации лимфоидной ткани в слизистой оболочке пищеварительного тракта (выделение секреторных антител эпителием пейеровых бляшек) и других систем (дыхательной, мочеполовой) проявляется наличием антител в слизистых оболочках урогенитального тракта и поддерживает активность врожденных иммунных механизмов на должном уровне.

Использование иммуномодулирующего эффекта тилорона в урологии отражается рядом факторов, а именно:

– способностью к индукции CD8+ как Т-цитотоксических клеток (лизинфицированных клеток), так и ТН1, имеющих

на своей поверхности CD4+-рецепторы (активизация макрофагов, устранивающих антигены с помощью фагоцитоза и естественных цитотоксических лимфоцитов) [22];

– стимуляцией продукции цитокинов как звена противовирусного иммунитета, с антипролиферативным эффектом (способность эффективного угнетения папилломавирусной инфекции) [2, 7, 8];

– оказанием стимулирующего эффекта на факторы неспецифического иммунитета (активация макрофагов и способность генерировать активные формы кислорода) [42], с развитием антибактериального [11] и антимикотического [19] эффектов в урогенитальном тракте;

– активацией нейтрофильных гранулоцитов, моноцитарной активностью макрофагов селезенки, выработкой интерлейкинов (ИФН-6, ИФН-12) и факторов некроза опухолей (ФНО- $\alpha$ ) [28], с модулирующим воздействием последнего на резидентную флору влагалища, что также обуславливало эффекты Лавомакса при хроническом рецидивирующем бактериальном вагинозе и кандидозе [9];

– наличием катионных и липофильных групп в тилороне, с возможностью повышать эффективность ряда препаратов (азитромицин, эритромицин) и т.д.

Польза комплексной терапии с включением Лавомакса доказана быстрым клиническим эффектом, высокой частотой эрадикации *S. trachomatis*, нормализацией индикаторов муккозального иммунитета (ФНО- $\alpha$ , ИЛ-1 $\alpha$ , ИЛ-8, ИФН- $\gamma$ , IgA) и восстановлением нормальной резидентной влагалищной флоры [11].

Современным модусом лечения инфекционно-воспалительных заболеваний генитальной сферы является фармакологическая иммуномодуляция. Наличие микст-инфекции (в том числе и с трихомонадами) негативно отражается на иммунном статусе урогенитального тракта, вызывая нарушение дифференцировки и пролиферации иммунокомпетентных клеток, с появлением очагов функционально неполноценного пула, с низкой фагоцитарной активностью вне зависимости от вида возбудителя [18].

Фармакодинамика Лавомакса характеризуется развитием быстрого образования ИФН (в течение 4–24 ч), чем и обуславливается противовирусное и иммуномодулирующее действие. Эффекты стимуляции стволовых клеток костного мозга в зависимости от дозы усиливают антителообразование, уменьшают степень иммунодепрессии, восстанавливают соотношение Т-хелперы/Т-супрессоры.

Механизм антивирусного действия связан с ингибированием трансляции вирус-специфических белков в инфицированных клетках, в результате чего подавляется репродукция большинства вирусов, развивается иммуотропный эффект, способный улучшить эффективность антибактериальной и других видов терапии хронического простатита.

В некоторых работах [21] отмечено снижение силы и частоты развития гепатотоксичности метронидазола, при его совместном применении с тилороном.

Положительный опыт применения тилорона дигидрохлорида (Лавомакс) при хронических воспалительных заболеваний генитального тракта у мужчин [14, 15, 18], основывался на улучшении всех звеньев иммунитета, с выраженной индуцированной продукцией лейкоцитами  $\alpha$ ,  $\alpha/\beta$  и  $\gamma$ -ИФН. Удобство применения, высокая эффективность и хороший комплаенс – характеризуют данный препарат, как один из возможных компонентов комплексной терапии хронических простатитов и связанного с этим нарушения фертильности.

**Цель исследования:** изучить эффективность иммунокоррекции Лавомаксом в комплексной терапии экскреторно-токсического бесплодия у мужчин, имеющих хронический трихомонадный уретропростатит.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследовании приняли участие 46 пациентов (I группа) с хроническим бактериальным уретропростатитом (ХУП) трихомонадного генеза и 55 пациентов (II группа) с абактериальными трихомонадным ХУП, осложненным вторичным бесплодием. Группы сравнения отличались аналогичными данными, но без проведения иммуномодулирующей терапии: III группа (n=26) – лица с бактериальным трихомонадным ХУП, IV группа – лица с абактериальным трихомонадным ХУП (n=36).

