

СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫЙ ЖУРНАЛ ДЛЯ ВРАЧЕЙ И ФАРМАЦЕВТОВ

Вестник

Ежеквартальное
издание

№ 1
2020

ФЕРОНА



Antonio Guillem/Shutterstock/ФОТОДОМ

*Мужское здоровье –
основа счастливой семьи*

ВИФЕРОН®: ЛЕЧЕНИЕ УРОГЕНИТАЛЬНЫХ ИНФЕКЦИЙ У МУЖЧИН

ВИФЕРОН®

Бережная защита от вирусов



ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ:

- Лечение гриппа и других ОРВИ, в том числе осложненных бактериальными инфекциями
- Профилактика гриппа и ОРВИ*
- Лечение герпетической и других герпесвирусных инфекций (цитомегаловирус, вирус Эпштейна – Барр и др.)
- Лечение урогенитальных инфекций (хламидиоз, уреаплазмоз, трихомониаз, кандидоз, микоплазмоз, гарднереллез, папилломавирусная инфекция)
- Лечение вирусных гепатитов В, С и D



реклама

ВИФЕРОН® Суппозитории, Гель

P N001142/02

P N000017/01

P N001142/01**

для медицинских работников и фармацевтов

* ВИФЕРОН® Гель.

** ВИФЕРОН® Мазь – детям с 1 года.



САМЫЙ НАЗНАЧАЕМЫЙ ПРЕПАРАТ ОТ ОРВИ ДЛЯ ДЕТЕЙ С ПЕРВЫХ ДНЕЙ ЖИЗНИ



Уважаемые коллеги!

Номер журнала «Вестник Ферона», который вы держите в руках, несколько отличается от привычного формата. Мы всегда акцентировались на здоровье матери и ребенка и сегодня предлагаем нашим читателям посмотреть на эту же проблему с другой стороны. Очевидно, что роль мужчины в здоровье семьи так же важна, как и женщины: на долю мужского фактора приходится до 50% случаев бесплодного брака. От здоровья мужчины во многом зависит, будет ли успешным не только зачатие, но и течение беременности и даже здоровье будущих поколений: исследования подтвердили, что на это в одинаковой степени оказывают влияние и мать, и отец.

Мужская репродуктивная функция снижается на фоне целого ряда заболеваний и состояний, но одной из самых важных причин мужского бесплодия являются урогенитальные инфекции. В последние годы все чаще стали регистрироваться случаи возникновения антибиотикорезистентных штаммов бактерий, что значительно усложняет терапию. К тому же урогенитальные инфекции могут иметь как бактериальную, так и вирусную этиологию, причем нередко смешанную. С учетом этих факторов, а также неуклонного роста заболеваемости инфекциями, передающимися половым путем, лечение инфекционно-воспалительных заболеваний мужского репродуктивного тракта представляет серьезную проблему. Существенный вклад в ее решение вносит комбинированный подход к терапии, основанный на воздействии на различные звенья патогенеза.

Материалы, размещенные в этом номере журнала «Вестник Ферона», отражают применение интерферонотерапии, в частности препарата ВИФЕРОН®, в составе комплексных схем лечения вирусных и бактериальных урогенитальных инфекций, включая персистирующие и антибиотикорезистентные формы. Оценить эффективность и безопасность препарата ВИФЕРОН® при заболеваниях репродуктивного тракта позволяют результаты клинических исследований, опубликованных в номере. Ведущие специалисты в области урологии на страницах журнала делятся своим опытом применения препарата ВИФЕРОН® в составе иммуномодулирующей и противовирусной терапии. Доктор медицинских наук, профессор Халид Сулейманович Ибишев в нашей традиционной рубрике «Между коллегами» рассказывает о роли системных форм интерферона альфа-2b в комбинированном лечении такого сложного заболевания, как хронический бактериальный простатит. Вас ждет и биографический рассказ о российском ученом – основоположнике андрологии и урологии.

Надеемся, что материалы этого номера будут для вас интересны и полезны в практическом плане.

С уважением,
главный редактор журнала «Вестник Ферона»,
научный руководитель компании «Ферон»
доктор биологических наук, профессор,
заслуженный деятель науки РФ
В.В. Малиновская



РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:

Главный редактор –
В.В. Малиновская, доктор биологических наук, профессор, заслуженный деятель науки РФ, заведующая лабораторией «Онтогенеза и коррекции системы интерферона» ФГБУ «Научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи» МЗ РФ
Г.А. Галегов, доктор медицинских наук, профессор, руководитель лаборатории химиотерапии вирусов, председатель проблемной комиссии химиотерапии вирусов НИИ вирусологии им. Д.И. Ивановского МЗ РФ
И.Н. Захарова, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой педиатрии Российской медицинской академии последипломного образования (РМАПО) МЗ РФ
М.В. Дегтярева, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой неонатологии РНИМУ им. Н.И. Пирогова
О.В. Зайцева, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой педиатрии Московского государственного медико-стоматологического университета
Л.Н. Мазанкова, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой детских инфекционных болезней Российской медицинской академии последипломного образования (РМАПО) МЗ РФ
Г.А. Самсыгина, доктор медицинских наук, профессор, заслуженный врач РФ, председатель редакционного совета журнала «Педиатрия». Журнал им. Г.Н. Сперанского»
Н.А. Мальшев, доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник лаборатории ОРВИ с апробацией лекарственных средств ФГБУ «Научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи» МЗ РФ
Х.С. Ибишев, доктор медицинских наук, профессор кафедры урологии и репродуктивного здоровья человека с курсом детской урологии-андрологии ФПК и ППС ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ

АДРЕС РЕДАКЦИИ:

125424, г. Москва, Волоколамское шоссе, д. 73
Тел.: 8 (499) 193-07-03, e-mail: info@viferon.su
сайт: http://www.viferon.su
Издатель: ГК «ЛЮДИPEOPLE», 11116, г. Москва, ул. Энергетическая, дом 16, корпус 2, этаж 1, пом. 67, комн. 1. Тел.: +7 (495) 988-18-06 | vashagazeta.com E-mail: ask@vashagazeta.com
Бесплатная тематическая рассылка по специалистам.
Зарегистрирован в Федеральной службе по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (Роскомнадзор).
Рег. номер: ПИ №ФС77-40988 от 16 июля 2010 г.
Тираж 5000 экз.
Точка зрения авторов может не совпадать с мнением редакции. Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов.
Отпечатано в типографии ООО «Юнион Принт», 603022, г. Нижний Новгород, ул. Окский Съезд, д. 2
Аудитория: 16+

ACTUALIZATIO / АКТУАЛЬНО

Урологические инфекции и мужское бесплодие: звенья одной цепи / Марина Поздеева.....3

Urogenital infections and male infertility: links in a chain / Marina Pozdyeyeva

CONSILIUM / КОНСИЛИУМ

Целесообразность интерферонотерапии при рецидивирующей инфекции нижних мочевых путей / Х.С. Ибишев.....8

Expediency of interferonotherapy under recurrent infection of lower urinary tracts / H.S. Ibishev

Комбинированное лечение персистирующей урогенитальной хламидийной инфекции азитромицином и препаратом ВИФЕРОН® / М.А. Гомберг.....14

Combined treatment of persistent urogenital chlamydial infection with azithromycin and VIFERON® / M.A. Gombert

Перспективы использования интерферона в лечении бесплодия у мужчин / С.В. Рищук, Е.И. Кахиани, В.Е. Мирский, М.С. Гогуа, Д.С. Россолько, Л.Ю. Нилова, Т.А. Дудниченко.....19

Prospects for the use of interferon in the treatment of infertility in men / S.V. Rishchuk et al.

INTER COLLEGAS / МЕЖДУ КОЛЛЕГАМИ

Успешный опыт лечения простатита / Интервью с Халидом Сулеймановичем Ибишевым.....33

Proven experience in prostatitis treatment / Interview with H.S. Ibishev

NUNTIIUM / НОВОСТИ

Новости.....37

News

Заключение ключевых экспертов по итогам междисциплинарного научного заседания на тему «Диагностика, лечение, профилактика вирусассоциированных заболеваний: пути решения».....39

Key experts follow-up report on interdisciplinary meeting concerning solutions in diagnosis, treatment and prevention of virus-associated diseases.

PERSONA / ПЕРСОНА

Федор Иванович Синицын: первый андролог России / Анна Вайцеховская.....42

Fedor Ivanovich Sinitsyn: first andrologist in Russia / Anna Vaytsehovskaya

IPSISSIMA VERBA / СЛОВО В СЛОВО

Кроссворд.....46

Crossword

Урологические инфекции и мужское бесплодие: звенья одной цепи

Продолжить род хотят многие мужчины, однако далеко не всегда это желание удается реализовать так быстро, как представляется. Не менее 25% пар имеют серьезные проблемы с зачатием, и примерно в половине случаев они связаны с мужским бесплодием. К числу его самых распространенных причин относятся инфекции урогенитального тракта: на них приходится от 6 до 44% случаев нарушения репродуктивной функции у мужчин [1]. Поэтому своевременная диагностика и корректное лечение урологических инфекций имеют первостепенное значение.



Всемирная организация здравоохранения

ВСЕМИРНАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ определила три критерия, свидетельствующих в пользу возможной инфекции урогенитального тракта у мужчин [2]:

1. Анамнез – инфекция мочевого тракта, инфекция, передающаяся половым путем (ИППП), эпидидимит. Данные физического осмотра – утолщение придатка яичка, семенного канатика, изменения при ректальном исследовании.

2. Осадок мочи, полученной после массажа простаты, – повышение уровня лейкоцитов; обнаружение *Chlamydia trachomatis*.

3. Изменения в эякуляте – повышение уровня лейкоцитов (более 10^6 /мл); значительный рост патогенов в посеве; обнаружение *Chlamydia trachomatis*; повышение уровня маркеров воспаления, реактивных форм кислорода; отклонения в биохимических параметрах.

Наличие любых двух из трех критериев или двух отклонений в анализе эякулята делает вероятным диагноз инфекции мужского репродуктивного тракта.

В соответствии с рекомендациями ВОЗ различают уретрит, простатит, орхит и эпидидимит, объединенные общим понятием – «инфекции добавочных мужских половых желез». Поскольку у 60% пациентов с эпидидимитом инфекционно-воспалительный процесс распространяется и на яички, многие авторы используют термин «эпидидимоорхит».

Большинство урогенитальных инфекций у мужчин протекает бессимптомно, что свидетельствует о высокой частоте хронических процессов. Тем не менее иногда заболевания имеют клинические признаки, особенно в острый период. Так, начальными симптомами острого уретрита являются выделения из мочеиспускательного канала и проблемы с опорожнением мочевого пузыря, в частности дизурия. Отсутствие выделений из уретры на фоне чувства жжения и зуда могут говорить в пользу хронического уретрита [3].

Наиболее распространенное урологическое заболевание у мужчин моложе 50 лет – острый бактериальный простатит – обычно проявляется нарушением мочеиспускания, мучительной разлитой болью и часто ассоциируется с системными проявлениями – недомоганием, лихорадкой. При хроническом течении урогенитальные симптомы, как правило, менее выражены по сравнению с острым процессом, а в ряде случаев заболевание проявляется лишь сексуальной дисфункцией [3].

При орхите – воспалении яичек, ассоциированном с преимущественно лейкоцитарным экссудатом внутри и снаружи семенных канальцев, – как правило, отмечается односторонняя боль в мошонке. Острое воспаление придатка яичка, эпидидимит, обычно проявляется болью и отеком, также, как правило, односторонним [3].

Как при остром, так и при хроническом течении инфекции патогены, воспалительные клетки и их медиаторы могут вызывать повреждения (в том числе необратимые) [4–6]. Доказано их влияние на сперматогенез на разных этапах развития, созревания и транспорта сперматозоидов и, соответственно, важная роль в развитии мужского бесплодия.

Автор Марина Поздеева



ЭТИОЛОГИЯ ИНФЕКЦИЙ УРОГЕНИТАЛЬНОГО ТРАКТА У МУЖЧИН [3, 7]

• Уретрит

Наиболее распространенные возбудители Chlamydia trachomatis, Ureaplasma urealyticum, Neisseria gonorrhoeae

Случаи, не связанные с ИППП, могут быть обусловлены раздражением слизистой уретры в результате аллергической реакции, травмы или лечебных манипуляций

• Простатит

Наиболее частый возбудитель – грамотрицательные бактерии, преимущественно Escherichia coli

ИППП – Chlamydia trachomatis, Ureaplasma urealyticum

• Орхит и эпидидимоорхит

Escherichia coli, Enterobacteriaceae

ИППП – самые распространенные Chlamydia trachomatis, Neisseria gonorrhoeae

• Эпидидимит

Среди сексуально активных мужчин младше 35 лет самые распространенные возбудители – Chlamydia trachomatis, Neisseria gonorrhoeae

Эпидидимит, не ассоциированный с ИППП, связан с инфекциями мочевых путей, как правило, возникающими у мужчин старше 35 лет после эндоретральных процедур, операций на мочевыводящих путях



Julia Lazebnaya/Shutterstock/FOTODOM

По статистике, воспалительными заболеваниями репродуктивного тракта чаще страдают мужчины молодого возраста, при этом патологический процесс, как правило, приобретает затяжной характер, способствуя нарушению репродуктивной функции и снижению трудоспособности [2]

ПАТОГЕНЕЗ МУЖСКОГО БЕСПЛОДИЯ, АССОЦИИРОВАННОГО С УРОГЕНИТАЛЬНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ [8]

- Прямое и/или косвенное снижение качества и функции сперматозоидов за счет воздействия патогенов или компонентов патогенов и/или медиаторов воспаления, активных форм кислорода
- Дисфункция вспомогательных желез
- Обструкция, обусловленная воспалительным процессом
- Нарушение сперматогенеза в результате прямого действия патогенов или их компонентов и/или индукции клеточного и гуморального иммунного ответа с нарушением (необратимым) специфической локальной иммунной регуляции в яичках
- Индукция гуморального иммунного ответа против антигенов сперматозоидов – выработка антиспермальных аутоантител
- Эпигенетические изменения

ВОЗДЕЙСТВИЕ ВОЗБУДИТЕЛЕЙ ИНФЕКЦИЙ УРОГЕНИТАЛЬНОГО ТРАКТА НА ПОЛОВЫЕ КЛЕТКИ/ЭЯКУЛЯТ [4–6]

Орган	Функция	Время, необходимое для воздействия патогенов на эякулят
Яичко	Сперматогенез	74 дня
Придаток яичка	Созревание спермы	7–14 дней
Семенные пузырьки	Секреторная	Несколько секунд
Предстательная железа	Секреторная	Несколько секунд

ВЛИЯНИЕ ИНФЕКЦИОННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ МОЧЕПОЛОВОГО ТРАКТА НА ФЕРТИЛЬНОСТЬ МУЖЧИНЫ [8]



Инфекционно-воспалительные заболевания добавочных мужских половых желез способствуют окислительному повреждению сперматозоидов, включая фрагментацию ДНК, связанную с повышением уровня активных форм кислорода в эякуляте [8]

Простатит

- Снижение подвижности сперматозоидов
- Появление патологических форм сперматозоидов с дефектами головки (удлинение)
- Снижение содержания цинка в эякуляте

Эпидидимит, эпидидимоорхит, орхит

- Снижение количества сперматозоидов в эякуляте
- Качественное изменение эякулята
- Персистирующая азооспермия у 10% пациентов
- Олигозооспермия у 30% больных

На фоне инфекционно-воспалительных урогенитальных заболеваний у 18–47% пациентов развивается обструктивная азооспермия, на которую приходится до 40% всех случаев азооспермии [8]

Цель терапии

- Уменьшение или ликвидация патогенных бактерий в эякуляте или секрете предстательной железы (ПЖ)
- Нормализация параметров воспаления
- Улучшение аномальных параметров спермограммы



1. Pilatz A. et al. // High prevalence of urogenital infection/inflammation in patients with azoospermia does not impede surgical sperm retrieval // *Andrologia*. – 2019; 51 (10): e13401. 2. Rowe P.J., Comhaire F.H., Hargreave T.B., Mahmoud A.M.A. // WHO manual for the standardized investigation, diagnosis and management of the infertile male. Cambridge: Cambridge University Press. – 2000. 3. Dohle G.R. et al. // Мужское бесплодие // Перевод: К.А. Ширанов. Европейская ассоциация урологов. – 2010. 4. Schuppe H.C., Meinhardt A., Allam J.P. et al. // Chronic orchitis – a neglected cause of male infertility? *Andrologia*. – 2008; 40:84–91. 5. Haidl G., Allam J.P., Schuppe H.C. // Chronic epididymitis – impact on semen parameters and therapeutic options // *Andrologia*. – 2008; 40:92–96. 6. Wolff H. // The biologic significance of white blood cells in semen. *Fertil Steril*. – 1995; 63:1143–1157. 7. Lipsky B. A., Byren I., Hoey C. T. // Treatment of bacterial prostatitis // *Clinical Infectious Diseases*. – 2010; 50 (12): 1641–52. 8. Schuppe H.C. et al. // Urogenital infection as a risk factor for male infertility // *Deutsches Arzteblatt International*. – 2017; 114 (19): 339–46.



