

# Сравнительная оценка результатов лечения больных негонококковым уретритом препаратом интерферона-гамма

С.К.Мартазинова<sup>1</sup>, М.В.Мезенцева<sup>2</sup>, А.А.Гиндис<sup>3</sup>, К.И.Забилов<sup>4</sup>, В.В.Малеев<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Центральный НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва;

<sup>2</sup>НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф.Гамалеи РАМН, Москва;

<sup>3</sup>ООО НПП «Фармаклон», Москва;

<sup>4</sup>Городская клиническая урологическая больница №47 Департамента здравоохранения г. Москвы

Оценка эффективности комплексного лечения больных негонококковым уретритом (НГУ) проводилась в двух группах: основная, получавшая антибактериальные препараты в сочетании с Ингароном (интерфероном- $\gamma$  (ИФН- $\gamma$ )), и группа сравнения – с применением только антибактериальных средств. В обеих группах до лечения были выявлены нарушения ИФН-статуса: повышение продукции циркулирующего ИФН, снижение ИФН- $\alpha$  и ИФН- $\gamma$  в крови. После проведенной терапии у пациентов обеих групп отмечалось достоверное снижение циркулирующего ИФН, и только у больных основной группы отмечалось повышение продукции ИФН- $\gamma$ . Элиминация возбудителей составила 95,2% в основной и 71,4% – в группе сравнения.

**Ключевые слова:** негонококковый уретрит, интерферон- $\gamma$ , лечение

## A comparative evaluation of the results of treating patients with non-gonococcal urethritis with an interferon-gamma drug

S.K.Martazinova<sup>1</sup>, M.V.Mezentzeva<sup>2</sup>, A.A.Gindis<sup>3</sup>, K.I.Zabirov<sup>4</sup>, V.V.Maleev<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Central Research Institute of Epidemiology, Federal Supervision Service for Consumer Rights Protection and People's Welfare, Moscow;

<sup>2</sup>N.F.Gamaleya Research Institute of Epidemiology and Microbiology, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow;

<sup>3</sup>Company «Farmaklon, Ltd», Moscow;

<sup>4</sup>City Clinical Urological Hospital No 47, Moscow Department of Public Health

The efficacy of a complex treatment of patients with non-gonococcal urethritis (NGU) was assessed in two groups: the basic group received antibacterial drugs in combination with Ingaron (interferon- $\gamma$  (IF- $\gamma$ )) and the reference group received only antibacterial drugs. In both groups before treatment disordered interferon status was revealed: enhanced production of circulating IF, reduced IF- $\alpha$  and IF- $\gamma$  in blood. After the therapy in patients of both groups a reliable decrease of circulating IF was observed, and only in patients of the basic group enhanced production of IF- $\gamma$  was detected. Elimination of agents was 95.2% in the basic group and 71.4% in the reference group.

**Key words:** non-gonococcal urethritis, interferon- $\gamma$ , treatment

У 50–60% мужчин репродуктивного возраста диагностируется негонококковый уретрит (НГУ), обусловленный как патогенными (*Chlamydia trachomatis*, *Trichomonas vaginalis*, *Mycoplasma genitalium* и др.), так и условно-патогенными микроорганизмами и вирусами [1–4]. Высокая распространенность, преобладание хронических, латентно протекающих форм НГУ, приводят к позднему обращению пациентов за медицинской помощью и развитию таких осложнений, как баланопостит, простатит, везикулит, эпидидимоорхит, нарушение мужской репродуктивной функции, что представляет особую медицинскую и социальную значимость [5–7].

Низкая эффективность этиотропной терапии представляет одну из актуальных проблем лечения НГУ. Наличие мик-

робных ассоциаций, нарушение системы иммунитета способствуют лучшей адаптации возбудителя к внутриклеточному паразитированию, развитию хронического течения заболевания и резистентности к антибактериальным, противовирусным препаратам. Раннее выявление иммунных нарушений с проведением не только этиотропной, но и иммуномодулирующей терапии является более эффективной лечебной тактикой при НГУ [8, 9].

Препаратами выбора в терапии урогенитальных инфекций являются тетрациклины, макролиды и фторхинолоны. Однако во многих случаях лечение не приводит к элиминации возбудителя, что обусловлено не только нарастающей резистентностью к антибактериальным и противовирусным препаратам, но и дисбалансом иммунного статуса больного [10, 11].