**Критерии включения в исследование:** верифицированная трихомонадная инфекция, в сочетании с наличием бактериального компонента хронического простатита и отсутствием беременности у пары; признаки экскреторно-токсического бесплодия по данным спермограммы; отсутствие любой иммуномодулирующей терапии в течение 1 года; сексуально активный возраст; отсутствие признаков обструктивного бесплодия.

**Критерии исключения из исследования:** наличие положительных тестов на ВИЧ, вирусные гепатиты, сифилис; индивидуальная непереносимость препарата; наличие аутоиммунных заболеваний; аспермия, отказ пациента от сотрудничества; наличие любого другого вида терапии по поводу бесплодия в момент исследования, отсутствие согласия пациента на участие в исследовании.

Критерии эффективности лечения заключались в верификации этиологической излеченности микроскопическими, культуральными и ПЦР-методами. Контрольные сроки определялись: для цитогаммы секрета ПЖ – до лечения, на 12, 30-е и 90-е сутки. Для ПЦР – до лечения, через 1,5 и 3 мес спустя; для спермограммы – до лечения, спустя 1,5 мес и 3 мес.

Статистические данные обрабатывали с помощью компьютерной программы по таблице Стьюдента–Фишера, с определением коэффициента достоверности (p).

Верификацию трихомониаза проводили методом идентификации трихомонад в нативном препарате, препаратах, окрашенных по традиционным методикам, с помощью ПЦР-тестов, культуральным методом (ТЕСТ IN POUCH). Материалом являлись содержимое мочеиспускательного канала, сок ПЖ после массажа, эякулят, осадок мочи, собранной после массажа, на фоне провокации и без нее. ПЦР являлось фрагментом культурального метода исследования (бактериологический скрининг микробной флоры из приведенного выше материала), проводимого всем больным. Стандартное лечение трихомониаза выполняли по методике циклического применения антипротозойных препаратов (орнидазол), чередующееся с периодом стимуляции вегетации возбудителя. Комплексная терапия включала применение иммуностропного препарата тилолона (Лавомакс, STADA) и препаратов, регламентированных профильными Приказами МЗ Украины.

Лавомакс применяли по следующей схеме: 0,125 г/сут в течение первых двух дней, затем через 48 ч (на курс 1,25–2,5 г). Антибактериальную терапию проводили с 3-х суток от начала его применения.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЯ

С точки зрения современных подходов к терапии хронических заболеваний половой сферы у мужчин, тем более специфического генеза, проведение изолированной стандартной антибактериальной терапии (АБТ) является малоэффективным и не дающим надежд на выздоровление.

Наиболее рациональным, с точки зрения максимальной эрадикации возбудителя, является проведение терапии, обостряющей хроническое заболевание. Именно медикаментозная провокация может четко гарантировать, хотя и не во всех случаях, положительный эффект противотрихомонадной терапии. Алиментарные провокации при этом не очень надежны, поскольку не дают четких гарантий возникновения нужного эффекта и являются лишь вспомогательными.

Некоторые авторы, выделяя исключительную роль иммунокоррекции в лечении ИППП, не указывают на провокации вообще, в то время, как работы венерологов ставят последние на первое место.

На наш взгляд, терапия современных ИППП должна сочетать оба метода. Относительно иммуностропной терапии ИППП существует ряд признанных фактов:

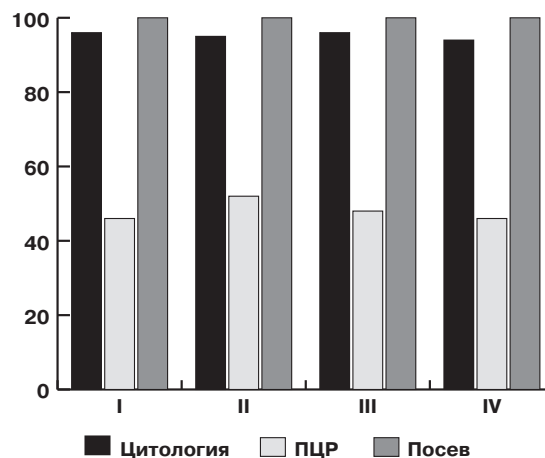
- иммуностропная терапия при хронических формах ИППП и ТОРСН-инфекциях является обязательной;
- иммуностропная терапия должна предвдвять прием антибактериальных препаратов;
- иммуностропная терапия повышает шанс эрадикации возбудителей за счет оптимизации микробиоценоза половых путей.