ПРЕДСТАТЕЛЬНАЯ ЖЕЛЕЗА – ВТОРОЕ СЕРДЦЕ МУЖЧИНЫ



Antonov Maxim/Shutterstock/FOTODOM

Chlamydia trachomatis способна экспрессировать на своей поверхности белок теплового шока hsp 60 (heat shock protein). Он на 50% схож с белком мембраны клетки человека, поэтому фагоцитарная система не распознает его как чужеродный и антитела к нему могут вызвать аутоиммунные поражения тканей



ФУНКЦИЯ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

- Выработка секрета, обеспечивающего разжижение спермы и подвижность спермиев после эякуляции
- Вырабатываемый предстательной железой пептид FPP (fertilization promoting peptide) предупреждает преждевременную акросомную реакцию спермиев

Простатическая триада:

- нарушение половой активности
- дизурия
- боль

Бактериальный хламидийный простатит:

80% случаев – смешанная инфекция

Chlamydia trachomatis + *Mycoplasma genitalium* + *Ureaplasma urealyticum* + *Gardnerella vaginalis* + *Trichomonas vaginalis* + *Candida albicans*, а также с условно-патогенной микрофлорой *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella*, *Enterococcus*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas*, *Proteus*

20% случаев – моноинфекция

Содержащаяся в секрете ПЖ фруктоза и цитрат цинка инициируют двигательную активность сперматозоидов

ПАТОГЕНЕЗ ХРОНИЧЕСКОГО ПРОСТАТИТА

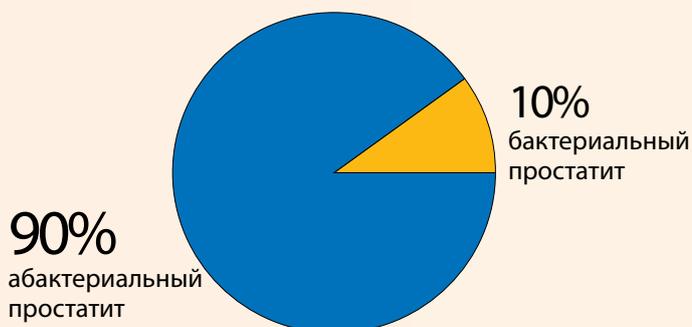


Токсическая и склеротическая дегенерация, снижение местной тканевой сопротивляемости повышает чувствительность простаты к суперинфицированию аутогенной и чужеродной микрофлорой.

Хроническое воспаление приводит к формированию вторичного иммунодефицитного состояния:

- снижение абсолютного и относительного показателей Т-лимфоцитов
- снижение числа и активности нейтрофилов
- угнетение фагоцитоза
- повышение уровня провоспалительных цитокинов
- упорное течение поддерживается за счет аутоиммунных механизмов – циркулирующие антитела к ткани ПЖ

ЭТИОЛОГИЧЕСКАЯ СТРУКТУРА ПРОСТАТИТА



Абактериальный простатит и герпетическая инфекция

В 34% случаев абактериального простатита в уретре, предстательной железе, эякуляте обнаруживается вирус простого герпеса (ВПГ)

При герпетическом поражении сперматозоидов происходит частичный блок сперматогенеза на начальных этапах профазы 1 мейоза и гибель клеток предшественников (сперматогонии, сперматоциты, сперматиды)

ВПГ вызывает

- Тератозооспермию
- Астенозооспермию

Более чем в половине случаев элиминация герпес-вирусов сопровождается снижением концентрации цитокинов, являющихся регуляторными факторами иммунитета.

По мнению исследователей, цитокины участвуют в регуляции репродуктивных процессов

- Нарушение цитокиногенеза у мужчин с воспалительными заболеваниями половых органов ассоциируется с их хронизацией, развитием осложнений и является фактором риска бесплодия
- Обнаружена связь между цитокинами и фрагментацией ДНК сперматозоидов

Эффекты препарата ВИФЕРОН® [1, 2]

- Снижение выраженности симптоматики:
 - боль
 - нарушение мочеиспускания
 - воспаление (нормализация уровня провоспалительных цитокинов ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО-альфа)
- Увеличение показателей фагоцитоза:
 - фагоцитарное число
 - фагоцитарный индекс
 - общее количество Т-лимфоцитов
- Эрадикация хламидий и ассоциированных с ними ИППП в 98% случаев
- Повышение фертильности у ранее бесплодных пар в 73% случаев

ЛИТЕРАТУРА

1. Мугутдинова А.С. // Клинико-морфологическая и микробиологическая характеристика мужчин, больных хроническим урогенитальным хламидиозом: Автореф. дисс. на соискание ученой степени д-ра мед. наук. – Москва. – 2011. – 24 с.
2. Ковалык В.П. и др. // Анализ результатов комплексного лечения пациентов с хроническим простатитом/синдромом хронической тазовой боли при обнаружении герпес-вирусов в урогенитальном тракте // Лечащий врач. – 2016. – №2. – С. 71–73.



Целесообразность интерферонотерапии при рецидивирующей инфекции нижних мочевых путей

Х.С. ИБИШЕВ, д. м. н., профессор ГБОУ ВПО РостГМУ Минздравсоцразвития России, Ростов-на-Дону

В статье дается представление о рецидивирующих инфекциях нижневыводящих мочевых путей у женщин и роли иммуномодулирующей терапии в их лечении.

Ключевые слова: женщины, рецидивирующая инфекция, нижние мочевые пути, вирулентные штаммы бактерий, возбудитель, адгезивная активность микроорганизмов, факторы персистенности, антибиотик, иммуномодулятор, суппозитории ректальные, комплексная терапия.

Ибишев Х.С. // Целесообразность интерферонотерапии при рецидивирующей инфекции нижних мочевых путей // Лечащий врач. – 2012. – №10 (гиперссылка <https://www.lvrach.ru/2012/10/15435563/>) <https://www.lvrach.ru/>

Введение. Рецидивирующая инфекция нижних мочевых путей (РИНМП) относится к наиболее распространенным заболеваниям у женщин репродуктивного возраста даже в отсутствие у них анатомических и функциональных нарушений со стороны мочевыводящих путей [1, 2].

Несмотря на следование рекомендациям по оптимизации поведенческой терапии, применение неантимикробной и антибактериальной терапии, уровень рецидива инфекции остается высоким. Это заставляет пересматривать патогенез хронического рецидивирующего цистита, используя современные методы исследования в области иммунологии, молекулярной биологии и генетики [3, 4, 5].

Важную роль в патогенезе РИНМП играют нарушения механизмов врожденного иммунитета слизистой оболочки мочевого пузыря и персистенция микроорганизмов, что способствует хронизации инфекционно-воспалительного процесса в стенке мочевого пузыря [6].

Традиционно по данным российских и международных исследований выявлено, что наи-

более распространенными возбудителями хронического рецидивирующего цистита являются грамотрицательные микроорганизмы, среди которых акцентируется доминирующая роль семейства *Enterobacteriaceae*, в частности *E.coli*, некоторые штаммы *Klebsiella sp.*, *Serratia sp.*, *Enterobacter sp.* и неферментирующие грамотрицательные бактерии (НГОП) [7, 8]. В последние годы появились работы, в которых указывается на тенденцию смещения этиологической структуры в сторону грампозитивной флоры, в частности коагулазоотрицательных стафилококков (КОС). Кроме того, выполнен

Выраженность воспалительного процесса зависит от состояния местного и общего иммунитета, как специфического, так и неспецифического

ряд исследований, указывающих на причастность неклостридиально-анаэробных бактерий к генезу развития РИ [8].

Однако не все виды микробов одинаково вирулентны в мочевых путях. Вирулентные штаммы бактерий имеют специальные механизмы, определяющие их патогенные свойства, среди которых одним из важнейших в генезе развития РИ является адгезия. Бактериальная адгезия, по мнению многих авторов, является основным моментом в колонизации тканевых поверхностей организма хозяина [6, 8]. Кроме того, бактериальная адгезия не только способствует колонизации микроорганизмов, но благоприятствует инвазии бактерий в стенку мочевого пузыря. Важными для адгезивной активности микроорганизмов являются: нарушения проницаемости или продукции мукополисахаридной субстанции, нарушения кровообращения стенки мочевого пузыря, наличие готовых рецепторов для взаимодействия с рецепторами микроорганизма и снижение защитных механизмов стенки мочевого пузыря. Чем больше нарушены местные и общие защитные механизмы организма человека, тем большим адгезивным потенциалом могут обладать бактериальные агенты. Длительно текущий инфекционно-воспалительный процесс в стенке мочевого пузыря снижает продукцию секреторных ингибиторов бактериальной адгезии, к которым относятся низкомолекулярные олигосахариды, лактоферрин, а также Тамм-Хорсфалл протеин (ТХП) – гликопротеин, синтезируемый клетками канальцевого эпителия восходящей части петли Генле и извитых дистальных канальцев и секретируемый в мочу. При нарушении антиадгезивной защиты должны включаться иммунологические звенья защиты мочевого пузыря, но длительная персистенция микроорганизмов с постоянным воздействием патогенным потенциалом, многократная антибактериальная терапия и др. могут способствовать хронизации инфекционно-воспалительного процесса в стенке мочевого пузыря [6, 9].

Длительный рецидивирующий инфекционно-воспалительный процесс при РИНМП на фоне неоднократной противовоспалительной и антибактериальной терапии ведет к снижению защитных свойств организма, более тяжелому течению и увеличению частоты рецидивов заболевания [9, 10]. Поэтому введение в план лечения РИНМП лекарственных средств с иммуностропным действием является оправданным, так как позволит не только оказать прямое



StockLite/Shutterstock/FOTODOM

влияние на патогенную флору и нормализовать иммунные параметры, но и снизить возможные негативные эффекты после ранее проведенной антибиотикотерапии [10]. Цель иммуностропной терапии – воздействие на все звенья иммунологической защиты: стимуляция фагоцитарной активности, нормализация баланса Т-клеточного звена иммунитета, стимуляция интерферонобразования и синтеза неспецифических факторов защиты. Поэтому в последние годы появился ряд публикаций, доказывающих преимущества иммуностропной, в частности интерферонотерапии (ИФ), терапии при лечении РИНМП [10, 11, 12]. Включение ИФ в комплексное лечение инфекций мочевой системы обусловлено тем, что персистирующая бактериальная инфекция повреждает клетки уроэпителия и препятствует синтезу собственных ИФ. Из трех идентифицированных видов ИФ человека – ИФ- α , - β и - γ – в терапии латентных форм ИМС используются препараты ИФ- α . Среди них наиболее известен ВИФЕРОН®, комплексный препарат, содержащий ИФ- $\alpha 2b$, токоферола ацетат и аскорбиновую кислоту. Он оказывает противовирусное, антибактериальное и антипролиферативное действие. Непосредственное влияние препарата ВИФЕРОН® на иммунную систему проявляется активацией естественных киллеров, Т-хелперов, увеличе-



Таблица 1. Рандомизация исследуемых групп

Показатели	1-я группа	2-я группа
Возраст, годы	41,1 ± 0,5	38,9 ± 0,6
Длительность заболевания, годы	8,0 ± 0,2	7,7 ± 0,5

нием числа цитотоксических Т-лимфоцитов и усилением дифференцировки В-лимфоцитов. Токоферол и аскорбиновая кислота в составе ВИФЕРОН®, как известно, являются компонентами антиоксидантной системы и оказывают мембраностабилизирующее действие, способствуют регенерации тканей, улучшают тканевое дыхание. Данные обстоятельства позволяют использовать интерфероны, когда при нарушении проницаемости мукополисахаридной субстанции мочевого пузыря необходима антиоксидантная и регенеративная активность для снижения процессов воспаления в стенке мочевого пузыря. Показано, что ректальное введение ИФ обеспечивает более длительную циркуляцию в крови ИФ-α2b, чем при внутримышечном и внутривенном введении [6, 9].

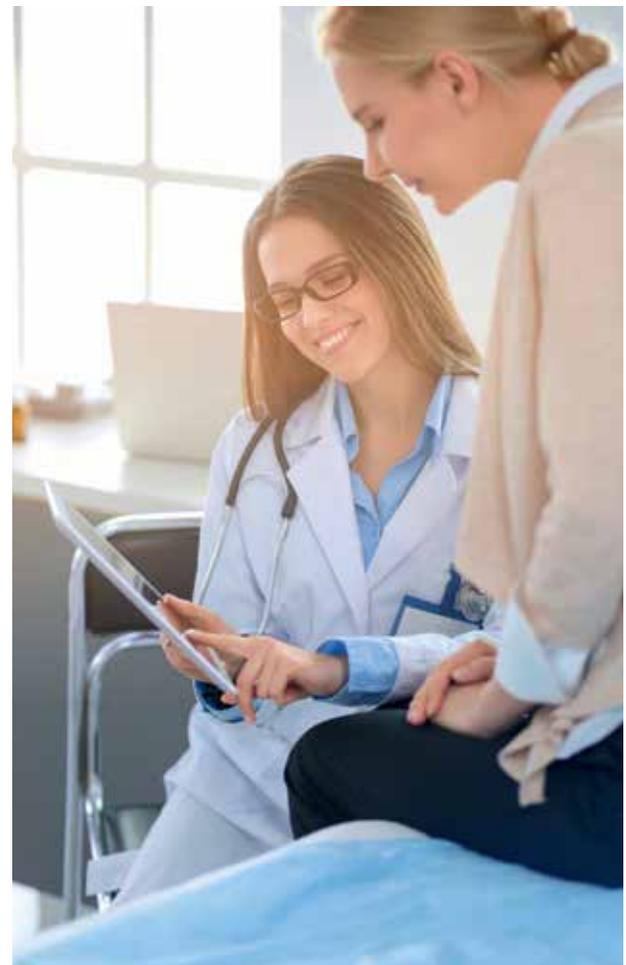
Материалы и методы. Обследованы 64 женщины с подтвержденным хроническим бактериальным циститом без анатомо-физиологических нарушений мочевых путей. Возраст обследованных пациенток колебался от 27 до 54 лет. Обследование основывалось на данных клинического, лабораторного, бактериологического исследований, консультации гинеколога, при необходимости соскоба уретры и влагалища для проведения полимеразной цепной реакции с целью исключения инфекции, передающейся половым путем. Посевы мочи и определение степени бактериурии проводили по общепринятым методикам, используя аэробную и анаэробную техники культивирования. Идентификацию выделенных штаммов микроорганизмов проводили по морфологическим, тинкториальным, культуральным, биохимическим свойствам. Чувствительность выделенных микроорганизмов определяли к 36 антибактериальным препаратам [3].

В качестве патогенетической терапии 34 женщины (1-я группа) получали антибактериальную терапию в объеме однократного приема фосфомицина трометамола (Монурал®) в дозе 3 г, а 30 женщинам (2-я группа) проводили терапию

антибиотиком фосфомицина трометамолом в той же дозировке в сочетании с интерферонами (ВИФЕРОН®, суппозитории ректальные 1 000 000 МЕ). ВИФЕРОН® (рекомбинантный интерферон альфа-2b в сочетании с антиоксидантами) назначали по 1 000 000 МЕ per rectum 2 раза в сутки с интервалом 12 часов в течение 20 дней.

Результаты. Рандомизация групп показала их сопоставимость по возрасту, анамнезу и клиническим проявлениям. Средняя длительность заболевания в обеих группах более 7 лет. Все пациентки ранее неоднократно принимали антибактериальные препараты различных химических групп при очередном рецидиве инфекции мочевых путей. 40,6% женщин при первых симптомах заболевания самостоятельно принимали антибиотики без консультации врача и лабораторных исследований мочи.

Симптомы, зарегистрированные у пациенток в обеих группах: боль, учащенное мочеиспускание, императивные позывы к мочеиспуску.



S. I. Shutterstock/FOTODOM

Таблица 2. Симптомы у пациенток исследуемых групп

Симптомы	1-я группа	2-я группа
Боль	100%	100%
Учащенное мочеиспускание	85%	93%
Императивные позывы к мочеиспусканию	55%	49%
Гематурия	26,4%	40%

нию, гематурия (табл. 2). Ведущим симптомом у всех обследованных пациенток являлась боль. Для анализа интенсивности и выраженности боли мы использовали визуальную аналоговую шкалу (ВАШ), предлагали оценить пациенткам интенсивность болей по 5-балльной системе: 4 – очень интенсивные боли, 3 – интенсивные, 2 – умеренные, 1 – слабо выраженные, 0 – отсутствие болей (табл. 3).