В ряде исследований было установлено, что у больных хламидийной, гонококковой и вирусной инфекциями происходит снижение продукции ИФН- $\alpha$  и ИФН- $\gamma$  в крови, что

### Для корреспонденции:

Мартазинова Светлана Константиновна, врач-уролог клинко-диагностического отделения Центрального НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора  
Адрес: 111123, Москва, ул. Новогириевская, 3а  
Телефон: (495) 788-0002

Статья поступила 12.09.2009 г., принята к печати 19.11.2009 г.

способствует их длительной персистенции и хронизации инфекционно-воспалительного процесса [12].

Одним из путей повышения эффективности проводимой терапии является усовершенствование патогенетического лечения по воздействию на активность иммунной системы больного. К таким средствам можно отнести препараты группы ИФН и его индукторы, позволяющие повысить эффективность проводимой терапии у больных урогенитальными инфекциями [9, 13].

В связи с вышеизложенным, нами была проведена сравнительная оценка эффективности комплексной терапии у больных НГУ с применением препарата ИФН- $\gamma$  в сравнении с традиционным лечением на основании выявления особенностей состояния ИФН-статуса.

Под наблюдением находились 42 мужчины, больных НГУ, в возрасте от 17 до 38 лет. Средний возраст составил  $29,9 \pm 7,3$  лет. Работа выполнена на базе клинко-диагностического отделения Центрального НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора, городской клинической урологической больницы №47, НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф.Гамалеи РАМН.

Для оценки эффективности лечения больные были распределены на 2 равные группы: основную и группу сравнения. Группы были сопоставимы по возрасту, срокам заболевания и исходным лабораторным показателям. Пациенты основной группы получали антибактериальные препараты: доксициклин 0,1  $\times$  2 раза в сут в течение 7 дней или азитромицин 1,0 однократно с дополнительным введением Ингарона (производитель ООО НПП «Фармаклон») в дозировке 500 тыс МЕ внутримышечно один раз в сут через день – 5 инъекций на курс. Больным группы сравнения назначались только антибактериальные средства в вышеуказанной дозировке.

Пациентам с НГУ, обусловленным герпесной инфекцией (HSV 1, 2) назначался ацикловир 200 мг  $\times$  5 раз в сут в течение 5 дней. При обнаружении *G. vaginalis*, *T. vaginalis* – метронидазол 500 мг  $\times$  3 раза в сут в течение 5 дней.

При первичном осмотре пациентам проводились физикальное обследование, пальцевое ректальное исследование, ультрасонография органов мочеполовой системы.

Идентификацию возбудителей уретрита (*C. trachomatis*, *T. vaginalis*, *M. genitalium*, HSV 1, 2, *G. vaginalis*, *Candida spp.*, *U. urealyticum*, *M. hominis*, *U. parvum*), их количественную оценку, наличие воспалительного процесса в уретре проводили с использованием микроскопического, молекулярно-биологического (полимеразная цепная реакция (ПЦР), ПЦР в режиме Real-time) методов исследования. Определение показателей ИФН-статуса до и после лечения: уровня циркулирующего ИФН в крови, спонтанно вырабатываемого ИФН, продукции ИФН- $\alpha$ , индуцируемой вирусом болезни Ньюкасла (ВБН), и ИФН- $\gamma$ , индуцируемой стандартным митогеном (стафилококковый энтеротоксин А – СЭА, фитогемагглютинин – ФГА, конканавалин А – Кона), проводили в НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф.Гамалеи (отдел интерферонов, под руководством академика РАМН Ф.И.Ершова). Показатели ИФН-статуса больных сопоставлялись со значениями здоровых лиц.

Основными симптомами заболевания у больных обеих групп являлись: уретральные выделения у 15 (71,4%) и 16 (76,2%) пациентов основной группы и группы сравнения,

соответственно, зуд/жжение в уретре у 13 (61,9%) и 14 (66,7%), дизурия у 10 (47,6%) и 8 (38,1%).

При обследовании у 6 (28,6%) и 5 (23,8%) пациентов основной и группы сравнения имела место острая форма уретрита, у 15 (71,4%) и 16 (76,2%) больных – хроническое течение заболевания.

При осмотре наружных половых органов у 12 (57,1%) и 13 (61,9%) пациентов отмечались уретральные выделения слизистого характера, у 10 (47,6%) и 9 (42,8%) больных основной и группы сравнения – гиперемия/отек наружного отверстия мочеиспускательного канала. Наличие пузырьковых высыпаний на головке полового члена отмечено в 9,5% случаев в обеих группах.