При проведении терапии с Лавомаксом мы преследовали цель не только эрадикации трихомонад, но и иммунной коррекции воспалительного (а иногда и поствоспалительного) процесса. Получение эффекта в случаях поствоспалительных изменений в урогенитальном тракте (упорный дискомфорт, раздражения, выделения на почве раздражающего лечения) часто являлось эффективным и заменяло ряд медикаментозных препаратов.

Наилучший клинический эффект терапия Лавомаксом имела у лиц I группы, что было обусловлено течением бактериального процесса и возможностью быстрой его коррекции. Так, по данным цитогаммы содержимого мочеиспускательного канала на 12-е сутки трихомонады отсутствовали у 73,2%, а к 3-му месяцу – у 87,0% исследуемых лиц. При сравнении, данные ПЦР из мочеиспускательного канала и сока ПЖ спустя 45 дней от начала лечения были отрицательными у 78,5%, а к 3-му месяцу – у 89,1% пациентов. При бактериологическом исследовании рост культуры *Trichomonas vag.*, выявленный 100% у всех исследуемых, к 3-му месяцу уменьшился до 8,6±0,3% положительных результатов. Таким образом, данные цитологического метода коррелировали с результатами бактериологического, в отличие от результатов ПЦР-метода, который оказался наименее чувствительным к протозойной инфекции (рис. 1).

Несколько менее динамично проходило лечение у лиц II группы. Так, в цитологическом материале на 12-е сутки трихомонады отсутствовали у 67,5%, а к 3-му месяцу – у 82,1,0% исследуемых лиц. ПЦР-тесты были отрицательные в 42,0% и 89,2% в те же сроки (p<0,05), а рост культуры в бактериологическом исследовании на 90-е сутки выявлен в 10,7±0,3% случаев (p<0,05).

В контрольных группах были получены значительно худшие результаты. Так, в III группе в цитологическом материале на 12-е сутки трихомонады отсутствовали лишь у 57,5%, а на 90-е сутки – у 69,2% исследуемых. Данные ПЦР через 1,5 мес были



Примечание: все при p<0,05.

Рис. 1. Сравнительные данные различных диагностических методов до лечения (M±m)

отрицательными у 66,8%, а к 3-му месяцу – у 69,2% пациентов ( $p < 0,05$ ). Культуральный метод указывал на наличие роста культуры к 1,5 месяцу у  $23,0 \pm 0,4\%$ , а к 3-му месяцу – у  $23,0 \pm 0,4\%$  ( $p < 0,05$ ). В IV группе в указанные выше сроки цитологический метод установил наличие ТИ на 12, 45-е и 90-е сутки соответственно в 56,0%, 42% ( $p > 0,05$ ) и 27,7% случаев. ПЦР-позитивные ответы были получены на 45-е сутки у 19,9%, а на 90-е сутки – в  $22,2 \pm 0,2\%$  случаев ( $p < 0,05$ ). Рост ТИ на селективной среде при посеве выявлен в  $22,1 \pm 0,3\%$  случаев (рис. 2).

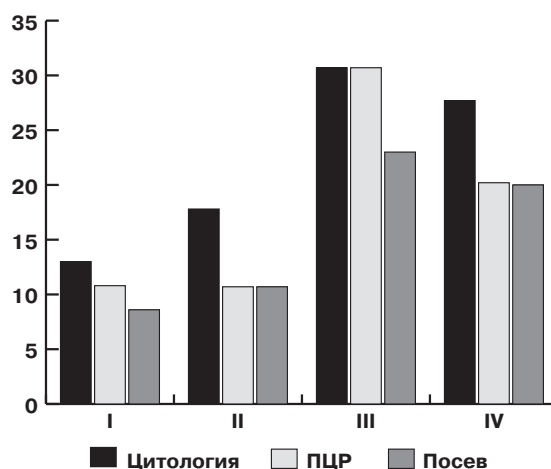
Таким образом, ПЦР оказалась наименее чувствительным тестом к трихомонадной инфекции. Окончательная верификация в данном случае заключалась в интерпретации результатов всех трех методов с ориентировкой на культуральное исследование.

Полученные результаты свидетельствуют, что примерно в 1/5 случаев, эрадикации *Trichomonas vaginalis* достичь не удалось. Это соотносится с данными исследований в Украине и странах СНГ и свидетельствует об актуальности проблемы диагностики и лечения трихомонадной инфекции (рис. 2).

Практические врачи нередко проводят повторный курс иммунокоррекции после получения положительного клинического результата. Мы считаем это необоснованным, поскольку наложение иммунопрепаратов вызывает самые непредсказуемые иммунные эффекты, часто протекающие под разными клиническими масками. Особенною большинства иммунокорректоров является постепенное развитие эффекта, что отличает от них Лавомакс, обеспечивающий быструю стимуляцию интерферонотенеза. Таким образом, создаются условия для проведения повторных курсов противотрихомонадной терапии без дальнейшей иммунокоррекции.