Лейкоцитурия была зарегистрирована у всех пациенток. Показатель $< 50 \times^*$ (менее 50 лейкоцитов в поле зрения) был выявлен в 1-й группе у 9 (26,5%) пациенток и у пациенток 2-й группы 7 (23,3%) случаев, показатель $\geq 50 \times^*$ (более 50 лейкоцитов в поле зрения) был диагностирован у 12 (35,3%) пациенток в 1-й группе и у 4 (13,3%) пациенток 2-й группы. Воспалительная реакция, при которой подсчет лейкоцитов был невозможен, отмечена у 13 (38,2%) пациенток 1-й группы и у 19 (63,4%) пациенток 2-й группы. Гематурия имела место у 26,4% женщин 1-й группы и у 40% женщин во 2-й группе. При культуральном исследовании в 94% случаев из мочи была выделена бактериальная микст-инфекция, обусловленная как факультативно-анаэробными, так и неклостридиально-анаэробными бактериями. Средний показатель обсемененности мочи составил 10^6 КОЕ/мл.

Между 1-й и 2-й группами наблюдали статистически значимые различия после лечения. У подавляющего большинства женщин 1-й группы на фоне терапии фосфомицином был достигнут быстрый клинический эффект. Так, у 18 (53%) пациенток он характеризовался полным исчезновением основных симпто-

мов острого цистита на 3–5-й день лечения, у 5 (11,7%) пациенток – на 7-й день лечения, хотя у 7 (23,5%) пациенток сохранялась клиническая и лабораторная картина острого цистита, что требовало повторного назначения фосфомицина на 10-й день лечения. После повторного назначения препарата было достигнуто клиническое улучшение – исчезновение симптомов заболевания и отсутствие потребности в дополнительном назначении антибактериальных препаратов, что отмечено у 4 (17,6%) пациенток. Однако 3 женщинам потребовалась длительная антибактериальная терапия со сменой антибактериального препарата.

Во второй группе на фоне терапии фосфомицина трометамол + ВИФЕРОН® (суппозитории ректальные 1 000 000 МЕ) во всех случаях отмечали регрессию клинических и лабораторных показателей на 5-й день лечения. Но полное купирование симптомов острого цистита зафиксировано на 6-й день лечения у 27 (90%) пациенток, а у 3 (10%) пациенток к 15-му дню лечения после повторного назначения фосфомицина трометамола.

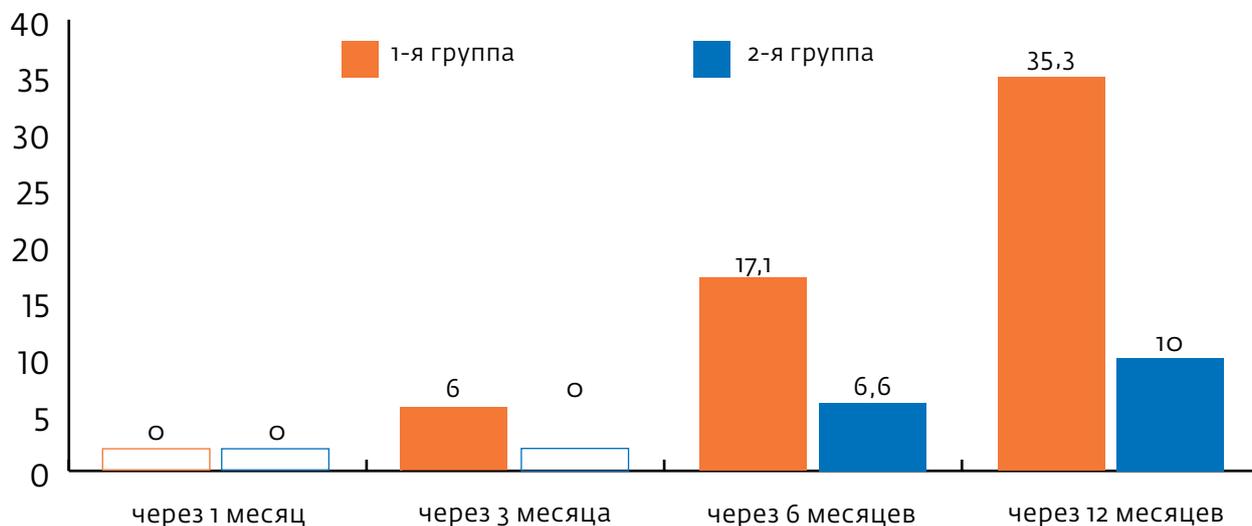
Эффективность проведенной терапии оценивали через 1, 3, 6 и 12 месяцев. При оценке эффективности лечения в течение 12 месяцев рецидив инфекции отмечен через 3 месяца у 6% пациенток 1-й группы. Через 6 месяцев повторное лечение назначалось 17,1% женщин 1-й группы против 6,6% пациенток 2-й группы соответственно. Рецидив заболевания через

Таблица 3. Анализ интенсивности и выраженности боли (по ВАШ)

Баллы	1-я группа	2-я группа
4	35,3%	43,3%
3	17,6%	23,3%
2	38,2%	26,7%
1	8,9%	6,7%
0	–	–



Рис. Эффективность лечения рецидивирующей инфекции нижних мочевых путей в течение 12 месяцев (в % случаев рецидива)



12 месяцев регистрировали в 35,3% случаев у пациенток 1-й группы, тогда как в 2-й группе данный показатель составил 10%, что указывает на достоверно более высокую эффективность сочетания антибактериальных препаратов с интерферонами, в частности с препаратом ВИФЕРОН®, при лечении РИ нижних мочевых путей (рис.).

Обсуждение. Традиционное лечение антибиотиками может помочь при острой инфекции НМП, но не обеспечивает длительной защиты от РИ.

Анализ анамнестических данных выявил, что все обследованные женщины на фоне проводимой антибактериальной терапии в течение года отмечали рецидив заболевания. Использование антибиотиков различных групп не снизило процент рецидива. Также было выявлено, что некоторые обследованные женщины самостоятельно принимали антибактериальные препараты без выполнения бактериологического анализа мочи, а нерациональное использование антибиотиков приводило к развитию резистентности и депрессии иммунной системы.

Известно, что иммунологические механизмы защиты играют ключевую роль в препятствии персистенции микроорганизмов в мочевых путях. Постоянное воздействие факторов патогенности микроорганизмов приводит к срыву и декомпенсации защитных механизмов, что способствует хронизации инфекционно-воспалительного процесса в стенке мочевого пузыря и дисфункции органа.

Меньший процент рецидива в группе комбинированной терапии, которая сочетала антибиотики и интерфероны, требует дальнейшего изучения вопроса об использовании

Сочетание
антибиотика
и интерферона
(ВИФЕРОН®)
в терапии
рецидивирующей
инфекции НМП
сокращает частоту
рецидивов в 3,5 раза
(через 12 месяцев
после лечения)

иммуноактивных препаратов, в частности рекомбинантного альфа 2b-интерферона [10].

Патофизиология РИНМП в настоящее время достаточно хорошо изучена и включает в себя инфекционные, иммунологические, эндокринные и психологические факторы. Хотя ведущей причиной развития рецидива заболевания долгие годы считалось наличие инфекционного агента в моче $> 10^{3-4}$ КОЕ/мл, выявляемое бактериологическими методами исследования, данные последних лет доказали, что наличие микроорганизмов в любой степени контаминации является достаточным условием для возникновения инфекционно-воспалительного процесса в стенке мочевого пузыря при нарушении ее защитных механизмов. Степень данных нарушений определяет характер клинических проявлений, тяжесть течения и частоту рецидивирования заболевания. Данное обстоятельство является обоснованием применения интерферонотерапии при лечении РИНМП [10, 13].

Кроме того, в 94% случаев в этиологической структуре обследованных пациенток была выявлена микст-инфекция, сочетающая ассоциацию микроорганизмов аэробных и анаэробных бактериальных групп, большинство из которых обладали устойчивостью к антибактериальным препаратам, традиционно используемым для лечения РИНМП. Следовательно, оправданным является применение

для лечения или профилактики РИНМП альтернативных подходов к лечению, среди которых более обоснованным и доказанным на сегодняшний день является иммунотерапия. Учитывая способность ИФ увеличивать продукцию иммуноглобулинов, фагоцитарную активность макрофагов, подавлять размножение бактерий, было оправданным использование ИФ в лечении РИНМП.

При использовании ИФ в сочетании с антибиотиками при лечении РИ рецидив заболевания в течение 12 месяцев был зарегистрирован лишь у 10% обследованных пациенток.

Выводы. При рецидивирующей инфекции мочевых путей нарушаются различные иммунологические звенья защиты стенки мочевого пузыря.

Терапия, сочетающая иммуномодуляторы и антибиотики, позволяет достичь быстрого клинического и лабораторного эффекта у женщин с рецидивирующей инфекцией нижних мочевых путей.

Полученные данные требуют дальнейшего изучения вопроса применения интерферонов для лечения РИНМП.

Статья републикуется с разрешения издательства «Открытые системы» (www.osp.ru). Все права сохранены.

ЛИТЕРАТУРА

1. Злушко Е.Н., Белозеров Е.С., Минин Ю.А. // Клиническая иммунология. – СПб.: Питер. – 2001.
2. Лоран О.Б., Петров С.Б., Переверзев Т.С., Синякова Л.А., Винаров А.З., Косова И.В. // Эффективность применения фосфомицина триметамола в лечении больных хроническим рецидивирующим циститом // Эффективная фармакотерапия в урологии. – 2008. – №4. – С. 2.
3. Меньшиков В.В. // Лабораторные методы исследования в клинике: справочник. – М.: Медицина. – 1987. – 383 с.
4. Набока Ю.Л., Коган М.И., Гудима И.А., Ибишев Х.С., Ковалева Е.А. // Оценка микробного фактора при хроническом цистите // VI Российский конгресс «Мужское здоровье» с международным участием. Материалы конгресса. – М. – 2010. – С. 83–84.
5. Набока Ю.Л., Гудима И.А., Ибишев Х.С., Мирошниченко Е.А., Коган М.И., Васильева Л.И. // Этиологическая структура и антибиотикочувствительность уропатогенов при хронической рецидивирующей инфекции нижних мочевых путей // Урология. – 2011. – №6. – С. 12–15.
6. Перепанова Т.С. // Возможности фитотерапии при рецидивирующей инфекции мочевых путей // Эффективная фармакотерапия в урологии. – 2010. – №1. – С. 6–13.
7. Пушкарь Д.Ю., Зайцев А.В. // Современный взгляд на применение цефиксима в лечении инфекции мочевыводящих путей // Русский медицинский журнал. – 2010. – №29.
8. Пушкарь Д.Ю., Зайцев А.В. // Современные возможности иммунопрофилактики неосложненной инфекции мочевых путей.
9. Стрельцова О.С., Тарарова Е.А., Киселева Е.Б. // Применение препарата лавомакс при хронических циститах // Урология. – 2008. – №4.



Комбинированное лечение персистирующей урогенитальной хламидийной инфекции азитромицином и препаратом ВИФЕРОН®

М.А. ГОМБЕРГ, д. м. н., профессор, главный научный сотрудник ГБУЗ «Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии»

Представлены результаты комплексного лечения 235 больных с персистирующей хламидийной инфекцией с использованием препарата ВИФЕРОН® и антибиотика азитромицина.

Ключевые слова: *Chlamydia trachomatis*, урогенитальная инфекция, азитромицин, интерферон α-2b.

Введение. Цикл развития хламидий заключается в трансформации одной из форм их существования, метаболически неактивных, но инфекционных элементарных телец (ЭТ), в другую форму – ретикулярные тельца (РТ), которые проявляют метаболическую активность, делятся бинарным делением, но не способны заразить окружающие клетки [1].

Если начавшийся процесс клеточного деления РТ хламидий приостанавливается, то такое явление представляет собой персистенцию возбудителя [2–5]. В таком состоянии хламидии могут существовать в организме неопределенно долго, никак клинически себя не проявляя, но и не исчезая окончательно [6]. Возможны периодические активации инфекционного процесса с повторными явлениями персистенции [3].

Сама возможность персистенции хламидий в клинических условиях может быть обусловлена длительным течением хламидийной инфекции из-за часто отсутствующей симптоматики (особенно у женщин) и несвоевременного или неадекватного лечения [7, 8]. Имеются единичные публикации, посвященные выявлению персистирующих форм хламидий в клиническом материале [5, 9].

Принципиальные вопросы диагностики персистирующей хламидийной инфекции и ее терапии остаются открытыми. Из всех известных сегодня диагностических методов выявления хламидийной инфекции только при изоляции возбудителя на культуре клеток можно выявлять хламидии на стадии персистенции, поскольку при этом методе можно оценить характер образуемых этими микроорганизмами включений. Однако в состоянии персистенции заражение клеточной культуры хламидиями весьма усложняется, и для этого была разработана специальная методика [3]. Характер иммунных нарушений при персистирующей инфекции мало изучен, но он может иметь решающее значение при выборе тактики лечения в период, когда только одна антибиотикотерапия не может дать положительного эффекта. Именно таким периодом является персистенция.

Среди причин, приводящих к персистенции, называют влияние регуляторных факторов иммунной системы и антибиотиков [4, 10–12]. В литературе достаточно давно уже стали появляться данные об отсутствии положительного эффекта при адекватной антибиотикотерапии [13–18]. Все антибактериальные препараты, эффективные в отношении хламидийной инфекции, а именно



антибиотики тетрациклинового ряда, макролиды и фторхинолоны, обладают бактериостатическим действием и могут останавливать развитие микроорганизма, в котором протекают метаболические процессы, в частности происходит синтез белка [19]. Поскольку при персистирующей инфекции процессы жизнедеятельности хламидий приостанавливаются, антибиотики, эффективные при активном развитии микроорганизма, в условиях персистенции оказываются бессильными. Лечебная тактика в условиях персистирующей инфекции практически не изучена.

При лечении персистенции хламидий ранее уже предлагалось использовать комбинацию антибактериальной терапии с иммунокорректорами [8, 20]. Назначение комбинаций различных антибиотиков длительными курсами имеет существенные недостатки, поскольку неблагоприятно воздействует на работу всех систем организма: чаще всего желудочно-кишечного тракта [21], а также на нервную, мочевыделительную, иммунную системы [8]. Был высказан ряд противоречивых предложений по лечению персистентных состояний при хламидиозе, связанных с изменением иммунного ответа. Предлагалось модулировать иммунный ответ таким образом, чтобы формировалась толерантность к собственным антигенам (с сохранением иммунного ответа на бактериальные антигены), или достигать изменения самого иммунного ответа, с тем чтобы он оказывался менее провоспалительным с меньшей продукцией ИФН- γ и ФНО- α и большей продукцией ИЛ-4, ИЛ-10 или TGF- β . Согласно другому подходу, персистенция связана с неадекватным иммунным ответом, что и приводит к сохранению инфекции, несмотря на проводимое лечение. В этом случае лечение должно быть направлено на стимуляцию иммунного ответа, что должно сопровождаться повышением уровней ИФН- γ и ФНО- α как наиболее эффективных цитокинов в отношении внутриклеточных патогенов [22].

Очевидно, что подходы к лечению таких состояний должны быть основаны на предварительной оценке клинико-иммунологических показателей, которые и позволяют выбрать оптимальный способ ведения каждого пациента, где классическая антибактериальная терапия должна являться лишь составной частью более широкого подхода. Эффективность лечения персистирующей хламидийной инфекции может быть повышена только при назначении патогенетически обоснованной терапии. Поскольку в основе патогенеза персистирующей хламидийной инфекции лежат иммунные процессы, то и терапия должна основываться на комбинации антибиотиков

с иммуностимулирующими препаратами, включая использование иммунозаместительной терапии, в частности интерферонами.

Материалы и методы. Анализ результатов лечения 235 больных с выявленной персистирующей хламидийной инфекцией (ПХИ) показал, что у ряда пациентов при контрольном культуральном обследовании опять обнаруживались признаки персистенции хламидий. У всех этих больных были исследованы показатели иммунного статуса, и в тех случаях, когда выявляли признаки недостаточности иммунной системы, пациентам была назначена комбинированная иммуно- и антибиотикотерапия, где в качестве иммуностимулирующего препарата применяли ИФН- α 2b (ВИФЕРОН®), а для антибактериальной терапии использовали азитромицин (Сумамед®). Диагностику ПХИ проводили с помощью выделения возбудителя на культуре клеток L-929 в модификации О.Е. Орловой.

