

doi: 10.17116/klinderma201615128-33

## Возможности совершенствования терапии урогенитальной бактериально-вирусной инфекции

Ю.Н. ПЕРЛАМУТРОВ, Н.И. ЧЕРНОВА<sup>1</sup>

ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Россия, 127473

Значительный рост заболеваний урогенитального тракта обусловлен инфицированием двумя и более микроорганизмами и вовлечением аутомикрофлоры с единым патогенезом, в развитие которого вносит свой вклад каждый из инфекционных агентов.

**Цель настоящего исследования** — определение эффективности препарата *Аллокин-альфа* при терапии пациентов с бактериально-вирусной инфекцией гениталий. **Материал и методы.** В исследовании приняли участие 35 пациентов с бактериально-вирусной инфекцией урогенитального тракта, которым проводили клинический осмотр, обследование и лечение. Для выявления особенностей микробного пейзажа использовали молекулярно-генетический метод исследования. **Результаты.** Включение препарата *Аллокин-альфа* в схему терапии бактериально-вирусной инфекции способствовало повышению эффективности лечения 72% пациентов.

**Ключевые слова:** урогенитальный тракт, аногенитальные бородавки, вирус папилломы человека, хламидийная, микоплазменная инфекции, *Аллокин-альфа*, клиническая эффективность.

## The potential of improving the treatment of bacterial and viral urogenital infections

YU.N. PERLAMUTROV, N.I. CHERNOVA

A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Russian Ministry of Health, Moscow, Russia, 127473

Significant growth of the incidence of urogenital tract diseases is caused by infection with two or more microorganisms and involvement of automicroflora with a single pathogenesis, whose development is facilitated by each of the infectious agents. **Objective.** This study was aimed at assessing the efficacy of *Allokin-alpha* in treatment of patients with bacterial and viral genital infections. **Material and methods.** The study involved 35 patients with bacterial and viral infections of the urogenital tract, who underwent clinical survey, examination, and treatment. Molecular genetic diagnostic methods were used to identify the characteristic features of the microbial landscape. **Results.** The inclusion of *Allokin-alpha* to treatment of bacterial and viral infections has improved the effectiveness of treatment in 72% of patients.

**Keywords:** urogenital tract, anogenital warts, human papilloma virus, chlamydia, mycoplasma infection, *Allokin-alpha*, clinical efficacy.

В последние годы воспалительные заболевания урогенитального тракта (УГТ) занимают лидирующее положение в структуре болезней органов малого таза и являются наиболее частой причиной нарушения репродуктивного здоровья [1, 2]. Особенностью течения инфекционного процесса генитального тракта в настоящее время считают сочетанный характер поражения, т.е. одновременное присутствие нескольких этиологически значимых возбудителей: бактерий, вирусов, простейших. Удельный вес ассоциированных вариантов течения инфекций достигает 70—80% [1, 3, 4]. Установлен универсальный характер двух звеньев патогенеза бактериальных и вирусных инфекций. Первый заключается в повреждающем действии иммунного ответа, второй — в развитии временных иммуноде-

фицитов у больного. Доказано, что полное выздоровление происходит лишь в том случае, когда из организма удален возбудитель и когда иммунопатологические механизмы выключены, а временный дефект иммунологической реактивности ликвидирован [5]. Иммунный ответ на инфицирование предполагает формирование клеточных и гуморальных реакций, опосредуемых при помощи медиаторов межклеточных взаимодействий — цитокинов, интерлейкинов и факторов роста [6, 7]. Таким образом, развитие клинических проявлений и исход инфекционного процесса во многом зависят от степени выраженности иммунных реакций [8—10].

Коррекция иммунных нарушений позволит повысить эффективность элиминации патогенных и нормализации уровня условно-патогенных возбу-

дителей. Таким образом, становится актуальным применение в комплексной терапии бактериально-вирусной инфекции УГТ препарата с противовирусным иммуномодулирующим действием.

Цель настоящего исследования — оценка эффективности препарата *Аллокин-альфа* при лечении пациентов с урогенитальной бактериально-вирусной инфекцией.