У лиц I группы трихомонады в эякуляте были выявлены в  $48,5 \pm 0,8\%$  случаях до лечения, в  $4,0 \pm 0,3\%$  – через 1,5 мес после лечения. В контроле через 3 мес трихомонады выявлялись в основном цитологически – 6,5% и в виде цистонидных форм ( $p < 0,05$ ). Способность к существованию в вегетативном состоянии, возможно, и обуславливает низкий уровень ПЦР-позитивных ответов при ДНК-тестировании, находящийся в пределах 2,0% случаев. Улучшение основных показателей на фоне приема тилорона отражено в таблице. Важно отметить формирование достоверно положительных результатов к сроку 90 сут. от начала иммунокоррекции, что вероятнее всего обусловлено активацией иммунных механизмов оптимизации сперматогенеза (таблица).

В контрольные сроки в группах с применением Лавомакса отмечались положительные сдвиги в двух важных направлениях: нормализации показателей спермы (качественных и количественных) и исчезновения воспалительных изменений (снижение клеточного цитоза, лейкоцитов, агглютинации, агрегации и



Примечание: все при  $p < 0,05$ .

Рис. 2. Сравнительные данные различных диагностических методов на 90-е сутки после лечения ( $M \pm m$ )

т.п.). Улучшение количественных показателей спермограммы выразилось в увеличении числа сперматозоидов в эякуляте и нормализации pH ( $p < 0,05$ ). Качественные изменения проявлялись увеличением числа активноподвижных, функциональных и морфологически зрелых форм ( $p < 0,05$ ).

На фоне терапии Лавомаксом к 3-му месяцу в эякуляте лиц I и II групп отмечались достоверные изменения следующего характера:

- снижение патологической агглютинации до нормы (в среднем  $62,0 \pm 3,8\%$ , при  $p < 0,05$ );
- снижение уровня лейкоспермии в  $85,0 \pm 4,5\%$  ( $p < 0,05$ );
- оптимизация санации воспалительного процесса АБТ по данным цитогаммы и ПЦР.

Как видно из данных таблицы, очевидная положительная динамика была характерной для первых двух групп, в отличие от III и IV, где изменения были достоверно менее существенными ( $p < 0,05$ ).

В нашей практике периодически отмечаются цитологические проявления ТИ у лиц, получивших лечение по поводу хламидийно-микоплазменной инфекции. При этом все предваряющие лечение тесты (микроскопия, ПЦР и т.п.) не указывали на ТИ, однако после активной антибиотикотерапии, в контрольных анализах выявлялись трихомонады. В таких ситуациях требовалось проводить их эрадикацию с высоким риском рецидива хламидийно-микоплазменной инфекции (TANK-функция три-

Таблица

Показатели спермограммы до и на 3-й месяц от начала терапии с использованием Лавомакса

Показатели	I группа (n=46)		II группа (n=28)		III группа (n=13)		IV группа (n=18)	
	До лечения	3 мес	До лечения	3 мес	До лечения	3 мес	До лечения	3 мес
pH	8,3	7,7	8,1	7,6	8,3	8,0	8,2	7,9
Количество сперматозоидов в 1 мл, млн	$48,2 \pm 0,6$	$72,3 \pm 1,3$	$45,8 \pm 0,6$	$70,0 \pm 1,2$	$47,6 \pm 0,6$	$55,2 \pm 0,9$	$45,2 \pm 0,8$	$58,7 \pm 0,8$
Подвижность	Пул А	$16,8 \pm 0,3$	$25,4 \pm 0,6$	$15,8 \pm 0,5$	$28,0 \pm 6,0$	$16,2 \pm 0,4$	$18,5 \pm 0,5$	$15,1 \pm 0,3$
	Пул А+В	$44,3 \pm 0,4$	$68,4 \pm 0,5$	$40,9 \pm 0,5$	$69,3 \pm 6,0$	$43,2 \pm 0,4$	$54,5 \pm 0,5$	$44,1 \pm 0,3$
	Пул С+Д	$55,7 \pm 0,3$	$31,6 \pm 0,6$	$58,8 \pm 0,5$	$30,7 \pm 6,0$	$56,8 \pm 0,4$	$45,5 \pm 0,5$	$56,0 \pm 0,3$
Функциональные	$13,8 \pm 0,3$	$20,4 \pm 0,6$	$14,8 \pm 0,5$	$19,0 \pm 6,0$	$16,0 \pm 0,4$	$18,5 \pm 0,5$	$15,1 \pm 0,3$	$17,0 \pm 0,4$
Лейкоциты в поле зрения	15-20	4-5	7-10	2-3	17-20	8-10	7-14	6-7
Уровень агглютинации	++++	+	++++	+	++++	++	++++	++
M±m	$p < 0,05$	$p < 0,05$	$p < 0,05$	$p < 0,05$	$p < 0,05$	$p < 0,05$	$p < 0,05$	$p < 0,05$

Примечание: все при  $p < 0,05$ .