О наличии у пациентов персистенции хламидийной инфекции судили по обнаружению мелких цитоплазматических включений (МЦПВ) в культуре клеток. Выявление *Chlamydia trachomatis* культуральным методом проводили в МБЦ «Пастер» (директор О.Е. Орлова). Кроме того, для диагностики хламидийной инфекции использовали методы прямой иммунофлуоресценции (ПИФ) и полимеразной цепной реакции (ПЦР). Диагностику методом ПЦР проводили на базе лаборатории ПЦР-диагностики ЦНИКВИ МЗ РФ, а также в лаборатории Московского центра ДНК-диагностики. Использовали праймеры фирмы «Литех» и BSM. Контроль излеченности проводили методом ПЦР не ранее чем через 4–6 недель после окончания терапии.

Для ПИФ-диагностики в данном исследовании применялся диагностический набор «Хламо-скрин». Методика проведения данного исследования была стандартной. При расхождении результатов ПИФ с результатами культуральной диагностики и ПЦР-диагностики предпочтение отдавалось последним как из-за более высокой их чувствительности и специфичности вообще, так и с учетом того факта, что персистирующие формы хламидий, утрачивая или резко сокращая количество МOMP, лишаются основного антигена, используемого при ПИФ-диагностике. Как метод контроля эффективности лечения ПИФ использовали не ранее 6 недель после окончания терапии.

Выделение лимфоцитов из периферической крови проводили методом седиментации клеток. С помощью моноклональных антител производства



НПО «Сорбент» Российского центра аллергологии и иммунологии МЗ России и НПО «МедБиоСервис» ОНЦ МЗ России на лазерных цитометрах Facscan Vecton Dickinson (США) и Epics C (Франция) определяли антигены лимфоцитов периферической крови: CD3+, CD4+, CD8+, CD16+, CD72+, CD21+, HLA DR+. Определение иммуноглобулинов классов IgA, IgG и IgM проводили методом радиальной иммунодиффузии по Манчини [23, 24].

Препарат ВИФЕРОН® суппозитории ректальные 500 000 МЕ назначали 2 раза в день (утро/вечер) двумя 5-дневными циклами с интервалом в 2 недели (10 000 000 МЕ на курс). Специфическое антибактериальное лечение проводили азитромицином по новой схеме: курсовая доза 3,0 г (по 1 г с интервалом 7 дней). Иммунотропная терапия во всех случаях предшествовала назначению антибиотиков.

Первое контрольное исследование планировалось провести через 2–4 недели после терапии. Допускалась и более поздняя явка (до 6 недель), но такие результаты учитывались только в случае отсутствия возможности реинфекции. Для оценки отдаленных результатов лечения было запланировано и 2-е контрольное обследование через 12–14 недель после окончания лечения. На это исследование были приглашены только те пациенты, у которых после первого контрольного обследования зафиксировали исчезновение хламидий. При контрольном об-

следовании, так же как и при первичном, больных тестировали на наличие хламидий культуральным методом. Статистическая обработка полученных результатов проводилась на ПК IBM с использованием специальной программы обработки и детерминационного анализа данных «ДА системы 4.0» [25]. Эта система позволяет проводить статистическую обработку и анализ как количественных, так и качественных показателей.

При обработке данных вычисляли среднее значение, стандартное отклонение от среднего значения (при малой выборке с использованием несмещенной оценки), стандартную ошибку средней, доверительный интервал с уровнем значимости 0,05, доверительный коэффициент для определения достоверности разности величин.

Результаты и обсуждения. Мы оценили результаты предыдущего противохламидийного лечения 235 больных с установленной ПХИ. Больных, у которых терапия не привела к элиминации персистирующих форм *S. trachomatis*, а повторные иммунологические тесты выявили различные нарушения иммунного статуса, оказалось 47 человек (28 мужчин, 19 женщин).

Все пациенты получили одинаковый курс дополнительной комбинированной терапии препаратом ВИФЕРОН® и азитромицина в курсовой дозе 3,0 г (по 1,0 г с интервалом 7 дней). Сколь-

Таблица 1. Показатели состояния иммунной системы до и после комбинированного лечения ИФН-α2b и азитромицином (n=47)

Показатель иммунитета	Интервал нормальных значений	До лечения	После лечения	Достоверность		
		среднее ± ст. ошибка	среднее ± ст. ошибка	p ¹	p ²	p ³
Лейкоциты x10 ⁹ /л	4,0–9,0	4,9±0,22	5,6±0,23	p>0,05	p>0,05	p>0,05
Лимфоциты абс.x10 ⁹ /л	1,2–3,0	1,31±0,11	1,42±0,16	p>0,05	p>0,05	p>0,05
CD3 абс.x10 ⁹ /л	0,8–2,2	0,41±0,08	1,14±0,09	p>0,05	p>0,05	p>0,05
CD4 абс.x10 ⁹ /л	0,6–1,6	0,54±0,04	0,72±0,08	p>0,05	p>0,05	p>0,05
CD8 абс.x10 ⁹ /л	0,3–0,8	0,42±0,03	0,39±0,04	p>0,05	p>0,05	p>0,05
ИРИ	1–2,5	1,85±0,15	1,56±0,14	p>0,05	p>0,05	p>0,05
CD72 абс.x10 ⁹ /л	0,1–0,5	0,27±0,09	0,28±0,04	p>0,05	p>0,05	p>0,05
CD21 абс.x10 ⁹ /л	0,1–0,5	0,22±0,06	0,31±0,08	p>0,05	p>0,05*	p>0,05*
CD16 абс.x10 ⁹ /л	0,1–0,5	0,45±0,06	0,31±0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05
HLA DR абс.x10 ⁹ /л	0,1–0,5	0,41±0,09	0,27±0,03	p>0,05*	p>0,05	p>0,05
IgA, мг/%	100–300	307,84±41,18	144,33±31,44	p>0,05*	p>0,05*	p>0,05*
IgG, мг/%	900–1800	1241,36±46,88	1310,49±49,23	p>0,05	p>0,05	p>0,05
IgM, мг/%	80–250	140,64±5,71	154,52±5,06	p>0,05	p>0,05	p>0,05

Примечание. P¹ – достоверность разности между показателями до и после лечения;

P² – достоверность разности между показателями до лечения и параметрами контрольной группы;

P³ – достоверность разности между показателями после лечения и параметрами контрольной группы;

* – достоверность разности между показателями до лечения и параметрами контрольной группы.

ко-нибудь существенных клинических признаков наличия инфекционного процесса ни до, ни после комбинированного лечения у больных не отмечали. Хотя у большинства пациентов с неэффективной этиотропной терапией какие-либо субъективные или объективные признаки присутствовали, мы не стали приводить здесь подробный анализ этих симптомов ввиду их небольшого количества, а сосредоточились только на элиминации возбудителя как основном показателе эффективности лечения и исследовании иммунного статуса при неудаче терапии как возможной причины этого явления.

Результаты первичного и контрольного иммунологического обследования больных с повторным обнаружением ПХИ после лечения представлены в таблице 1. Поскольку при иммунологических исследованиях основными показателями, принимаемыми во внимание, являются абсолютные значения субпопуляций иммунокомпетентных клеток, мы привели только абсолютные значения.

Как следует из таблицы 1, после применения препарата ВИФЕРОН® среди прочих положительных воздействий на иммунный статус достоверно менялись такие важные показатели, как рост количества CD4+ клеток, HLA-DR+ клеток и уровня IgA, которые в процессе лечения нормализовались. Результаты этиотропной терапии (микробиологического обследования) после 1-го контроля приведены в таблице 2. Как следует из данной таблицы, применение комбинации препарата ВИФЕРОН® и новой методики использования азитромицина привело к элиминации хламидий у 45 (96%) из 47 пациентов.

Для оценки отдаленных результатов лечения больным проводилось 2-е контрольное обследование. Проведение 2-го контроля было рекомендовано 45 больным, у которых *S. trachomatis* при 1-м контроле не определялись. Однако пришли на повторное исследование только 39 (87%) пациентов.

Результаты повторного культурального исследования на хламидии представлены в таблице 3. Как видно из данной таблицы, приблизительно через 3 месяца после окончания лечения у всех больных, явившихся на контрольное обследование, сохранялся довольно низкий уровень рецидивов инфекции (2 случая), причем в обоих случаях повторного выявления *S. trachomatis* нельзя было исключить полностью возможность реинфекции (по данным анамнеза). Эффективность

Таблица 2. Результаты 1-го контрольного культурального исследования на хламидии материала от больных (2–4 недели после окончания лечения)

Результат культурального анализа на хламидии	Число больных (n=47)	
	n	Частота (%)
<i>S. trachomatis</i> выявлены (МЦПВ)	2	4±3
<i>S. trachomatis</i> не выявлены	45	96±14
Всего	47 (100%)	

лечения при повторном контрольном исследовании составила 94,8%.

Таким образом, применявшаяся методика комбинированного лечения препаратом ВИФЕРОН® с азитромицином продемонстрировала хороший терапевтический эффект в плане этиотропного излечения пациентов, в том числе с учетом отдаленных результатов лечения.

Закключение. Предлагаемая методика лечения персистирующей хламидийной инфекции состоит в назначении препарата ВИФЕРОН® 500 000 МЕ 2 раза в день (утро/вечер) двумя 5-дневными циклами с интервалом 2 недели с последующим применением антибактериальной терапии азитромицином в курсовой дозе 3,0 г (по 1,0 г в день с интервалом 7 дней). Такой терапевтический подход показал свою высокую эффективность даже в тех ситуациях, когда предшествующая иммунотропная терапия не привела к элиминации возбудителя.

Таким образом, с учетом отдаленных результатов терапии методика комбинированного лечения препаратом ВИФЕРОН® с азитромицином продемонстрировала хороший терапевтический эффект в плане этиотропного излечения пациентов при персистенции хламидий.

Таблица 3. Результаты 2-го контрольного культурального исследования на хламидии материала от больных

Результат культурального анализа на хламидии	Число больных (n=47)
<i>S. trachomatis</i> : обычные форматы	1 (2,6)
<i>S. trachomatis</i> : признаки персистенции	1 (2,6)
<i>S. trachomatis</i> : не выявлены	37 (94,8)
Всего	39 (100%)



ЛИТЕРАТУРА

1. **Schachter J.** // *Biology of Chlamidia trachomatis. Sexually transmitted diseases.* – Ed. Holmes King K. et al. – New York. – 1999. – 394.
2. **Moulder J.W., Levy N.J., Schulman R.P.** // *Persistent infection of mouse fibroblasts (L cells) with Chlamydia psittaci: evidence for a cryptic chlamydial form.* // *Infect. Immun.* – 1980. – 30. – 874–883.
3. **Орлова О.Е., Рогачева И.Ф., Шаткин А.А.** // *Модели персистентной хламидийной инфекции в культурах клеток L-929 и McCoу.*
4. **Хламидийные инфекции.** // Под ред. Шаткина А.А. – М. – 1986. – С. 20–25.
5. **Beatty W.L., Byrne G.I., Morrison R.P.** // *Repeated and persistent infections with chlamydia and the development of chronic inflammation and ulcers.* // *Trends Microbiol.* – 1994. – 94–98.
6. **Брагина Е.Е., Орлова О.Е., Дмитриев Г.А.** // *Некоторые особенности жизненного цикла хламидий. Атипичные формы существования.* // ЗППП. – 1998. – №1. – С. 3–9.
7. **Morton R.C.** // *Chlamydial Infection: an overview. Is it time for a wider/broader hypothesis.* *International Handbook of Chlamydia.* // T. R. Moss ed. London, Ltd. – 2001. – 153–161.
8. **Глазкова Л.К.** // *Совершенствование методов терапии женщин, больных урогенитальным хламидиозом, на основании изучения патогенетической роли нарушений в универсальных системах регуляции: Автореф. дисс. д-ра мед. наук.* – М. – 1992. – С. 46.
9. **Ильин И.И., Ковалев Ю.Н., Лысенко О.В.** // *Размышления о лечении урогенитального хламидиоза.* // *Вестник дерматологии и венерологии.* – 1994. – №1. – 30–33.
10. **Брагина Е.Е., Дмитриев Г.А., Кисина В.И.** // *Структурно-функциональные особенности жизненного цикла хламидий in vivo.* // *Вестник дерматологии и венерологии.* – 1995. – №6. – С. 18–21.
11. **Holland S., Hudson A., Bobo L. et al.** // *Demonstration of chlamydial RNA and DNA during a culture-negative state.* // *Infect. Immunol.* – 1992. – 60. – 2040–2047.
12. **Hudson A., McEntee C., Reacher M. N., Whitten-Hudson J. et al.** // *Inapparent ocular infection by Chlamydia trachomatis in experimental and human trachoma.* // *Curr. Eye Res.* – 1992. – 27. – 279–283.
13. **Schachter J.** // *Pathogenesis of Chlamydia trachomatis. Proc. Workshop Human Chlamydial Infections. Izmir Turkey.* – 1997. – 24.
14. **Johnson F.W.A., Hobson D.** // *The effect of penicillin on genital strains of Chlamydia trachomatis in tissue culture.* // *J. Antimicrob. Chemother.* – 1977. – 3. – 49–56.
15. **Машкиллейсон А.Л., Гомберг М.А., Соловьев А.М.** // *К проблеме урогенитального хламидиоза.* // ЗППП. – 1995. – №5. – С. 8–33.
16. **Машкиллейсон А.Л.** // *Диагностика и лечение урогенитального хламидиоза. Клиническое применение ровамицина в лечении хламидиоза.* – М. – 1996. – С. 16–18.
17. **Скрипкин Ю.К., Кубанова А.А., Аковбян В.А.** // *Проблема диагностики и лечения урогенитального хламидиоза в России.* // *Антибиотики и химиотерапия.* – 1996. – №2. – С. 5–8.
18. **Чеботарев В.В.** // *Урогенитальный хламидиоз: современные проблемы диагностики, патогенеза, лечения.* // *Журнал дерматовенерологии и косметологии.* – 1997. – №2. – С. 5–11.
19. **Борисенко К.К., Алиев М.Б.** // *Современные итоги и некоторые проблемы лечения урогенитального хламидиоза. / Современные направления в диагностике и лечении урогенитального хламидиоза.* – Новосибирск. – 1998. – С. 3–4.
20. **Clarke J.** // *Therapeutic management. International handbook of Chlamydia.* // T. R. Moss. ed. London. – 2001. – 49–63.
21. **Дубенский В.В.** // *Комплексное лечение хламидийных, гонорейно-хламидийных урогенитальных инфекций у мужчин лейкоинтерфероном и фторхинолонами: Автореф. дисс. канд. мед. наук.* – М. – 1993. – С. 16.
22. **Васильев М.М., Кисина В.И., Орлова О.Е.** // *Эффективность клацида при лечении хламидийной и смешанной инфекции.* // *Тез. докл. VII Росс. съезда дерматологов и венерологов.* – Казань. – 1996. – Ч. III. – С. 107.
23. **Gaston J.S.H.** // *Immunological basis of Chlamydia induced reactive arthritis.* // *Sex. Transm. Infect.* – 2000. – 76. – 151–161.
24. **Manchini G., Nach D.K., Heremans J.S.** // *Detection of immunoglobulins in serum.* // *Immunochem.* – 1970. – 7. – 261–264.
25. **Хайтов Р.М., Пинегин Б.В., Истамов И.Х.** // *Экологическая иммунология.* – М. – 1995. – С. 219.
26. **Чесноков С.В.** // *Детерминационный анализ и поиск диагностических критериев в медицине (на примере комплексных ультразвуковых обследований).* // *Ультразвуковая диагностика.* – 1996. – №4. – С. 42–47.

ОТВЕТЫ НА КРОССВОРД, СТР. 46.

По горизонтали

2. Уретра. 3. Лейкоцит. 6. Какао. 9. Спермограмма. 10. Логорея. 11. Андролог. 12. Жир. 15. Кинг. 17. Свеча. 19. Мембрана. 20. Цитокин. 22. Мас-саж. 23. Доза. 25. Оникс. 26. Настой. 27. Зонд.

По вертикали

1. Дерма. 2. Клетка. 4. Беременность. 5. Насморк. 7. Токоферол. 8. Театр. 10. Либи́до. 13. Гейгер. 14. Ребенок. 16. Антибиотик. 18. Ячейка. 19. Лимфа. 21. Герпес. 22. Макролид. 23. Рост. 24. Железа. 25. Анамнез. 27. Аксон.