## Материал и методы

Под наблюдением находились 35 пациентов (20 женщин и 15 мужчин) с инфекционными заболеваниями нижних отделов мочеполового тракта в возрасте от 22 до 29 лет (средний возраст  $24,27 \pm 2,14$  года). У больных отмечались аногенитальные бородавки (100%), повышенная концентрация условно-патогенной флоры в сочетании с хламидийной инфекцией — у 24 (68,57%) пациентов, микоплазменной инфекцией — у 11 (31,42%).

Обследование пациентов проводили по общепринятой методике, включающей сбор жалоб, анамнеза жизни и заболевания, локального осмотра с использованием лампы-лупы. С целью изучения микробиоценоза проводили молекулярно-генетическое исследование соскобов с кожи и слизистых УГТ методом PCR-realtime; лейкоцитарную реакцию определяли при исследовании мазков, окрашенных по Граму. Изучение количественного состава субпопуляций лимфоцитов в периферической крови выполняли на проточном цитометре FacsScan фирмы «Becton Dickinson» (США) с использованием тройных комбинаций прямых моноклональных антител (CD95/CD3/CD19, CD25/CD4/CD3, CD25/CD8/CD3, HLA-DR/CD4/CD3, HLA-DR/CD8/CD3, CD16+56/CD3) и изотипических контролей той же фирмы. Забор крови из кубитальной вены проводили в стерильные пробирки с гелем.

В зависимости от проводимой терапии больные были ранжированы на две группы. В 1-й группе ( $n=25$ ) помимо стандартной терапии проводилось лечение с использованием препарата *Аллокин-альфа*. Антимикробная терапия определялась чувствительностью микрофлоры, возможностью создания в очаге инфекции концентрации препаратов, подавляющих жизнедеятельность микроорганизмов, отсутствием или маловыраженным побочным действием на организм больного. Учитывая этиологию, патогенез, клиническую симптоматику, всем пациентам проводили терапию в соответствии с клиническими рекомендациями: джозамицин по 500 мг 3 раза в сутки или доксициклин моногидрат по 100 мг в сутки. В зависимости от диагноза курс антибиотикотерапии составлял 7—10 дней. Препараты применяли в комбинации с метронидазолом по 500 мг 2 раза в день в течение 5 дней.

*Аллокин-альфа* вводили подкожно по 1 мг 1 раз в сутки через 24 ч (всего 6 инъекций на курс). Перед применением лиофилизат растворяли в 1 мл физиологического раствора. *Аллокин-альфа* — оригинальный противовирусный препарат с иммуномодулирующим действием (фармакотерапевтическая группа: противовирусное, иммуномодулирующее средство, одобренное к применению Минздравом РФ 22.09.03). Действующим веществом препарата является цитокиноподобный 13-аминокислотный олигопептид аллоферон, получаемый методом пептидного синтеза. Действие препарата направлено на усиление распознавания вирусных антигенов и инфицированных клеток натуральными киллерами, нейтрофилами и другими эффекторными системами естественного иммунитета, ответственными за элиминацию вируса. Препарат усиливает презентацию антигена вируса и локализует иммунный ответ непосредственно в очаге инфекции, не вызывая избыточных реакций за его пределами. Прямое антивирусное действие препарата оказывает через блокаду стадии трансляции и разрушения информационной РНК вируса. В системе общего иммунитета *Аллокин-альфа* вызывает индукцию интерлейкина-18 с каскадной активацией и количественным увеличением НК-лимфоцитов с фенотипом CD3+ CD16+; индукцию ИНФ- $\gamma$  и, как следствие, дифференцировку иммунного ответа по противовирусной схеме — клеточная дифференцировка Т-хелперов 1-го типа (Th<sub>1</sub>); стимуляцию и повышение функциональной активности плазмменных нейтрофилов.

Больным 2-й группы ( $n=10$ ) была назначена только стандартная терапия (группа сравнения).

В качестве способа деструкции остроконечных кондилом у всех больных использовали хирургический метод — CO<sub>2</sub> лазерную вапоризацию на 10-й день лечения.

**Кратность обследования.** На протяжении исследования проводили 5 визитов, в ходе которых проводили осмотр кожи и слизистых гениталий до и после лечения, далее через 30, 60 и 90 дней с лабораторным контролем.