хомонады). Существует предположение, не подтвержденное научными фактами, что трихомонады способны к межклеточной инвазии, и при слущивании эпителия персистируют на слизистой оболочке уретеля. Данная проблема широко дискутируется специалистами на Интернет-форумах, в то время как полноценных научных комментариев по этому вопросу в литературе мы не нашли. Относительно данного вопроса можно рекомендовать в процессе терапии, при отсутствии противопоказаний, применение физиотерапевтических и других методов. Безусловный интерес представляют и медикаментозные пирогенные провокации, без которых, на наш взгляд, невозможно эффективно проводить лечение хронической специфической инфекции.

Роль Лавомакса в комплексной терапии хронической инфекции заключается в индукции синтеза ИФН рядом клеток (Т-киллеры, клетки моноцитарного ряда, дендритные клетки), которая предшествует формированию специфических иммунных реакций. Это способствует возникновению положительных клинических эффектов: стимуляции образования фагоцитами активных форм кислорода, протекции завершеного фагоцитоза и элиминации возбудителей и т.п. Таким образом, возможна частичная реализация механизма местной провокации, что способствует повышению эффективности лечения.

Как известно, частью общей иммунобиологической системы защиты является способность местной иммунологической резистентности формировать локальный гистогематический барьер в ответ на контакт с различными элементами чужеродного биоценоза. Эффективная адаптация различных биоценозов в процессе половой жизни у различных лиц проходит достаточно индивидуально. Основной проблемой являются частые эпизоды обострения уретропростатита у лиц, получавших лечение по поводу ИППП, особенно многоэтапное, и при хронических очагах инфекции. Данные научных публикаций свидетельствуют о возможности развития сложных дезадаптационных процессов в слизистой оболочке мочеиспускательного канала, где основными факторами являются: а) нарушение местного иммунологического барьера; б) дисбаланс андрогенного обеспечения на фоне хронического воспаления; в) микроциркуляторные нарушения в слизистой оболочке мочеиспускательного канала, вызванные хроническим воспалением и т.д.

Иммунотерапия производными тилорона позволяет повысить эффективность действия антибактериальных препаратов, в

отличие от методик инстилляций в мочеиспускательный канал антисептиков и других субстанций. Именно инстилляцией, на наш взгляд, чаще всего являются причиной замедления выздоровления, поскольку травма слизистой оболочки на фоне специфической инфекции чаще всего лишь усугубляет воспалительный процесс.

Применение тилорона редко осложняется побочными эффектами, является привычной амбулаторной практикой и не требует детального обсуждения в назначении. Используя классические врачебные методики, при наличии показаний, применение тилорона способно оптимизировать лечение как трихомоноза, так и других ИППП.

Следует полагать, что широкое использование местной терапии не дает возможности полной эрадикации возбудителя, а, наоборот, способствует формированию пула трихомонад с низкой метаболической активностью, снижает местную детекцию возбудителя, отвлекает врача от циклической терапии данного заболевания. Более эффективной заменой местной терапии можно считать иммунокоррекцию.

Таким образом, проведение комплексной терапии с включением тилорона дигидрохлорида у лиц с хроническим уретропростатитом трихомонадного генеза, осложненным экскреторно-токсическим бесплодием, способствует оптимизации лечения. Последнее заключается в повышении эффективности эрадикации трихомонад и в достижении лучших показателей спермограммы на фоне применения Лавомакса.

## ВЫВОДЫ

1. Верификация трихомонадной инфекции при осложненных хронических уретропростатитах должна быть комплексной и включать цитологический метод, ПЦР-метод и культуральное исследование.
2. Применение тилорона дигидрохлорида (Лавомакс) в терапии хронического трихомонадного уретропростатита достоверно улучшает прогноз эрадикации трихомонад.
3. Применение тилорона дигидрохлорида (Лавомакс) способствует оптимизации показателей спермограммы, что выражается в улучшении ее качественных свойств и снижении воспалительной реакции на  $25,6 \pm 1,2\%$  и  $27,2 \pm 1,3\%$  в I и II группах ( $p < 0,05$ ).