Перспективы использования интерферона в лечении бесплодия у мужчин

С.В. РИЩУК, д. м. н., профессор
Е.И. КАХИАНИ, д. м. н., профессор
В.Е. МИРСКИЙ, д. м. н., профессор
М.С. ГОГУА, кандидат медицинских наук
Д.С. РОССОЛЬКО, кандидат медицинских наук
Л.Ю. НИЛОВА, кандидат медицинских наук
Т.А. ДУДНИЧЕНКО, кандидат медицинских наук
ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова МЗ РФ, Санкт-Петербург

В статье дана характеристика вирусов простого герпеса 1-го и 2-го типов (ВПГ-1 и ВПГ-2) и основных клинических форм инфекции у мужчин. Представлен патогенез формирования репродуктивных нарушений у мужчин с участием ВПГ. Рассмотрены механизмы противовирусного иммунитета и значимость системы интерферона в формировании иммунных реакций. Предложен комплексный подход с применением химиопрепаратов, индукторов интерферона и препаратов заместительной интерферонотерапии для лечения мужчин с рецидивирующей вирусной герпетической инфекцией и бесплодием.

Ключевые слова: вирусы простого герпеса, бесплодие у мужчин, противовирусный иммунитет, комплексная терапия.

С.В. Рищук, Е.И. Кахиани, В.Е. Мирский, М.С. Гогуга, Д.С. Россолько, Л.Ю. Нилова, Т.А. Дудниченко /// Перспективы использования интерферона в лечении бесплодия у мужчин // Лечащий врач. – 2018. – № 4 (гиперссылка <https://www.lvrach.ru/2018/04/15436947/>) <https://www.lvrach.ru/>

В ходе неуклонной естественной убыли населения, длившейся более 20 лет, Россия потеряла более 5 млн человек [1]. Одна из ключевых причин – низкий уровень рождаемости, во многом обусловленный ухудшением репродуктивного потенциала молодых пар, вступающих в семейную жизнь.

По данным Отдела народонаселения ООН, к 2030 году число жителей нашей страны составит всего 136,4 млн человек [2]. Демографический кризис, переживаемый Россией, отражается на социальных условиях россиян, экономическом и военном потенциале страны, а также на роли РФ на международной арене [3, 4].

Большое значение в снижении уровня рождаемости принадлежит учащению бесплодия семейных пар. За последние 5 лет количество бесплодных

браков в России увеличилось на 43%, в некоторых регионах превысило критический уровень и составило от 8% до 19,6%. Считается, что при увеличении их количества до 15% от общего числа семейных пар неблагоприятную демографическую ситуацию уже можно рассматривать как серьезную проблему для здравоохранения, общества и государства [3, 4].

При этом имеют место нарушения в репродуктивной системе у одного или одновременно у обоих супругов: женский фактор доказан у 40% случаев, мужской – в 45%, сочетанный – в 15% [5, 6]. В сообщениях последних лет «вклад» мужского фактора в бесплодие пары (отдельно или в сочетании с женским фактором) неуклонно растет и уже достиг 60% [7]. Рассчитывая число бесплодных пар на количество жителей в России традиционным способом, уровень бесплодия в 15% уже дает нам более 2,5 млн бесплодных семейных пар репродуктивного



возраста, или более 5 млн человек, что составляет порядка 3,5% от общего населения России [8].

ВОЗ выделяет 22 фактора риска, ассоциированных с бесплодием у мужчин, среди которых инфекционные заболевания органов полового тракта занимают одно из первых мест [5]. В середине прошлого века после открытия и введения в медицинскую практику пенициллина казалось, что инфекции, передающиеся половым путем (ИППП), будут скоро ликвидированы. Однако на первый план вышли другие, «новые» патогены, устойчивые к антибиотикам, в том числе вирусы, и заболеваемость ИППП не только не снизилась, но напротив – возросла [9].

Основное внимание в качестве потенциальных патогенов в течение последних 20 лет уделяется двум представителям семейства *Herpesviridae* – вирусам простого герпеса 1-го и 2-го типов (ВПГ-1 и ВПГ-2), широко распространенным в популяции и передающимся половым путем. Согласно оценкам ВОЗ, в странах Восточной Европы и Центральной Азии в 2003 году было зарегистрировано 29 млн случаев инфекции, вызванной ВПГ-2, у мужчин и 12,3 млн – у женщин [10]. На высокую эпидемическую распространенность среди населения земного шара указывает то, что уровень лиц, инфицированных ВПГ, приближается к 95%. О широкой распространенности и неконтролируемом характере герпес-вирусной инфекции приводятся данные в отчетах экспертов ВОЗ: инфицировано ВПГ-1 – до 90% населения; наблюдаются клинические симптомы заболевания – только у 20%. Более 70% пациентов заражаются от больных с латентным (без клинических проявлений) течением герпетической инфекции. Среди мужчин, госпитализированных в венерологические клиники, герпес-вирусная инфекция имеет место в 11–15% случаев. Среди больных, которые обращаются в венерологические заведения Скандинавских стран, генитальным герпесом страдают 8%. В США ежегодно диагностируют 724 тыс. свежих случаев генитального герпеса. По данным серологических исследований, признаки инфицирования ВПГ обнаружены почти у 30 млн жителей США. ВОЗ провозгласила герпес-вирусные инфекции как фактор, определяющий инфекционную и соматическую заболеваемость XXI века [11].

ВПГ-1 и ВПГ-2 относятся к подсемейству альфа-герпес-вирусов (*Alphaherpesvirinae*) рода *Simplexvirus*, для представителей которого характерен короткий цикл репродукции с выраженным цитопатическим эффектом. Данная группа вирусов поражает кожу, ЛОР-органы, иногда приводит к развитию энцефалитов. Вирус, персистируя в организме человека,



New Africa/Shutterstock/FOTODOM

поддерживает латентную инфекцию, а при abortивных формах способствует канцерогенезу [11].

Среди всех известных вирусов наиболее распространенным является ВПГ-1 (оралабиальный герпес), который чаще всего вызывает поражения кожи лица и слизистых оболочек полости рта, красной каймы губ. Кроме того, он может вызывать офтальмогерпес, генитальный герпес, герпетический энцефалит и пневмониты. Оралабиальный герпес среди населения земного шара широко распространен. Серологические исследования показывают, что примерно 70–90% взрослых являются серологически положительными относительно возбудителя ВПГ-1.

ВПГ-2 (генитальный герпес) близок к ВПГ-1 по морфологическим, антигенным, физико-химическим свойствам – они имеют высокую гомологию по нуклеотидным последовательностям генома (приблизительно 80%), а также по аминокислотным последовательностям кодируемых ими белков.

ВПГ-2 поражает кожу и слизистые нижней части тела (половые органы, ягодицы) и вызывает инфекционные поражения у новорожденных. В последние годы установлена этиологическая и патогенетическая роль этого вируса в возникновении рака шейки матки и онкотрансформации в половых органах мужчин (совместно с вирусом папилломы человека – HPV). ВПГ как ДНК-содержащий вирус может интегрировать генетический аппарат клеток хозяина и вызывать их злокачественную трансформацию [12, 13]. Поражение половой системы вызывается ВПГ-2 (около 80% случаев) и ВПГ-1 (20% случаев). Трансмиссия ВПГ-1 и ВПГ-2 происходит обычно при оральных и орогенитальных контактах. Для каждого из путей передачи вероятность зара-

жения остается неизвестной, однако считают, что риск его существенно возрастает при наличии клинических проявлений инфекции.

Серологические исследования показывают, что 75–90% ВПГ-2-инфицированных лиц не знают о наличии у них генитального герпеса. Считается, что генитальный герпес является фактором риска как трансмиссии, так и инфицирования вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ). Высокая частота одновременной инфицированности ВИЧ и ВПГ-2 предопределена, с одной стороны, одинаковым путем передачи этих возбудителей, а с другой – фактором воспаления и повреждения тканей при герпес-вирусной инфекции, что приводит к повышению контактируемости к ВИЧ. Кроме того, ВИЧ-инфицированность усиливает бессимптомную экскрецию ВПГ-2 и клинические проявления герпетической инфекции, вследствие чего риск трансмиссии генитального герпеса также возрастает [9].

Вирус простого герпеса имеет диаметр 150–200 нм и относится к ДНК-содержащим вирусам группы *Herpesviridae*. Архитектоника ВПГ характеризуется наличием «сердцевины», содержащей вирусную ДНК, окруженную капсидом в форме икосаэдра. Последний состоит из 162 капсомеров, каждый из которых образован полипептидом, который является носителем антигенности группы и вида. Капсид снаружи окружен оболочкой, образованной из вирусных белков, и двухслойным липидным покровом. Гликопротеиды, которые имеются на поверхности липидного слоя, играют важную роль в связывании вируса с мембранными рецепторами и способствуют проникновению его вовнутрь клетки. Одиннадцать известных гликопротеидов в значительной мере предопределяют гуморальный иммунный ответ макроорганизма. При первичной инфекции липидная оболочка прикрепляется к наружной мембране эпителиальных клеток слизистой оболочки или эпидермиса, а капсид транспортируется через нуклеарные поры, где геном вируса высвобождается и встраивается в ядро клетки больного. Именно здесь начинается репликация вируса, при которой образуется 70 белков на протяжении раннего периода инфекции. Эти белки являются продуктами последовательной экспрессии трех групп вирусных генов:

- **сверххранние** – контролируют синтез белков, которые необходимы для транскрипции и регуляции других вирусных генов;
- **ранние** – контролируют синтез регуляторных белков и ферментов, необходимых для репликации вирусной ДНК (тимидинкиназы);

Вирус простого герпеса является одним из факторов формирования мужского бесплодия

- **поздние** – отвечают за синтез структурных белков вируса.

Цикл репродукции вируса является сложным процессом продолжительностью около 10 часов. В зараженных клетках вирусные белки определяются уже через 2 часа и накапливаются в максимальном количестве приблизительно через 8 часов. Вирусная ДНК определяется на час позже, чем вирусные белки. Свободные зрелые вирионы появляются через 10 часов, достигая максимальной концентрации через 15 часов. После прикрепления к наружной стенке клеток хозяина ВПГ постепенно проникает в цитоплазму клетки. В цитоплазме происходит дезинтеграция вируса, высвобождение нуклеиновой кислоты от белковых оболочек. Одновременно с этим угнетается макромолекулярный синтез структур пораженной клетки, что приводит к разрушению ее ДНК. В это время начинают образовываться новые вирусные белки и нуклеиновые кислоты, которые позднее организуются в единые структуры – нуклеокапсиды, или вироноплеоны.

Следующим этапом репродукции возбудителя является синтез непосредственно ДНК вируса. ДНК вируса реплицируется полуконсервативно, а для инициации ее синтеза необходимо образование ранних белков. Внутрядерный цикл развития вируса завершается дифференцировкой, что выражается в покрытии нуклеокапсида липидной оболочкой, которая в дальнейшем выполняет также и защитную функцию вируса. В результате пораженная клетка становится гигантской многоядерной, теряя при этом свою жизнеспособность. Выход вируса из клетки происходит между 15 и 18 часами от начала репродукции. Это приводит к дистрофии верхних слоев эпидермиса (шиповатого и зернистого) в пораженном вирусом участке кожного покрова и слизистых, вследствие чего образуются пузырьки разных размеров. Типичным для поражения ВПГ также является наличие в клетках внутри-



ядерных включений – эозинофильных телец или телец Липшютца.

Синтез вирусной ДНК происходит при участии энзимов (тимидинкиназы и ДНК-полимеразы вирусного происхождения), которые являются мишенями для антивирусной химиотерапии, в частности ациклогуанозина [14, 15].

Важным звеном патогенеза герпетической инфекции является инфицирование сенсорных ганглиев вегетативной нервной системы с пожизненной персистенцией ВПГ в организме. Уже на ранних этапах герпетической инфекции вирусные частицы внедряются вначале в нервные окончания кожи и слизистой оболочки, продвигаются центростремительно по аксоплазме, достигают периферических, затем сегментарных и регионарных чувствительных ганглиев центральной нервной системы, где ВПГ пожизненно сохраняется в латентном состоянии в нервных клетках. Распространение ВПГ в центробежном направлении во время рецидива определяет анатомическое постоянство очагов поражения при рецидивах герпеса. При герпесе гениталий это паравертебральные ганглии пояснично-крестцового отдела позвоночника симпатической нервной системы, служащие резервуаром вируса. Процесс распространения ВПГ по нервной системе приводит к нарушению передачи нервных импульсов, блокируя движение митохондрий в нейронах [16, 17]. Активность оргanelл определяется, в частности, концентрацией кальция во внутриклеточном матриксе, которая достигает максимума в момент получения сигнала от другого нейрона. Митохондриальный белок Miro позволяет митохондриям зафиксировать этот момент и переместиться на участок синапса, где наблюдается выброс кальция при попадании вируса герпеса внутрь нервной клетки. Там Miro инактивирует митохондрии, тем самым блокируя передачу нервных импульсов. Передвижение митохондрий осуществляется вдоль микротрубочек, пронизывающих матрикс клетки, при помощи моторных белков динеина и кинезина-1. Поскольку при повышенной концентрации кальция митохондрии лишены способности двигаться, кинезин-1 оказывается свободным. В результате вирус герпеса использует его для собственного перемещения внутри нервной клетки, что позволяет ему распространяться по нервным путям [16, 17]. Зараженные вирусом простого герпеса нейроны не погибают. Вирусный геном сохраняется в них в подавленном (латентном) состоянии, совместимом с нормальной жизнедеятельностью клеток. В латентном состоянии происходит транскрипция лишь ограниченного числа вирусных генов.

Под влиянием «пускового фактора» на фоне нарушений биохимического и иммунологического равновесия вирус активируется, перемещается из ганглия по аксону периферического нерва в эпителиальные клетки и репродуцируется в зоне иннервации инфицированным ганглием. Динамическая теория предполагает, что вирус находится в состоянии не абсолютной латенции, а воспроизводится каждые несколько дней небольшими сериями. Вышедшие из нейронов вирусы проникают в эпителиальные клетки и начинают в них размножаться, в результате чего образуются микрофокусы инфекции, которые либо блокируются, либо нет – в зависимости от состояния иммунитета, и носитель переживает инapparантные, abortивные или клинические рецидивы. Этот процесс называется реактивацией [13, 18].

В отношении процессов перехода ВПГ в латентное состояние и его реактивации ведутся исследования, так как это важное звено патогенеза остается до конца не изученным и представляет интерес в отношении разработки новых методов борьбы с герпетической инфекцией.

Как правило, поражения, вызванные ВПГ-1, локализуются в области головы, заражение происходит обычно в детстве при тесном контакте с инфицированным человеком. Напротив, высыпания, вызванные ВПГ-2, обычно локализуются в нижней части тела, заражение происходит в более поздние сроки в результате полового контакта. Проявления и особенности течения инфекций, вызванных ВПГ-1 и ВПГ-2, сходны. ВПГ-2 почти всегда ассоциирован с поражением половых органов, а ВПГ-1 – как с орофарингеальными, так и генитальными высыпаниями.

Заражение ВПГ-1 обычно сопровождается высыпаниями в орофарингеальной области, вокруг рта, на губах и подбородке. Изредка встречается поражение глаз. Половая передача ВПГ чаще всего приводит к поражению слизистой оболочки и кожи полового члена и половых губ, а также кожи перигенитальной зоны. Попадание содержащего вирус отделяемого половых органов может привести к инфицированию других областей, например глаз, ротоглотки и слизистой оболочки прямой кишки [19].

Первичная герпетическая инфекция, то есть первый контакт ВПГ-серонегативного человека с ВПГ-1 или ВПГ-2, как правило, протекает наиболее тяжело. В детском возрасте после инфицирования ВПГ обычно развиваются стоматит и фарингит. Проявления первичной инфекции разрешаются

самопроизвольно, однако могут возникать рецидивы заболевания в результате реактивации вируса, находящегося в организме мужчин в латентном состоянии в шейных ганглиях. У мужчин, которые в детстве не инфицировались ВПГ-1, в более позднем возрасте могут возникнуть тяжелые высыпания на половых органах, обусловленные инфицированием ВПГ-2 половым путем. Как и при заражении ВПГ-1, проявления первичной инфекции ВПГ-2 разрешаются самопроизвольно, но возможно возникновение рецидивов в результате реактивации латентной инфекции, локализующейся в крестцовых ганглиях.

Если мужчина, в организме которого имеются антитела к ВПГ-1, инфицируется ВПГ-2, поражение половых органов протекает менее тяжело, но также сопровождается рецидивированием. В большинстве случаев (80–90%) заболевание протекает в субклинической форме, но обострение может возникнуть в любой момент [20]. Инкубационный период при инфицировании как ВПГ-1, так и ВПГ-2 длится в среднем от 2 до 10 дней (может продолжаться до 4 недель). Поэтому первичная инфекция может указывать как на совсем недавнее, так и на отсроченное во времени инфицирование [21].