**Критерии эффективности терапии.** Оценивали общую клиническую эффективность, включающую степень уменьшения субъективных (зуд, дизурия) и объективных клинических симптомов (количество кондилом), и лабораторную эффективность (элиминация патогенных возбудителей, нормализация количества условно-патогенной флоры и лейкоцитарной реакции).

## Результаты

Изучение жалоб в рамках исследования позволило определить субъективные симптомы и их динамику в зависимости от метода терапии (табл. 1).

При опросе установлено, что в 1-й группе преобладали жалобы на высыпания в области половых органов (100%), выделения (100%), зуд (76%). Из данных **табл. 1** следует, что после проведенного лечения жалобы на выделения предъявляли 2 (8%) пациентки, на зуд — 2 (8%) больных. Разрешение аногенитальных бородавок зарегистрировано в шести случаях. Через 1 мес наблюдения жалобы отсутствовали у 24 (96%) человек, тогда как через 90 дней их количество уменьшилось до 18 (72%) ( $p \leq 0,05$ ), у 7 больных отмечались жалобы на выделения и зуд, у 4 — на высыпания в области гениталий. Опрос пациентов показал, что применение *Аллокин-альфа* было комфортным, а главное, что этот препарат способствовал уменьшению количества аногенитальных бородавок.

Во 2-й группе результаты динамики субъективных симптомов были идентичными таковым в 1-й группе: после проведенной антибактериальной терапии достоверно уменьшилось количество больных с жалобами на выделения, зуд, дизурию, в то

время как динамики объективных симптомов (изменение количества и размеров аногенитальных бородавок) не отмечалось. Через 30 дней после лазерной деструкции жалобы на выделения отмечены у 2 пациентов, остроконечные кондиломы — в 1 случае. Через 90 дней после лечения количество больных с отсутствием субъективных и объективных симптомов составило 6 (60%) человек (**табл. 2**).

Таким образом, включение в схему терапии подкожных инъекций *Аллокин-альфа* способствовало уменьшению количества и размеров аногенитальных бородавок, что повысило качество жизни пациентов в сравнении с группой больных, получавших только антибактериальную терапию.

Комплексная терапия инфекций УГТ привела к достоверному увеличению лимфоцитов за счет супрессоров и хелперов с нормализацией соотношения CD4+ к CD8+. Было отмечено повышение естественных киллеров и В-лимфоцитов, снижение уровня готовности к апоптозу (**табл. 3**).

**Таблица 1.** Динамика жалоб в результате терапии в 1-й группе, абс. (%)

Жалоба	Визит				
	1-й (до лечения)	2-й (сразу после лечения)	3-й (через 30 дней)	4-й (через 60 дней)	5-й (через 90 дней)
Выделения	25 (100)	2 (8)	0	6 (24)	7 (28)
Дизурия	4 (16)	1 (4)	1 (4)	1 (4)	1 (4)
Зуд	19 (76)	2 (8)	1 (4)	5 (20)	7 (28)
Остроконечные кондиломы	25 (100)	19 (76)	1 (4)	3 (12)	4 (16)
Жалобы отсутствуют	0	6 (24)	24 (96)	19 (76)	18 (72)

**Таблица 2.** Динамика жалоб в результате терапии во 2-й группе, абс. (%)

Жалоба	Визит				
	1-й (до лечения)	2-й (сразу после лечения)	3-й (через 30 дней)	4-й (через 60 дней)	5-й (через 90 дней)
Выделения	10 (100)	2 (20)	2 (20)	3 (30)	3 (30)
Дизурия	2 (20)	1 (10)	1 (10)	1 (10)	1 (10)
Зуд	7 (70)	2 (20)	1 (10)	3 (30)	4 (40)
Остроконечные кондиломы	10 (100)	10 (100)	1 (10)	3 (30)	4 (40)
Жалобы отсутствуют	0	10 (100)	8 (80)	7 (70)	6 (60)

**Таблица 3.** Динамика показателей субпопуляционного состава лимфоцитов у пациентов с бактериально-вирусной инфекцией в результате лечения