## Можливість імунотерапії хронічного уrogenітального трихомоніазу, ускладненого чоловічим безпліддям V.V. Спиридоненко

Проведено дослідження можливості посилення ерадикації трихомонад в осіб з хронічним специфічним простатитом, ускладненим чоловічим безпліддям. У дослідженні брали участь 163 пацієнта чоловічої статі із значеним діагнозом, ускладненим явищами чоловічого безпліддя. Перша (I) група складалася з 46 пацієнтів із хронічним бактеріальним уретропростатитом трихомонадного генезу, II – 55 пацієнтів з абактеріальним трихомонадним простатитом. Ці особи в комплексній терапії отримували тилорон (Лавомакс). Групи порівняння відрізнялися аналогічними даними, але без залучення імунотерапевтичної терапії: III група (n=26) – пацієнти з бактеріальним трихомонадним простатитом, IV група – пацієнти з абактеріальним трихомонадним простатитом (n=36). Проведено порівняння ефективності терапії на 12, 45-ту і 90-ту добу різними методами: цитологічним, полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) та культуральним. При аналізі через 90 днів встановлено, що найменш інформативним був ПЛР-метод, а найкращим – культуральний метод. За даними останнього трихомонади були відсутні в осіб I групи – 91,4%, II – 89,3%, III – 77%, IV – 80% ( $p < 0,05$ ). Крім покращення ерадикації трихомонад, застосування тилорону дигидрохлориду (Лавомакс) сприяло поліпшенню якісних показників спермограми та зниженню запальної реакції на  $25,6 \pm 1,2\%$  та  $27,2 \pm 1,3\%$  в I і II групах ( $p < 0,05$ ).

**Ключові слова:** трихомоніаз, абактеріальний простатит, тилорон.

## The possibility of immune therapy of chronic urogenital trichomoniasis complicated male infertility V.V. Spirydonenko

The investigation of the possibility of strengthening the eradication of trichomonads in patients with chronic prostatitis complicated male infertility. The study involved 163 males with this diagnosis, complications phenomena of male infertility. The first group consisted of 46 patients with chronic bacterial urethroprostatitis Trichomonas genesis, the second – 55 patients with abacterial trichomonas prostatitis. These persons in combination therapy received tiloron (Lavomax). The comparison group differed similar data, but without the inclusion of therapies: III group (n=26) – the person with bacterial trichomonas prostatitis, IV group - people with abacterial trichomonas prostatitis (n=36). A comparison of the effectiveness of therapy by 12, 45 and 90 hours in different ways: cytological, polymerase chain reaction and the culture. In the analysis of 90 days determined that the least informative was PCR method, and the best – culture method. According to the latest Trichomonas absent in patients in group I – 91.4%, II – 89.3%, III – 77%, IV – 80% ( $p < 0.05$ ). In addition to improving eradication of trichomonads, use tiloron dihydrochloride (Lavomax) helped to improve the quality of semen and reduced inflammatory response to  $25.6 \pm 1.2\%$  and  $27.2 \pm 1.3\%$  in groups I and II ( $p < 0.05$ ).

**Key words:** trichomoniasis, abacterial prostatitis, tiloron.

Спиридоненко Владимир Владимирович – ГУ «Луганский государственный медицинский университет», 91050, г. Луганск, квартал 50-летия обороны Луганска, 1 г; тел.: (0642) 63-02-63