Рецидивирующая (вторичная) герпетическая инфекция связана с реактивацией вируса. Рецидивы заболевания могут возникать с различной частотой: от одного раза в год до нескольких раз в месяц. Локализации поражений при первичной и рецидивирующей инфекции обычно совпадают.

Рецидивы как экстрагенитального, так и генитального герпеса чередуются с периодами латенции, во время которых вирус сохраняется в ганглиях, но не размножается. При классическом течении заболевания каждый эпизод (рецидив) герпеса характеризуется появлением отечного красного пятна, на фоне которого возникают папулы и везикулы. Пузырьки содержат прозрачную жидкость, в которой находятся тысячи заразных вирусных частиц. Везикулы вскрываются, образуя мелкие эрозии, впоследствии покрывающиеся корками и самопроизвольно эпителизирующиеся, не оставляя после себя рубца. Рецидивы обычно продолжаются менее 10 дней, но в случае присоединения вторичной бактериальной инфекции или на фоне иммуносупрессии могут затягиваться. К сожалению, дифференциальная диагностика инфекции, вызванной ВПГ-1 и ВПГ-2, основанная на различной локализации высыпаний, не является абсолютной, поскольку герпес половых органов часто бывает обусловлен ВПГ-1, являясь результатом орогенитальных половых контактов, и наоборот [22].

Клиническая картина и репродуктивные нарушения у мужчин, вызванные ВПГ-1 и ВПГ-2, зависят от поражения вирусами уретры и внутренних половых органов (яичек с придатками, семявыносящих протоков, семенных пузырьков, предстательной железы) путем формирования воспалительных очагов, а также сенсорных ганглиев вегетативной нервной системы, ответственной за эрекцию и эякуляторную функцию. При этом основными причинами бесплодия у мужчин при инфекционной патологии являются:

- 1) количественные и качественные нарушения эякулята (тестикулярные и посттестикулярные нарушения);
- 2) невозможность осуществления полового акта (эректильная и/или эякуляторная дисфункция) [23, 24].

К количественным и качественным изменениям эякулята приводят тестикулярные и посттестикулярные нарушения. Тестикулярные нарушения формируются за счет орхита и включают:

- 1) повреждение клеток герминативного эпителия и интерстиция:
 - а) вовлечение в воспалительный процесс герминативного эпителия приводит к нарушению сперматогенеза за счет нарушения аутокринных механизмов и рецепции к фолликулостимулирующему гормону (снижается количество и качество сперматозоидов);
 - б) вовлечение в воспалительный процесс интерстициальных клеток Лейдига нарушает рецепцию к лютеинизирующему гормону и снижает выработку тестостерона – формирование гипергонадотропного гипогонадизма (снижается количество и качество сперматозоидов);
- 2) повреждение сперматозоидов со снижением их качества (терато- и астенозооспермия):
 - а) факторами патогенности вирусов;
 - б) за счет возникновения аутоиммунных реакций при непосредственном участии вирусов [9, 25–27].

В качестве подтверждения влияния ВПГ на сперматогенез и качество сперматозоидов проведены цитологическое и молекулярно-цитогенетическое исследования клеток образцов спермы пациентов, у которых с помощью вирусологического и иммуноцитохимического методов выявлено инфицирование сперматозоидов вирусом простого герпеса. Сравнительный количественный анализ незрелых половых клеток эякулята пациентов с герпетическим инфицированием сперматозоидов и мужчин-доноров показал достоверное и значительное



(в три раза) увеличение количества сперматозоидов I у инфицированных пациентов на предпахитенных стадиях профазы I мейоза: прелептотены, лептотены и зиготены. В то же время у пациентов с вирус-инфицированными сперматозоидами выявлено статистически значимое уменьшение количества сперматозоидов I на стадиях пахитены и диплотены, сперматозоидов II и сперматид, а также двукратное увеличение количества неидентифицируемых незрелых половых клеток. Полученные результаты свидетельствуют о том, что у пациентов с герпетическим инфицированием сперматозоидов происходит частичный блок сперматогенеза на начальных этапах профазы I мейоза. Данные настоящей работы открывают возможность дальнейшего изучения клеточных механизмов нарушения сперматогенеза при вирусном инфицировании человека [25, 26].

Установлено, что у мужчин с первичным бесплодием в браке (даже без каких-либо клинических проявлений инфекции в урогенитальном тракте), по сравнению с практически здоровыми мужчинами, ВПГ достоверно чаще встречается как в цельном эякуляте, так и во фракции активно-подвижных сперматозоидов, причем чаще в зимние месяцы года. Показано, что обнаружение ВПГ в эякуляте прямо коррелирует со снижением количества активно-подвижных сперматозоидов и уменьшением доли морфологически нормальных форм половых клеток [9, 26, 28]. Также доказана связь инфицирования ВПГ эякулята со снижением суммарной подвижности и концентрации мужских гамет [29, 30].

При изучении влияния герпес-вирусов на состав популяции незрелых половых клеток (НПК) в эякуляте, а также на экспериментальных моделях было получено снижение количества сперматид у пациентов с вирусной герпетической инфекцией (ВГИ), что предполагает их гибель или замедление развития на этапе спермиогенеза при воздействии вируса – происходит гибель клеток-предшественников сперматозоидов – сперматогониев, сперматозоидов, сперматид. При этом наиболее чувствительными оказываются клетки, находящиеся в мейозе – сперматозоциты и образующиеся в результате мейотического деления ранних стадий спермиогенеза – ранние сперматиды.

Нельзя также исключить влияния ВПГ на предшествующие стадии развития половых клеток – у пациентов с высокой вирусной нагрузкой по ВПГ показано снижение числа сперматозоидов I на стадии диплотены [9]. Значительное

увеличение количества неидентифицируемых клеток в эякуляте бесплодных мужчин с ВГИ отражает дегенеративные процессы в популяции половых клеток. Полученные результаты согласуются с данными К.Н. Wu с соавт. [31], которые обнаружили в эякуляте, инфицированном ВПГ, и цитомегаловирус (ЦМВ), дегенерации – пикнотичными ядрами, вакуолизацией хроматина, нарушениями целостности ядерной оболочки, наличием телец апоптоза.

Полученные данные позволяют заключить, что ВПГ является одним из факторов формирования мужского бесплодия и может негативно влиять на результаты вспомогательных репродуктивных технологий, что подтверждается:

- 1) **нарушением ранних стадий эмбрионального развития** при экстракорпоральном оплодотворении инфицированными ВПГ сперматозоидами;
- 2) **связью невынашивания беременности с герпесвирусной инфекцией** эякулята партнера;
- 3) **корреляцией обнаружения ДНК ВПГ в сперматозоидах со снижением уровня формирования бластоцист** и с низкими показателями имплантации эмбрионов [27, 32].

Установленное снижение эффективности лечения бесплодия методом экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) может быть связано с механизмом передачи ВПГ эмбрионам в результате оплодотворения ооцитов инфицированными сперматозоидами.

Таким образом, в совокупности данные о высокой частоте выявления ВПГ в эякуляте мужчин с бесплодием, ухудшении показателей качества спермы, изменении состава популяции НПК у ВПГ-инфицированных лиц, а также о гаметотоксическом воздействии вируса в экспериментальных модельных системах указывают на то, что ВПГ играет определенную патогенетическую роль в формировании мужского бесплодия. Этиологическая расшифровка диагноза открывает перспективы использования специфической противовирусной терапии в лечении данных пациентов.

Посттестикулярные нарушения формируются за счет воспалительного процесса в других органах репродуктивной системы вирусной этиологии: в придатках яичка, семявыносящих протоках, семенных пузырьках и предстательной железе [9, 33, 34]. При этом:



1) **повреждаются семявыносящие протоки** за счет рубцового процесса и формируется их непроходимость; при этом могут ухудшаться количественные показатели сперматозоидов;

2) **повреждаются непосредственно сперматозоиды** факторами патогенности микроорганизмов и за счет аутоиммунных реакций;

3) **ухудшаются характеристики семенной плазмы** за счет снижения качества экскретов семенных пузырьков и предстательной железы.

Во втором и третьем случаях происходит снижение качества сперматозоидов в виде астено- и/или тератозооспермии.

В формировании воспалительных очагов, кроме ВПГ-1 и ВПГ-2, нередко принимают участие другие патогены – представители экзогенной и эндогенной инфекции. Из экзогенных патогенов – это *Chlamydia trachomatis*, *Trichomonas vaginalis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Mycoplasma genitalium*. Но наиболее многочисленной является эндогенная бактериальная условно-патогенная микрофлора. В данном случае дисбиоз как начальный этап инфекционного процесса у мужчин можно представить как уменьшение количества *Micrococcus spp.*, *Corynebacterium spp.*, коагулазонегативных стафилококков и увеличение других условно-патогенных бактерий [35].

Поэтому нередко возникает и характер воспалительных очагов в мочеполовой системе у мужчин будут зависеть от разновидности экзопатогена, который (наряду с другими триггерными факторами) активирует вирусную инфекцию и запускает дисбиотический процесс (вариант экзоэндогенной микст-инфекции) [24]. **Особенно важным для понимания патогенеза и установления лечебной тактики является рассмотрение противовирусной иммунной защиты при ВПГ-инфекции у мужчин, а также значимость системы интерферона (ИФН) в формировании иммунных реакций.**

При рассмотрении механизмов противовирусного иммунитета (в том числе при ВПГ-инфекции) можно выделить несколько ключевых моментов [36]:

1. Механизмы врожденного иммунитета с участием ИФН, NK-клеток (Natural Killer – естественный или натуральный киллер) и макрофагов способны сдерживать развитие инфекции и препятствовать ее распространению:
 - а) интерфероны проявляют свою активность посредством разных механизмов;

- б) NK-клетки – это цитотоксические клетки для вирус-инфицированных клеток;
- в) макрофаги действуют на трех уровнях, чтобы деградировать вирус и пораженные вирусом клетки;
- г) дендритные клетки (ДК) продуцируют ИФН-α с дальнейшим его участием в иммунном ответе.

2. Вирусная инфекция влияет на развитие адаптивного иммунитета:

- а) антитела и комплемент могут ограничить распространение вируса и предупредить реинфекцию;
- б) Т-клетки опосредуют клеточный иммунитет разными путями: CD8+ цитотоксические Т-лимфоциты поражают инфицированные клетки; CD4+ Т-клетки (Th1 и Th2) выступают при иммунном ответе как клетки-эффекторы: под влиянием ИФН-γ NK-клеток и ИЛ-12 макрофагов Th1 способны продуцировать ИЛ-2, ИЛ-3, ИФН-γ, ФНО-α, ФНО-β; под влиянием ИЛ-4 базофилов и других иммунных клеток Th2 способны продуцировать ИЛ-3, ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-6, ИЛ-9, ИЛ-10, ИЛ-12, ИЛ-13.

Иммунный ответ Th1-типа направлен на внутриклеточные патогены; при этом активируется клеточный иммунитет, стимулируются макрофаги и запускается пролиферация цитотоксических Т-лимфоцитов (ЦТЛ). Иммунный ответ Th2-типа направлен на внеклеточные патогены; при этом активируется гуморальный иммунитет, стимулируются В-лимфоциты, их пролиферация, переключение классов иммуноглобулинов и созревание в плазматические клетки.

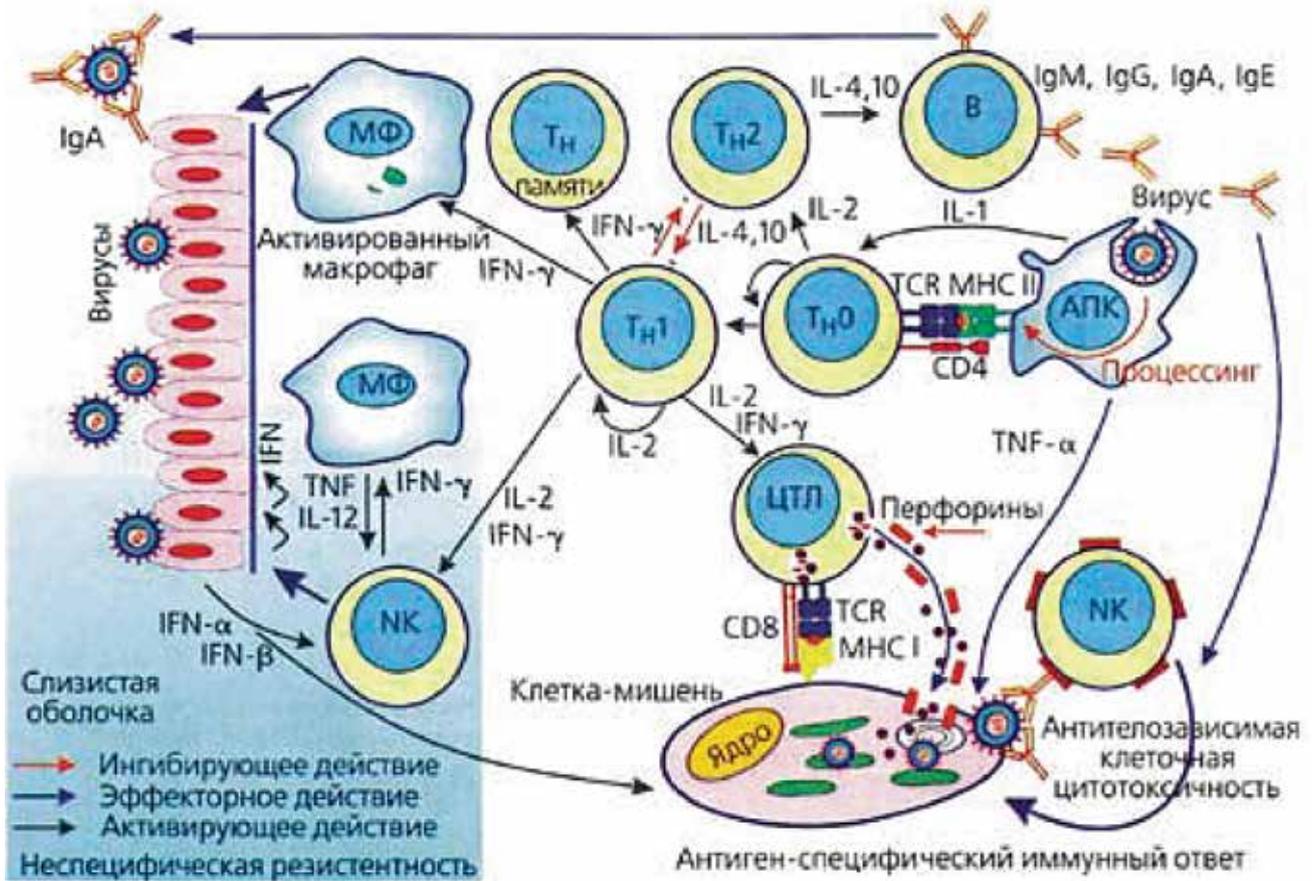
3. Вирусы (в том числе ВПГ) обладают рядом стратегий для противостояния иммунному ответу: наиболее эффективные механизмы – латенция вируса и антигенная вариабельность. Многие вирусы «уклоняются» от иммунного ответа путем продукции аналогов цитокинов и цитокиновых рецепторов. Многие ДНК-содержащие вирусы используют стратегию контроля за экспрессией молекул главного комплекса гистосовместимости (МНС – Major Histocompatibility Complex).

4. Ответ на вирусные антигены может вызвать повреждение ткани в связи с образованием иммунных комплексов, развитием иммуносупрессии, иммунодефицита или аутоиммунных нарушений. В упрощенной форме противовирусный иммунитет (в т. ч. при ВПГ) можно представить следующим образом (рис. 1) [36, 37].

Основой противовирусного иммунитета является клеточный иммунитет. Антигенпрезентирующие клетки (АПК), поглотившие вирусы, активируют CD4+ Th1-хелперы. Клетки-мишени, инфициро-



Рис. 1. Противовирусный иммунитет [37]



Примечание. IFN (ИФН) – интерферон; TNF (ФНО) – фактор некроза опухоли (Tumor Necrosis Factor); МФ – макрофаг; МНСI, МНСII (Major Histocompatibility Complex I, II) – главный комплекс гистосовместимости 1-го, 2-го типов; ЦТЛ – цитотоксический Т-лимфоцит; TCR (T-Cell Receptor) – антигенраспознающий рецептор Т-лимфоцитов; АПК – антигенпрезентирующая клетка.