Этиология НГУ была различной. Моноинфекция была диагностирована у 6 (28,6%) и 8 (38,1%) пациентов основной и группы сравнения, у 15 (71,4%) и 13 (61,9%) больных, соответственно, – микст-инфекция. Моноинфекция у пациентов основной группы была представлена следующими инфекционными агентами: *C. trachomatis* – 9,5%, *M. genitalium* – 4,8%, *U. urealyticum* – 9,5%, *T. vaginalis* – 4,8%. У пациентов группы сравнения: *C. trachomatis* – 14,3%, *M. genitalium* – 9,5%, *U. urealyticum* – 9,5%, *U. parvum* – 4,8%. В остальных случаях у больных обеих групп идентифицирована сочетанная инфекция (ассоциация патогенной и условно-патогенной флоры).

До лечения было выявлено нарушение продукции ИФН в обеих группах (таблица). Так, уровень циркулирующего ИФН, по средним статистическим данным, достоверно был повышен ( $p < 0,05$ ) у пациентов обеих групп. Одновременно отмечалось достоверное снижение ( $p < 0,05$ ) продукции ИФН- $\alpha$  и ИФН- $\gamma$  в обеих группах. Повышение уровня спонтанно вырабатываемого ИФН не имело достоверных отличий от показателей здоровых лиц.

Следует отметить, что повышение циркулирующего ИФН отмечалось у больных острым уретритом, снижение продукции ИФН- $\alpha$  и ИФН- $\gamma$  наблюдалось в основном у больных с хроническим уретритом, обусловленным в основном патогенными микроорганизмами: *C. trachomatis*, *M. genitalium* и *T. vaginalis*.

Критериями эффективности лечения являлись: клиническое выздоровление, нормализация лабораторных показателей и элиминация инфекционных агентов. При анализе частоты жалоб пациентов на 10-й день в обеих группах отмечалась положительная динамика. При осмотре наружных половых органов только у одного пациента группы сравнения были выявлены уретральные выделения слизистого характера. При сравнительном анализе микроскопического материала уретры с окраской по Граму на фоне проводимой терапии наблюдалось снижение воспалительного процесса. Количество лейкоцитов менее 5 в поле зрения было выявлено у 95,2 и 85,7% пациентов основной и групп сравнения, соответственно.

При оценке показателей ИФН-статуса после проведенной терапии в обеих группах не было выявлено достоверных изменений продукции спонтанно вырабатываемого ИФН, ИФН- $\alpha$  между сравниваемыми группами (таблица).

О купировании воспалительного процесса свидетельствовало достоверное ( $p < 0,05$ ) восстановление показателя циркулирующего ИФН до физиологического значения, а именно его снижение в обеих группах. Следует отметить, что продукция ИФН- $\gamma$  достоверно была повышена только у пациентов

Таблица. Динамика показателей ИФН-статуса крови у пациентов с НГУ на фоне лечения ( $M \pm m$ , МЕ/мл)

Показатели	Основная группа (n = 21)		Группа сравнения (n = 21)		Здоровые лица
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	
Циркулирующий ИФН	6,4 ± 0,1*	3,0 ± 0,16	6,1 ± 0,14*	3,1 ± 0,15	3,15 ± 0,16
Спонтанно вырабатываемый ИФН	2,1 ± 0,1	2,2 ± 0,15	2,26 ± 0,2	2,26 ± 0,1	1,13 ± 0,3
ИФН-α	74,2 ± 6,6*	78,2 ± 6,7*	73,8 ± 6,8*	77,0 ± 7,3*	106,3 ± 7,5
ИФН-γ	22,3 ± 3,1*	41,6 ± 3,0**	21,8 ± 3,4*	22,9 ± 2,9	42,1 ± 3,3

\*  $p < 0,05$  по сравнению со здоровыми лицами,  
\*\*  $p < 0,05$  по отношению к группе сравнения.

основной группы. В группе сравнения повышение синтеза ИФН-γ не отмечалось.

При контрольном исследовании материала уретры элиминация возбудителей в основной группе зафиксирована у 20 (95,2%) пациентов против 15 (71,4%) в группе сравнения.