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Берестовой О.А. Проблемы резистентности к антибактериальным препаратам: в списке препаратов, к которым развилась резистентность, тиберал (орнидазол) не значится // *Здоровье мужчины*. – 2003. – № 4 (16). – С. 63–66.
- Вершинина О.В. Опыт применения Лавомакса и Йодоксида при лечении пораженной шейки матки вирусом папилломы человека высокого онкогенного риска. В сб.: *Лавомакс в клинической практике*. – М.: МДВ, 2007; 89–91.
- Горпинченко И.И., Гурженко Ю.Н., Спиридоненко В.В. Оптимизация показателей секрета предстательной железы и эякулята при мужском бесплодии на фоне хронического простатита // *Здоровье мужчины*. – 2014. – № 3 (50). – С. 68–75.
- Горпинченко И.И., Гурженко Ю.Н. Тиберал в лечении больных с хроническим урогенитальным трихомонозом // *Здоровье мужчины*, 2004. – № 2 (9). – С. 165–168.
- Горпинченко И.И., Гурженко Ю.Н. Хронический уретральный трихомониаз и его комплексное лечение с использованием препарата орнизол (орнидазол) // *Новости медицины и фармации*, 2006. – № 6. – С. 13–14.
- Касихина Е.И. Клиническое применение тилорона дигидрохлорида: возможности и перспективы // *Клин. дерматол. и венерол.* – 2012. – № 2. – С. 66–74.
- Касихина Е.И. Рецидивирующие бородавки и латентная генитальная папилломавирусная инфекция у женщин: факторы риска, клиника и лечение // *Клин. дерматол. и венерол.* – 2011; 1: 49–54.
- Касихина Е.И. Иммуномодулирующая терапия хронического рецидивирующего вульвовагинального кандидоза // *Вопр. гинекол., акуш. и перинатол.*, 2010; 6: 9.
- Летяева О.И., Гизингер О.А., Зиганшина Т.А. и др. Возможность иммунокоррекции воспалительных заболеваний урогенитального тракта, ассоциированных с микоплазмами у женщин репродуктивного возраста // *Вестн. дерматол. и венерол.*, 2011; 2: 85–91.
- Летяева О.И., Гизингер О.А. Иммуномодулирующая терапия как способ коррекции иммуномикробиологических нарушений урогенитального тракта при хламидийной инфекции, осложненной бактериальным вагинозом // *Гинекология*, 2011; 13: 1: 40–45.
- Лесовой В.Н., Аркатов А.В., Книгавко А.В., Кривицкий В.А. Динамика чувствительности влагалищной трихомонады к антипротозойным препаратам // *Здоровье мужчины*, 2006. – № 3 (18). – С. 136–138.
- Мавров Г.И., Чиннов Г.П. Лечение хронической трихомонадно-бактериальной инфекции у бесплодных супружеских пар // *Новости медицины и фармации в Украине*. – 2004. – № 4 (150–151). – С. 10.
- Пасечников С.П., Митченко Н.В., Грицай В.С. Инфицированность больных гиперплазией предстательной железы возбудителями заболеваний, передающихся половым путем // *Здоровье мужчины*, 2006. – № 2 (17). – С. 203–205.
- Снисаренко Е.А., Коваленко И.А. Опыт применения Лавомакса в комплексном лечении папилломавирусной инфекции. В сб.: *Лавомакс в клинической практике*. – М.: МДВ 2007; 92–103.
- Солихов Д.Н. Эффективность применения Лавомакса в комплексном лечении больных хроническим бактериальным простатитом // *Нефрология*. – 2009. – Т. 13, № 2. – С. 96–99.
- Стрижаков А.Н., Кагарманова Ж.А., Давыдов А.И. Патогенетическое обоснование иммунокорригирующей терапии больных острым воспалением придатков матки // *Вопр. гинекол. акуш. перинатол.*, 2005; 4: 2: 34–37.
- Шабашова Н.В., Фролова Е.В. Особенности иммунитета слизистых оболочек полости рта и женской половой сферы при кандидозе // *Пробл. мед. микол.* – 2005. – № 7 (2). – С. 2: 70–74.
- Шафранов Д.В., Махнева С.А., Мариупольский А.А., Прилепова А.А. Целесообразность применения Лавомакса в комплексной терапии хронического бактериального простатита. В сб.: *Лавомакс в клинической практике*. – М.: МДВ, 2007; 65–74.
- Abou Tayoun AN, Burchard PR, Caliendo AM. et al. A multiplex PCR assay for the simultaneous detection of *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae*, and *Trichomonas vaginalis* // *Exp Mol Pathol*. 2015 Jan 13;98(2): 214–218.
- Breyer BN, Huang WY, Rabkin CS. et al. Sexually transmitted infections, benign prostatic hyperplasia and lower urinary tract symptom-related outcomes: Results from the Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian Cancer Screening Trial. *BJU Int*. 2015 Jan 20. doi: 10.1111/bju.13050. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 25601300.