ваные вирусом, уничтожаются цитотоксическими лимфоцитами, а также NK-клетками и фагоцитами, взаимодействующими с Fc-фрагментами антител, прикрепленных к вирусспецифическим белкам инфицированной клетки. Слизистые оболочки защищены от вирусов секреторными IgA- и IgM-антителами, которые, окружая вирионы, препятствуют их адсорбции на эпителиоцитах. Противовирусные антитела, как и факторы врожденного иммунитета – сывороточные противовирусные ингибиторы, способны нейтрализовать только внеклеточно расположенные вирусы. Такие вирусы, окруженные и заблокированные белками организма, поглощаются фагоцитами или выводятся с мочой, потом и др. (так называемый выделительный иммунитет).

Интерфероны усиливают противовирусную резистентность, индуцируя в клетках синтез ферментов, подавляющих образование нуклеиновых кислот и белков вирусов. Кроме того,

интерфероны оказывают иммуномодулирующее действие, усиливают в клетках экспрессию антигенов МНС.

Особенно важными в противоиной инфекции защите являются ранние стадии инфекции – это часто «соревнование на скорость» между вирусом и системой защиты макроорганизма [36, 38]. Первая линия защиты против вирусной инвазии – это целостность кожного покрова. Как только барьер преодолен, факторы врожденного иммунитета, такие как интерферон, NK-клетки и макрофаги, становятся активированными.

Семейство интерферонов представлено тремя типами – I, II и III.

• **I тип** включает: ИФН-α (лейкоцитарный), ИФН-β (фибробластный), ИФН-ω, ИФН-τ и ИФН-ε (трофобластный), ИФН-δ, ИФН-κ.

• **II тип**, или ИФН- γ , кодируется 1 геном на хромосоме 12 и продуцируется только после антигенной или митогенной стимуляции Т- и НК-клеток.

• **III тип** включает интерфероподобные цитокины ИФН- λ 1 (ИЛ-29), ИФН- λ 2 (ИЛ-28А) и ИФН- λ 3 (ИЛ-28В).

Главная роль в защите организма от инфекции принадлежит ИФН- α (включает 13 членов) и ИФН- β (представлен одним членом). ИФН- α (синтезируется эпителиальными клетками и клетками лейкоцитарного ряда) и ИФН- β (синтезируется фибробластами) активируются на ранних этапах инфекции и поэтому относятся к первой линии защиты организма.

Среди известных в настоящее время вариантов ИФН- α (А1-А8, А10, А13, А14, А16, А17, А21 и А22) наиболее выраженная противовирусная активность продемонстрирована у ИФН-А2, преимущественно продуцируемого макрофагами. Стимуляция синтеза ИФН I типа происходит под действием вирусной ДНК, при этом различные штаммы ВПГ обладают индивидуальной интерферогенной активностью. Некоторые цитокины, например ИЛ-1, ИЛ-2, ФНО, и ростовые факторы оказывают дополнительный стимулирующий эффект на синтез ИФН I типа, а последние, в свою очередь, регулируют продукцию цитокинов. Так, при низком уровне ИФН I типа активируется транскрипция ИЛ-12 p35 и усиливается продукция ИФН- γ CD4+ и CD8+ Т-клетками; при высокой концентрации, напротив, ингибируется синтез цепи ИЛ-12 p35 дендритными клетками и моноцитами, ИФН- γ – НК-клетками. Весьма важен баланс между ИФН- α /ИФН- β и провоспалительными цитокинами (ИЛ-1 β , ИЛ-6, ФНО- α), так как выраженная локальная воспалительная реакция способствует диссеминации вирусной инфекции [18, 39].

Таким образом, основные функции интерферонов типа I (ИФН- α / β) следующие (полный перечень представлен на рис. 2):

1) мобилизация антимикробной защиты и подавление репликации вирусов как в инфицированной, так и в окружающих клетках с целью ограничения распространения инфекции;

2) балансировка иммуномодулирующего действия на клетки врожденного иммунитета. Они активируют цитотоксические НК-клетки и АПК. В последних происходит повышение антигенпрезентирующих свойств, а также стимуляция секреции некоторых провоспалительных цитокинов (ИЛ-6,

ИЛ-12 и ИЛ-15) и хемокинов. Но в то же время ИФН типа I подавляют воспаление за счет секреции АПК противовоспалительных цитокинов ИЛ-10, трансформирующего фактора роста β (ТФР- β) и ИЛ-1RA;

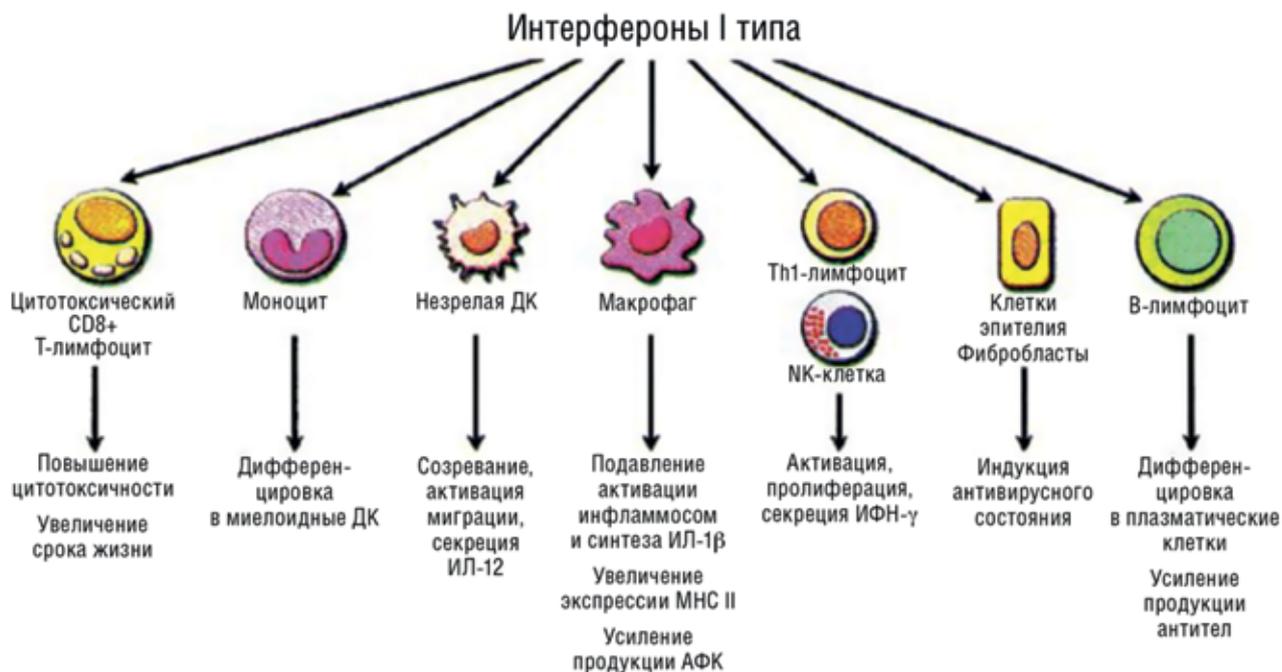
3) активация клеток приобретенного иммунитета (Т- и В-лимфоциты) [38, 39].

По влиянию ИФН- α / β на ДК и В-лимфоциты известно, что они стимулируют превращение незрелых ДК в зрелые. Это приводит к усилению ими синтеза цитокинов, хемокинов, экспрессии молекул МНС, особенно I класса, костимуляторных молекул, экспрессии и секреции главных факторов выживания и активации В2-клеток – фактора, активирующего В-клетки, из семейства ФНО (B-cell Activating Factor belonging to the TNF Family – BAFF) и лиганд, индуцирующий пролиферацию (A Proliferation-Inducing Ligand – APRIL). Эти лиганды, взаимодействуя с рецепторами В-клеток BAFFR и трансмембранного активатора, модулятора кальция и активатора лиганда циклофилина (Transmembrane Activator and Calcium-modulator and cytophilin ligand Interactor – TACI) соответственно, при участии цитокинов ИЛ-10, ТФР- β (ТФР- β – β Transforming Growth Factor) и ИЛ-15, синтезируемых активированными ДК, вызывают в наивных В-клетках переключение иммуноглобулиновых генов С μ -С γ и С μ -С α и их созревание в IgG- и IgA-плазмобласты. ИФН- α / β являются необходимыми цитокинами для созревания и пролиферации В1-клеток – главных продуцентов естественных аутоантител в организме. По влиянию ИФН- α / β на Т-клетки известно, что они стимулируют дифференцировку ИФН- γ -продуцирующих Th1-лимфоцитов хелперов в кооперации с такими цитокинами, как ИЛ-18 и ИЛ-21. Вместе с тем ИФН- α / β оказывают мощное антипролиферативное и проапоптотическое действие, усиливая экспрессию проапоптотических молекул. Интерфероны I типа способны подавлять дифференцировку Th2-лимфоцитов хелперов, а также провоспалительных клеток Th17 и в то же время стимулировать дифференцировку иммуносупрессорных Treg. Наличие одновременно про- и противовоспалительных свойств позволяет мобилизовать эффективный ответ против патогена, одновременно регулируя его силу с целью предотвращения избыточного повреждения собственных клеток и тканей.

Однако результаты исследований, проведенных у больных с тяжелой формой ВГИ, свидетельствовали о глубокой депрессии фагоцитарной системы (снижение показателей хемотаксиса макрофагальных клеток) в сочетании с нарушениями в Т-клеточном звене иммунитета, в системе интерферонов и интерлейкиновом статусе. Эти изменения харак-



Рис. 2. Функции ИФН- α/β [39]



Примечание. АФК – активные формы кислорода; ДК – дендритная клетка; МНСII (Major Histocompatibility Complex II) – главный комплекс гистосовместимости 2-го типа; NK-клетка (Natural Killer) – натуральный киллер.

теризовались в основном тенденцией к снижению субпопуляции Т-хелперов и повышению Т-супрессоров и активированных киллеров. В то же время отмечалось значительное снижение продукции ИФН- α и γ и регистрировалась отчетливая тенденция к активации спонтанной продукции интерлейкинов.

Наблюдалась тенденция к снижению уровня NK-клеток и повышению их активности. Отмечались выраженные изменения в функционировании цитокиновой сети, проявляющиеся в подавлении продукции ИФН- α и γ в 4,5 и 11,7 раза соответственно и гиперпродукции исследуемых интерлейкинов.

Нарушения фагоцитарной активности клеток СМФ при рецидивирующем простом герпесе способствуют развитию иммунокомплексного процесса. Надо полагать, что по причине подавленности макрофагального звена иммунитета не происходит полноценной презентации информации о вирусе простого герпеса на Т-систему иммунитета, что характеризует иммунологический статус больных рецидивирующим герпесом как состояние иммунологической депрессии.

На фоне дисбаланса Т-клеточной иммунорегуляции наблюдается повышение провоспалительных

интерлейкинов в сыворотке крови, что является отражением адаптивных реакций организма на вирусную персистенцию и характеризуется как острофазный ответ. Но, несмотря на высокие концентрации, не происходит адекватной активации эффекторных клеток и, следовательно, не реализуется полноценный клеточный цитолиз.

В связи с тем, что нарушения функционального состояния иммунной системы при рецидивирующей герпетической инфекции носят комплексный характер, затрагивая все звенья иммунного ответа, очевидно, что и методы коррекции должны быть направлены, с одной стороны, на подавление реакций иммунного воспаления, а с другой стороны, на восстановление реакций иммунологического реагирования [40].

Лечение мужчин с рецидивирующей ВГИ уrogenитального тракта и бесплодием представляет довольно сложную задачу для практического врача и требует дифференцированного подхода в зависимости от клинической формы заболевания, а также состояния иммунной системы пациента. Важным этапом комплексного лечения таких больных является санация сопутствующих бактериальных инфекций. Использование комбинаций противовирусных

Таблица. Современные интерфероны и индукторы интерферонов [39]

Группа	Название препарата	Состав
Интерфероны	Интерферон	Лейкоцитарный интерферон из донорской крови человека
	Реальдирон (интерферон α-2b)	Рекомбинантный ИФН-α-2b
	Интрон А (интерферон α-2b)	Рекомбинантный ИФН-α-2b
	Реаферон (интерферон α-2a)	Рекомбинантный ИФН-α-2a
	Роферон-А (интерферон α-2a)	Рекомбинантный ИФН-α-2a
	Бетаферон (интерферон β-1b)	Рекомбинантный ИФН-β-1b
	Виферон (интерферон α-2b)	Рекомбинантный ИФН-α-2b, витамин Е, аскорбиновая кислота
Индукторы интерферонов	Амиксин (Тилорон)	2,7-бис(этиламино)этоксифлуорена-9-дигидрохлорид
	Арбидол	Этилового эфира 6-бром-5-гидрокси-1-метил-4диметиламино-метил-2-фенил-метилиндол-3 карбоновой кислоты гидрохлорид
	Циклоферон (меглюмина акридо-нацетат)	Соль акридонуксусной кислоты и N-метилглюкамина
	Неовир (оксодигидроакридинил-ацетат натрия), криданамод	2-(9-оксо, 10-дигидроакридин-10-ил) ацетат натрия
	Курантил (дипиридамо́л)	Дипиридамо́л
	Полифенолы растительного происхождения	Гозалидон, Мегосин, Кагоцел, Саврац, Рагосин

препаратов, имеющих различную химическую структуру и принципиально различный механизм действия, может привести к усилению противовирусного эффекта. **Сочетание противовирусных средств с препаратами другого механизма действия (интерфероном, индукторами интерферонов, иммуномодуляторами, антиоксидантами) снижает или предотвращает вероятность появления резистентных мутантов вирусов герпеса.**

Базовая терапия должна включать противогерпетические препараты (внутривенно, перорально, местно) с обязательным увеличением дозы химиопрепарата (примерно в 2 раза), по сравнению с лицами с нормальной иммунной системой и продолжительности курса лечения и профилактики рецидивов у лиц с иммунодефицитными состояниями [41]. Для проведения базовой терапии можно использовать ацикловир (Зовиракс) в дозе 0,2 г 5 раз в сутки или 0,4 г 3 раза или 0,8 г 2 раза в сутки 5 дней; или валацикловир (Валтрекс) по 500 мг 2 раза в день 5–7 дней или 1,0 г 2 раза в сутки в течение 1 дня; или фамцикловир (Фамвир) по 250 мг

3 раза в сутки 7 дней; или рибавирин (Виразол, Рибамидил) по 200 мг 3–4 раза в сутки 7–10 дней; или ганцикловир (Цимевен) – при тяжелых формах, вызванных ацикловиростойчивыми штаммами, внутривенно 1–5 мг/кг каждые 12 часов 2–3 недели; или фоскарнет (Фоскавир) – при тяжелых формах, вызванных ацикловиростойчивыми штаммами, внутривенно 40–60 мг/кг каждые 8 часов с последующим переходом на поддерживающую дозу 90 мг/кг/сут в течение 2–3 недель [41, 42].

Противовирусные химиопрепараты необходимо применять в сочетании с интерферонами и индукторами интерферона (табл.) [39]. **Из интерферонов (независимо от выбранного нуклеозида и его схемы) предпочтение необходимо, на наш взгляд, отдать препарату ВИФЕРОН® – рекомбинантному ИФН-α-2b в сочетании с антиоксидантами (витамины С и Е).** Рекомендуемая минимальная эффективная доза при рецидивирующей форме ВГИ – по одному ректальному суппозиторию, содержащему 500 000 МЕ, 2 раза в сутки с интервалом 12 часов в течение 10 дней [42]. ВИФЕРОН®



наиболее эффективен в период обострения ВГИ благодаря способности быстро купировать клинические проявления. Быстрота действия свечей определяется способом введения препарата. Прямая кишка имеет густую сеть кровеносных сосудов, через которую лекарственное вещество незамедлительно всасывается в кровь.

Включение в состав препарата аскорбиновой кислоты позволяет реализовать очень важные ее свойства.

Аскорбиновая кислота (витамин С):

- 1) выполняет биологические функции восстановителя и кофермента некоторых метаболических процессов;
- 2) обладает выраженными антиоксидантными свойствами;
- 3) участвует в процессах регенерации тканей, синтезе стероидных гормонов и др.;
- 4) усиливает детоксикационную и белковообразовательную функцию в печени за счет активации дыхательных ферментов;
- 5) участвует в регуляции иммунологических реакций (активирует синтез антител, С3-компонента комплемента, ИФН);
- 6) повышает фагоцитарную активность и сопротивляемость организма инфекциям.

Аскорбиновая кислота обладает противовоспалительным и, что особенно ценно, противоаллергическим действием, оказывает высокий профилактический и лечебный эффект в высоких и терапевтических дозах при вирусных инфекциях.