Показатель	1-я группа	2-я группа	1-я группа	2-я группа	Норма
	до лечения		после лечения		
CD3+ (в 1 мкл)	999,06±25,02	895,27±21,21	1595,11±30,44*	1387,45±10,78*	1686,53±46,32
CD4+ (в 1 мкл)	481,98±10,24	502,12±10,04	1155,57±19,42*	1001,85±16,71*	1077,59±27,66
CD8+ (в 1 мкл)	522,16±13,64	391,51±11,73	598,15±18,15*	597,16±17,11*	604,79±31,79
CD4/CD8	0,92±0,75	1,28±0,86	1,93±1,07*	1,68±0,98*	1,78±0,87
CD16+ (в 1 мкл)	167,24±9,67	106,96±7,27	212,39±8,55*	288,75±8,01*	269,75±31,47
CD 19+ (в 1 мкл)	399,21±28,34	399,11±29,82	301,44±12,88*	305,47±9,85*	240,46±15,64
CD95+ (в 1 мкл)	652,08±20,65	626,73±19,41	338,48±5,19	352,44±9,04*	309,62±19,04

противовирусный  
препарат  
нового поколения

# АЛЛОКИН-АЛЬФА®

цитокиноподобный пептид аллоферон

ОРИГИНАЛЬНЫЙ СЕЛЕКТИВНЫЙ СТИМУЛЯТОР

АКТИВНОСТИ ФАКТОРОВ ЕСТЕСТВЕННОГО ИММУНИТЕТА



- активизирует систему естественных киллеров
- действует **ЛОКАЛЬНО** в очаге поражения
- восстанавливает функциональную активность Т-клеточного звена иммунитета

**ЭФФЕКТИВЕН** в лечении

- герпетической инфекции
- папилломавирусной инфекции
- смешанных (вирусным + бактериальных) инфекций, в составе комплексной терапии
- острого вирусного гепатита В

**НЕ ПРОИЗВОДИТ:**

- токсического действия на организм;
- неспецифической (в отсутствие вируса) активации иммунной системы

**Эксклюзивный дистрибьютор в СНГ:**

BRAND-PHARM



ООО «Бренд-фарм»

109316, Россия, Москва, Остاپовский пр., 5, корп. 17  
тел./факс: (495) 781-83-55; e-mail: info@brand-pharm.ru

[www.allokin.ru](http://www.allokin.ru)

Таблица 4. Динамика результатов молекулярно-генетического (PCR «real time») исследования пациентов 1-й группы, абс. (%)

Возбудитель	Визит			
	1-й (до лечения)	3-й (через 30 дней)	4-й (через 60 дней)	5-й (через 90 дней)
<i>C. trachomatis</i>	17 (68)	0	0	0
<i>M. genitalium</i>	8 (32)	0	0	0
<i>M. hominis</i>	19 (76)	5 (20)	3 (12)	2 (8)
<i>Ureaplasma</i> spp.	11 (44)	3 (12)	2 (8)	2 (8)
HSV 1,2	3 (12)	1 (13,39)	0	0
HPV	25 (100)	5 (4)	6 (24)	7 (28)
<i>G. vaginalis</i>	23 (92)	4 (16)	5 (4)	7 (28)

Таблица 5. Динамика результатов молекулярно-генетического (PCR «real time») исследования пациентов 2-й группы, абс. (%)

Возбудитель	Визит			
	1-й (до лечения)	3-й (через 30 дней)	4-й (через 60 дней)	5-й (через 90 дней)
<i>C. trachomatis</i>	7 (70)	0	0	0
<i>M. genitalium</i>	4 (40)	0	0	0
<i>M. hominis</i>	7 (70)	5 (50)	2 (20)	2 (20)
<i>Ureaplasma</i> spp.	6 (60)	2 (20)	2 (20)	2 (20)
HSV 1,2	3 (30)	3 (30)	0	2 (20)
HPV	10 (100)	5 (50)	5 (50)	7 (70)*
<i>G. vaginalis</i>	7 (70)	2 (20)	5 (50)	7 (70)

Результаты анализа динамики основных показателей общего иммунитета позволяют определить патогенетическую обоснованность проведения комплексного лечения с использованием противовирусных препаратов с иммуномодулирующим эффектом у пациентов с бактериально-вирусной инфекцией мочеполювых органов.