- Butsenko L.N., Zholobak N.M. Effect of amyxine, loramyxine and their composites with yeast RNA on spontaneous and induced mutagenesis in *Salmonella typhimurium* // *Microbiol Z* 2010; 72: 2: 44–49.
- Cima G. Texas joins states with bovine trichomoniasis regulations: disease impairs fertility, reduces producer income // *J Am Vet Med Assoc*. 2009 Apr 1;234(7):862–3.
- de Brum Vieira P, Giordani RB, Macedo AJ, Tasca T. Natural and synthetic compound anti-*Trichomonas vaginalis*: an update review // *Parasitol Res*. 2015 Apr;114(4):1249–61.
- Dunne RL, Dunn LA, Upcroft P, et al. Drug resistance in the sexually transmitted protozoan *Trichomonas vaginalis* // *Cell Res*. 2003Aug;13(4):239–49.
- Edwards T, Burke P, Smalley H, Hobbs G. *Trichomonas vaginalis*: Clinical relevance, pathogenicity and diagnosis // *Crit Rev Microbiol*. 2014 Nov 10:1–12.
- Gaforio J.J., Ortega E., Algarra I. et al. NK cell mediate increase of phagocytic activity but not of proinflammatory cytokine (interleukin-6[IL-6], tumor necrosis factor alpha, and IL-12) production elicited in splenic macrophages by tilorone treatment of mice during acute systemic candidiasis // *Clin Diagn Lab Immunol* 2002; 9: 6: 1282–1294.
- Gimenes F, Medina FS, Abreu AL. et al. Sensitive simultaneous detection of seven sexually transmitted agents in semen by multiplex-PCR and of HPV by single PCR // *PLoS One*. 2014 Jun 12;9(6):e98862.
- Hirt RP, Sherrard J. *Trichomonas vaginalis* origins, molecular pathobiology and clinical considerations // *Curr Opin Infect Dis*. 2015 Feb;28(1):72–9.
- Innocente AM, Vieira Pde B, Frasson AP. Et al. Anti-*Trichomonas vaginalis* activity from triterpenoid derivatives // *Parasitol Res*. 2014 Aug;113(8):2933–40.
- Lee JJ, Moon HS, Lee TY. et al. PCR for diagnosis of male *Trichomonas vaginalis* infection with chronic prostatitis and urethritis // *Korean J. Parasitol*. 2012 Jun;50(2):157–9.
- Mechanisms of in vitro development of resistance to metronidazole in *Trichomonas vaginalis* / Rasoloson D., Vanacova S., Tomkova E., Razga J., Hrdy I., Tachezy J., Kulda J. // *Microbiology*. – 2002. –V. 148. – P. 2467–2477.
- Meites E, Llata E, Braxton J. et al. *Trichomonas vaginalis* in selected U.S. sexually transmitted disease clinics: testing, screening, and prevalence // *Sex Transm Dis*. 2013 Nov; 40(11):865–9.
- Mitteregger D, Aberle SW, Makrithathis A. et al. High detection rate of *Trichomonas vaginalis* in benign hyperplastic prostatic tissue // *Med Microbiol Immunol*. 2012 Feb; 201 (1):113–6.
- Ochsendorf FR. Sexually transmitted infections: impact on male fertility // *Andrologia*. 2008 Apr;40(2):72–5.
- Rivero LR, Peca MR, Piñeres CS. et al. Frequency of *Trichomonas vaginalis* infection in couples with fertility problems // *Rev Cubana Med Trop*. 2002 May-Aug;54(2):85–90.
- Rocha TD, de Brum Vieira P, Gnoatto SC. et al. Anti-*Trichomonas vaginalis* activity of saponins from *Quillaja*, *Passiflora*, and *Ilex* species // *Parasitol Res*. 2012 Jun;110(6):2551–6.
- Roh J, Lim YS, Seo MY. et al. The secretory products of *Trichomonas vaginalis* decrease fertilizing capacity of mice sperm in vitro // *Asian J Androl*. 2015 Mar-Apr;17(2):319–23.
- Sutcliffe S., Zenilman J.M., Ghanem K.G. Sexually transmitted infections and prostatic inflammation/cell damage as measured by serum prostate specific antigen concentration // *J Urol*. – 2006. – № 75 (5). – P. 1937–1942.
- Trembizki E, Costa AM, Tabrizi SN. et al. Opportunities and pitfalls of molecular testing for detecting sexually transmitted pathogens // *Pathology*. 2015 Apr; 47(3):219–26.
- Vahlne G., Becker S., Brodin P., Johansson M.N. IFN-gamma production and degranulation are differentially regulated in response to stimulation in murine natural killer cell // *Scand J Immunol* 2008; 67: 1: 1–11.
- Vickovic N, Skerk V, Granic J. et al. Metronidazole 1.5 gram dose for 7 or 14 days in the treatment of patients with chronic prostatitis caused by *Trichomonas vaginalis*: A randomized study // *J Chemother*. 2010 Oct;22(5):364–5.
- Ziaei Hezarjaribi H, Taghavi M, Fakhar M, Gholami S. Direct Diagnosis of *Trichomonas vaginalis* Infection on Archived Pap Smears Using Nested PCR. *Acta Cytol*. 2015 Jan 24. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 25633887.

Статья поступила в редакцию 17.03.2015