Таким образом, на основании проведенного обследования у больных НГУ были выявлены исходные нарушения показателей ИФН-статуса: увеличение продукции циркулирующего ИФН, снижение ИФН-α и ИФН-γ в крови, которые наиболее выражены при хроническом течении заболевания, обусловленного *S. trachomatis*, *M. genitalium*, *T. vaginalis* и их ассоциациями с условно-патогенной флорой. Применение Ингарона (ИФН-γ) у больных НГУ способствует усилению продукции ИФН-γ, что повышает эффективность комплексной терапии по сравнению с традиционным лечением и приводит к эрадикации возбудителей.

## Литература

1. Аковбян В.А. Негонококковые уретриты у мужчин: этиология, особенности диагностики и лечения. Справочник поликлинического врача 2007; 9: 58–62.
2. Попов С.В. Антимикробная терапия хламидийных и трихомонадных уретритов у мужчин. Венеролог 2004; 4: 71–3.
3. Falk L., Fredlund H., Jensen J.S. Signs and symptoms of urethritis and cervicitis among women with or without Mycoplasma genitalium or Chlamydia trachomatis infection. Sex Transm Infect. 2005; 81(1): 73–8.

4. Taylor-Robinson D. Nongonococcal urethritis and antibiotic-resistant Mycoplasma genitalium infection. Clin Infect Dis. 2008; 47(12): 1554–5.
5. Пушкарь Д.Ю., Сегал А.С. Хронический абактериальный простатит: современное понимание проблемы. Врачебное сословие 2004; 5-6: 9–11.
6. Забиров К.И., Деревянко И.И., Трачук и др. Острый и хронический эпидидимит. Справочник поликлинического врача 2006; 9: 55–9.
7. Weidner W., Anderson R. Evaluation of acute and chronic bacterial prostatitis and diagnostic management of chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome with special reference to infection/inflammation. Int J Antimicrob Agents. 2008; 1: 91–5.
8. Иванов О.Л., Халдин А.А., Фадеев А.А. Негонококковые уретриты: эпидемиология, диагностика и терапия. Венеролог 2005; 5: 50–3.
9. Молочков А.В. Место иммунотерапии в комплексном лечении хронической урогенитальной хламидийной инфекции. Эффективная фармакотерапия в акушерстве и гинекологии 2007; 8: 101–5.
10. Никонов А.П., Асцатурова О.Р. Генитальный герпес. Гинекология 2006; 8(5–6): 21–3.
11. Martinez V., Caumes E., Chosidow O. Treatment to prevent recurrent genital herpes. Curr Opin Infect Dis. 2008; 21(1): 42–8.
12. Дорофеев С.Д., Камалов А.А. и др. Применение препарата Лавомакс в комплексном лечении хронического урогенитального хламидиоза у мужчин. Эффективная фармакотерапия в урологии 2006; 2: 36–8.
13. Киселев О.И., Ершов Ф.И., Деева Э.Г. Интерферон-гамма: новый цитокин в клинической практике. Ингарон. М.: Изд-во «Димитрейд График групп», 2007; 348.

## Информация о соавторах:

Мезенцева Марина Владимировна, доктор биологических наук, заведующая лабораторией микробиологии латентных инфекций НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф.Гамалеи РАМН  
Адрес: 123098, Москва, ул. Гамалеи, 18  
Телефон: (499) 193-5582

Гиндис Алла Александровна, менеджер по клиническим исследованиям ООО НПФ «Фармаклон»  
Адрес: 121069, Москва, ул. Б.Молчановка, 34/2  
Телефон: (495) 695-4872

Забиров Константин Ильгизарович, доктор медицинских наук, профессор, врач-уролог городской клинической урологической больницы №47 Департамента здравоохранения г. Москвы  
Адрес: 105425, Москва, ул. 3-я Парковая, 51  
Телефон: (495) 163-5381

Малеев Виктор Васильевич, академик РАМН, профессор, доктор медицинских наук, заместитель директора по научной и клинической работе Центрального НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора  
Адрес: 111123, Москва, ул. Новогиреевская, 3а  
Телефон: (495) 305-5270

# ПЕРВЫЙ ПРЕПАРАТ НОВОГО ПОКОЛЕНИЯ ИНТЕРФЕРОНОВ – ИНТЕРФЕРОН ГАММА



## Показания к применению:

- хронический вирусный гепатит С
- хронический вирусный гепатит В
- ВИЧ / СПИД инфекция и туберкулез легких
- онкологические заболевания
- осложнения хронической гранулематозной болезни
- генитальная герпесвирусная инфекция
- опоясывающий лишай
- урогенитальный хламидиоз

Телефон/факс: (495) 695-48-72

E-mail: info@pharmaclon.ru www.pharmaclon.ru