При микроскопическом исследовании отделяемого УГТ до лечения у всех больных 1-й группы зарегистрирована обильная грам-вариабельная кокко-бациллярная микрофлора, лейкоцитарная реакция (в пределах 4—10 в поле зрения в отделяемом уретры, 15—25 в поле зрения во влагалище, 30—50 в поле зрения в цервикальном канале), после лечения нормализация лейкоцитоза и микрофлоры отмечалась у 23 пациентов. У 2 женщин при исследовании мазков регистрировалась обильная кокко-бациллярная микрофлора, лейкоцитарная реакция (в пределах 1—2 в поле зрения в отделяемом уретры, 15—20 в поле зрения во влагалище и 20—35 в поле зрения в цервикальном канале).

При микроскопическом исследовании отделяемого УГТ до лечения у всех больных 2-й группы также выявляли обильную грам-вариабельную кокко-бациллярную микрофлору, лейкоцитарную реакцию (2—4—10 в поле зрения в отделяемом уретры, 15—20 в поле зрения во влагалище, 15—25 в поле зрения в цервикальном канале), после лечения нормализация показателей отмечалась у 8 пациентов.

Результаты молекулярно-генетического исследования пациентов 1-й группы, проведенного через 30, 60 и 90 дней после окончания лечения, свиде-

тельствовали об эффективности предложенного метода (табл. 4).

Было установлено, что включение препарата *Аллокин-альфа* на этапе антибактериальной терапии приводило к улучшению динамики показателей микробиоценоза у 18 (72%) больных. При определении эффективности проводимой терапии важной стала оценка динамики маркеров папилломавирусной инфекции: ДНК вируса папилломы человека (ВПЧ) в соскобах из УГТ через 30 дней после проведенной терапии были обнаружены у 4 человек, через 60 дней — у 6, через 90 дней — у 7 больных.

Нежелательных явлений и аллергических реакций при использовании *Аллокина-альфа* не наблюдалось.

Во 2-й группе после стандартной терапии ДНК ВПЧ в соскобах из УГТ была обнаружена у 7 (70%) из 10 больных, получавших стандартную терапию; состав микробиоты нормализовался в 50% случаев (табл. 5).

## Заключение

Полученные результаты исследования свидетельствуют об эффективности комплексного лечения бактериально-вирусной инфекции УГТ с включением препарата *Аллокин-альфа* по сравнению со стандартной терапией и целесообразности применения разработанного метода у пациентов с данной патологией.

**Конфликт интересов отсутствует.**

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Летяева О.И. Нерешенные вопросы терапии воспалительных заболеваний женских половых органов в репродуктивном возрасте. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2012;6:12-16.
2. Кузьмин В.Н. Современные подходы в лечении воспалительных заболеваний органов малого таза у женщин. *Соп. med.* 2009;11:6:21-23.
3. Краснополский В.И. Влияние инфекций на репродуктивную систему женщин. *Российский вестник акушера и гинеколога*. 2004 5.
4. Рюмин Д.В. Особенности иммунного статуса у больных смешанными урогенитальными инфекциями и возможности его коррекции. *Практическая медицина*. 2013;73:1-4:42-45.
5. Покровский В.И. Иммунологические и патогенетические аспекты терапии инфекционных болезней регуляторными пептидами. *Эпидемиология и инфекционные болезни*. 1999;2:52-56.
6. Кетлинский С.А., Симбирцев А.С. *Цитокины*. СПб. 2008.
7. Шуршалина А.В. Воспалительные заболевания органов малого таза: современная тактика терапии. *Гинекология*. 2011;5:23-26.
8. Гизингер О.А. Состояние микробиоценоза шейки матки после применения иммуномодулирующей терапии в составе комплексных методов лечения при проведении реабилитации женщин с нарушениями репродуктивной функции на прегравидарном этапе. Инновационные технологии в охране здоровья матери и ребенка: материалы научно-практической конференции. Екатеринбург. 2012.
9. Сенчук А.Я., Михальский Л.А., Рогачева В.П. Показатели местного гуморального иммунитета до и после лечения воспалительных заболеваний шейки матки и влагалища. *Лечащий врач*. 2004;3:21-26.
10. Чернова Н.И., Перламутров Ю.Н. Рациональная терапия урогенитальной бактериально-вирусной инфекции: современные возможности. *Клиническая дерматология и венерология*. 2013;4:44-46.