Витамин Е относится к группе жирорастворимых веществ. Его основная функция – нейтрализация свободных радикалов, вызывающих повреждение клеток и тканей человека. Свойства витамина Е, имеющие важное значение при терапии герпетической и других вирусных инфекций: 1) витамин является структурным элементом клеточных мембран; 2) обладает антиоксидантными свойствами; 3) регулирует синтез и распад фосфолипидов как при нормальной работе клеток, так и в условиях клеточной активации или при возникновении каких-либо патологических состояний, в том числе при инфекционно-воспалительных заболеваниях; 4) регулирует синтез простагландинов, участвует в работе иммунной системы; 5) косвенно способствует транспорту кислорода к тканям. Кроме того, при участии витамина Е происходит восстановление мембран клеток при воспалительных процессах, что предупреждает разрушение как эндогенного, так и экзогенного ИФН клеточными протеазами. Входящие в состав препарата ВИФЕРОН® антиоксиданты – токоферола ацетат и аскорбиновая кислота – повышают

противовирусную активность рекомбинантного человеческого ИФН- α -2b в 10–14 раз, что позволяет получить терапевтический эффект при минимальной дозе (у мужчин с рецидивами ВГИ – 1 000 000 МЕ в сутки 10 дней) и тем самым минимизировать побочные эффекты [42–45]. Однако в зависимости от выраженности клинических проявлений и длительности инфекционного процесса не исключается применение более высоких доз ИФН- α -2b (ВИФЕРОН®) – по 2 000 000 МЕ и 3 000 000 МЕ в сутки ректально в течение 10 дней и более при отсутствии каких-либо побочных эффектов и доказанной высокой эффективности [40, 46].

Результаты иммунологического обследования больных на фоне применения препарата ВИФЕРОН® показали, что после окончания курса терапии наблюдались положительные лабораторные сдвиги, характеризующиеся улучшением показателей функционального состояния макрофагов, нарастанием общего уровня Т-клеток с тенденцией к повышению уровней Т-хелперов и понижению Т-супрессоров и, следовательно, выравниванию их соотношений, а также регистрировалась тенденция к положительной динамике показателей цитокинового профиля. Все это свидетельствует о способности препарата ВИФЕРОН® к стабилизации всех звеньев иммунной системы, в том числе к стимуляции выработки эндогенного интерферона [40, 45].

Целесообразно проводить также терапию в фазе ремиссии, после стихания основных клинических проявлений герпетической инфекции. Основная цель в этом периоде – достижение клинко-иммунологической ремиссии, подготовка больного к вакцинотерапии. Показано соблюдение режима труда и отдыха, диета должна быть разнообразной, богатой витаминами и микроэлементами. Учитывая нарушения различных звеньев иммунитета, которые сохраняются у пациентов с ВГИ и в фазе ремиссии, показано применение иммуномодуляторов (возможно тех же, что и в периоде рецидива) или адаптогенов растительного происхождения, например из семейства аралиевых, препаратов золотого корня, лимонника, аира, витамин Д-М и др.

При выраженной иммуносупрессии показано назначение препаратов тимуса коротким курсом. Продолжить применение средств с иммуномодулирующим эффектом (интерферонов и его индукторов), коррекция ферментативных нарушений, восстановление нормальной микрофлоры кишечника (системная энзимотерапия, про- или пребиотики). Проводится симптоматическое, общеукрепляющее, физиотерапевтическое лечение, санация



очагов инфекции, терапия хронических воспалительных заболеваний [9, 41].

Специфическую профилактику рецидивов ВГИ необходимо проводить с использованием герпетических инактивированных, рекомбинантных вакцин Герповакс и Витагерпавак через 2–3 месяца после окончания рецидива. Цель вакцинации – активация клеточного иммунитета, его коррекция и специфическая десенсибилизация организма. Этот этап начинают после достижения стойкой клинико-иммунологической ремиссии (если это оказывается возможным). Хороший эффект получен при использовании инактивированной вакцины в сочетании с индукторами интерферона или интерферонами (оптимально ВИФЕРОН®) [9]. Критерием эффективности терапии ВГИ у мужчин является ликвидация воспалительных очагов в репродуктивной системе и восстановление фертильности (нормализация спермограммы).

Таким образом, вирусная герпетическая инфекция (ВПГ-1 и ВПГ-2) в последнее время занимает одну из ведущих позиций в формировании репродуктивных нарушений у мужчин и, как правило, сопровождается супрессией всех звеньев противовирусного иммунитета, в том числе системы интерферона.

В связи с этим для эффективного решения данной клинической проблемы требуется применение лечебного комплексного подхода, включающего базовую противовирусную терапию с обязательным применением препаратов интерферона и его индукторов. Среди интерферонов предпочтение необходимо отдать рекомбинантному альфа-2b в сочетании с антиоксидантами (витамины С и Е).

Статья публикуется с разрешения издательства «Открытые системы» (www.osp.ru). Все права сохранены.

ЛИТЕРАТУРА

1. Андреев Е.М., Вишневецкий А.Г. // Демографические перспективы России до 2050 г. // В кн.: Население России 2006: Четырнадцатый ежегодный демографический доклад / Отв. ред. А.Г. Вишневецкий. – М.: Изд. дом ГУ ВШЭ. – 2008. – С. 265–288.
2. Киселева Н.И. // Вызовы и возможные решения демографического развития России. // Новые ориентиры демографической политики Российской Федерации в условиях экономического кризиса: Материалы II Международной научно-практической конференции. – М.: Изд-во «Экон-Информ». – 2016. – С. 25–30.
3. Ришук С.В., Мирский В.Е. // Ухудшение состояния здоровья молодого населения России – опасная тенденция, основные причины и пути выхода из кризиса. // Национальная безопасность и стратегическое планирование. – 2013; 4 (4): 100–112.
4. Ришук С.В. // Репродуктивная медицина сегодня как угроза национальной безопасности России. // Труды X Всероссийской научно-практической конференции с международным участием. – 2015; 10 (1): 27–42.
5. Тер-Аванесов Г.В. // Современные аспекты диагностики и лечения мужского бесплодия. // В кн.: Бесплодный брак. Современные подходы к диагностике и лечению / Под ред. Г.Т. Сухих, Т.А. Назаренко. – 2-е изд., испр. и доп. – М.: ГЭОТАР-Медиа. – 2010. – С. 324–411.
6. Гинекология: Национальное руководство. // Под ред. В.И. Кулакова, И.Б. Манухина, Г.М. Савельевой. – М.: ГЭОТАР-Медиа. – 2011. – 1088 с.
7. Колесникова Л.И., Колесников С.И., Курашова Н.А., Баирова Т.А. // Причины и факторы риска мужской инфертильности. // Вестник РАМН. – 2015; 70 (5): 579–584.
8. Лебедев С.В. // Статистика бесплодия в России: заблуждения и факты (часть 1). – 2012. [Электронный ресурс] (URL: Режим доступа: <http://lebedev.livejournal.com/10738.html>).
9. Исаков В.А., Архипова Е.И., Исаков Д.В. // Герпес-вирусные инфекции человека: руководство для врачей / Под ред. В.А. Исакова. – СПб: СпецЛит. – 2013. – 2-е изд., перераб. и доп. – 670 с.
10. Looker K.J., Garnett P.G., Schmid G.P. // An estimate of the global prevalence and incidence of herpes simplex virus type 2 infection. // Bull WHO. – 2008; 86: 805–812.
11. Дюдю А.Д., Полион Н.Н., Нагорный А.Е. // Герпес-вирусная инфекция. Клинико-иммунологические особенности. Клиническая лекция. // Дерматовенерология. Косметология. Сексопатология. – 2015; 3–4: 119–142.
12. Мурадова Е.О., Ткаченко К.В. // Микробиология. – М.: Эксмо. – 2009. – 336 с.
13. Коколева А.С., Ахматов Э.А. // Цитологические изменения при поражениях вирусом простого герпеса. // Успехи современного естествознания. – 2011; 8: 108–109.
14. Modrow S., Falke D., Truyen U., Schätzl H. // Molecular Virology. – Springer. – 2013. – 1013 p.
15. Руководство по вирусологии: Вирусы и вирусные инфекции человека и животных. // Под ред. академика РАН Д.К. Львова. – М.: ООО Издательство «Медицинское информационное агентство». – 2013. – 1200 с.
16. Kramer T., Enquist L.W. // Alphaherpesvirus infection disrupts mitochondrial transport in neurons. // Cell Host Microbe. – 2012; 11 (5): 505–514.
17. Kramer T., Enquist L.W. // Directional spread of alphaherpesviruses in the nervous system. // Viruses. – 2013; 5 (2): 678–707.



18. Злотникова М.В., Новикова И.А. // Механизмы естественного и адаптивного иммунитета при инфекциях, вызванных вирусом простого герпеса 1-го и 2-го типа. // Проблемы здоровья и экологии. – 2014; 1 (39): 7–14.
19. Corey L., Spear P.G. // Infections with herpes simplex viruses (1) // N. Engl. J. Med. – 1986; 314 (11): 686–691.
20. Langenberg A.G., Corey L., Ashley R.L., Leong W.P., Straus S.E. // A prospective study of new infections with herpes simplex virus type 1 and type 2. Chiron. HSV Vaccine. Study. Group // N. Engl. J. Med. – 1999; 341 (19): 1432–1438.
21. Wald A., Zeh J., Selke S., Warren T., Ryncarz A. J., Ashley R., Krieger J. N., Corey L. // Reactivation of genital herpes simplex virus type 2 infection in asymptomatic seropositive persons // N. Engl. J. Med. – 2000; 342 (12): 844–850.
22. Руководство по лабораторной диагностике инфекций урогенитального тракта. // Под ред. Домейка М., Савичева А.М., Соколовский Е., Баллард Р., Унемо М. – СПб: Изд-во Н-Л. – 2012. – 288 с.
23. Рищук С.В. // Половые инфекции как основная причина ухудшения репродуктивного здоровья семейных пар. // TERRA MEDICA. – 2013; 3: 5–11.
24. Рищук С.В., Хахиани Е.И., Мирский В.Е., Душенкова Т.А. // Половые инфекции и репродуктивный потенциал семьи. // Бюллетень Оренбургского научного центра УрО РАН. – 2016; 2. – 59 с. [Электронный ресурс] (URL: <http://elmag.uran.ru:9673/magazine/Numbers/2016-2/Articles/SVR-2016-2.pdf>).
25. Бочарова Е.Н., Курило Л.Ф., Шилейко Л.В., Брагина Е.Е., Юров Ю.Б., Климова Р.Р., Куц А.А. // Анализ популяции половых клеток в эякуляте мужчин, инфицированных вирусом простого герпеса. // Онтогенез. – 2008. – 39 (1): 47–57.
26. Науменко В.А. // Выявление вируса простого герпеса и цитомегаловируса в мужских половых клетках при экспериментальной инфекции in vitro и в эякуляте мужчин с нарушениями фертильности: автореф. дисс. ... канд. мед. наук. – М., 2009. – 26 с.
27. Куц А.А., Науменко В.А., Климова Р.Р., Тюленев Ю.А., Малюгина Е.А. // Герпес-вирусная инфекция мужских гамет и бесплодие: от экспериментальных моделей к разработке клинических рекомендаций. // Вопросы вирусологии. – 2013; S1: 132–144.
28. Климова Р.Р., Чичев Е.В., Науменко В.А., Гаджиева З.С., Цибилов А.С., Адиева А.А., Львов Д.К., Курило Л.Ф., Шилейко Л.В., Остроумова Т.В., Сорокина Т.М., Гаврилов Ю.А., Левчук Т.Н., Яковенко С.А., Васильева С.Г., Вознесенская Ю.В., Симоненко Е.Ю., Куц А.А., Сухих Г.Т. // Вирус простого герпеса и цитомегаловирус в эякуляте мужчин: вирус простого герпеса чаще встречается при идиопатическом бесплодии и коррелирует со снижением показателей спермы. // Вопросы вирусологии. – 2010; 55 (1): 27–31.
29. Bezold G., Politch J. A., Kiviat N. B. et al. // Prevalence of sexually transmissible pathogens in semen from asymptomatic male infertility patients with and without leukocytospermia. // Fertil. Steril. – 2007; 87: 1087–1097.
30. Kotronias D., Kapranos N. // Detection of herpes simplex virus DNA in human spermatozoa by in situ hybridization technique. // In Vivo. – 1998; 12: 391–394.
31. Wu K. H., Zhou Q. K., Huang J. H. et al. // Infection of cytomegalovirus and herpes simplex virus and morphology of the infected spermatogenic cells in infertile men. // Zhonghua Nan Ke Xue. – 2007; 13: 1075–1079.
32. Цибилов А.С., Абдулмеджидова А.Г., Краснополянская К.В., Гаджиева З.С., Куц А.А. Обнаружение вируса простого герпеса в сперматозоидах человека коррелирует со снижением частоты формирования бластоцисты и частоты имплантации эмбрионов при экстракорпоральном оплодотворении. // Онтогенез. – 2011; 42 (6): 447–452.
33. Тиктинский О.Л., Калинина С.Н. // Заболевания предстательной железы. – СПб: Питер. – 2006. – 464 с.
34. Простой герпес у взрослых: клинические рекомендации национального научного общества инфекционистов. – М., 2014. – 129 с.
35. Ivanov I.B., Kuzmin M.D., Gritsenko V.A. // Microflora of the seminal fluid of healthy men and men suffering from chronic prostatitis syndrome. // Int J Androl. – 2009. 32 (5): 462–467.
36. Мейл Д., Бростофф Дж., Рот Д.Б., Ройтт А. // Иммунология / Пер. с англ. – М.: Логосфера. – 2007. – 568 с.
37. Иммунология и аллергология (цветной атлас): учебное пособие для студентов медицинских вузов. // Под ред. А.А. Воробьева, А.С. Быкова, А.В. Караулова. – М.: Практическая медицина. – 2006. – 288 с.
38. Хаитов Р.М., Ярилин А.А., Пинегин Б.В. // Иммунология: атлас. – М.: ГЭОТАР-Медиа. – 2011. – 624 с.
39. Хаитов Р. М. // Иммунология: учебник. – 3-е изд., перераб. и доп. – М.: ГЭОТАР-Медиа. – 2016. – 496 с.
40. Халдин А.А., Полеско И.В., Малиновская В.В. // Клинико-патогенетическое обоснование применения рекомбинантного интерферона альфа-2b с антиоксидантами (витаминами Е и С), суппозитории ректальные в терапии рецидивирующего простого герпеса. // Лечащий врач. – 2015; 11: 12–15.
41. Исаков В.А., Исаков Д.В. Патогенез и лечение социально значимых вирусных урогенитальных инфекций (герпеса и папилломавирусной инфекции) // Клиническая фармакология и терапия. – 2014; 23 (1): 68–74.
42. Простой герпес. Цитомегаловирусная инфекция: методические рекомендации №9 Правительства Москвы и Департамента здравоохранения Москвы. – М., 2016. – 16 с.
43. Баграмова Г.Э., Гуреева М.А., Хлебникова А.Н., Молочков А.В. // Иммуномодулирующая терапия папилломавирусной инфекции. // Клиническая дерматология и венерология. – 2011; 6: 47–50.
44. Лусс Л.В., Малиновская В.В., Выжлова Е. Н. // Интерфероны в комплексной терапии и профилактике гриппа и респираторных инфекций. // Эффективная фармакотерапия. – 2014; 5: 14–19.
45. Ибишев Х.С. Современный взгляд на лечение и профилактику рецидивирующей инфекции нижних мочевых путей. // Эффективная фармакотерапия. – 2015; 26: 28–31.
46. Гизингер О.А., Шеметова М.А., Зиганшин О.Р. // Обоснованность применения интерферонотерапии при лечении герпес-вирусной инфекции в дерматовенерологической практике. // Лечащий врач. – 2016; 5: 1–5.

Успешный опыт лечения простатита

ЛЕЧЕНИЕ ХРОНИЧЕСКОГО ПРОСТАТИТА – АКТУАЛЬНАЯ ПРОБЛЕМА СОВРЕМЕННОЙ УРОЛОГИИ. КАЗАЛОСЬ БЫ, УДАЛОСЬ ПОДОБРАТЬ ЭФФЕКТИВНЫЙ АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫЙ ПРЕПАРАТ, НО СПУСТЯ ВРЕМЯ БОЛЕЗНЬ ВОЗВРАЩАЕТСЯ СНОВА И СНОВА. ЧТО ДЕЛАТЬ В ТАКОЙ СИТУАЦИИ, НАМ РАССКАЗАЛ **ХАЛИД ИБИШЕВ**, ЧЛЕН ПРЕЗИДИУМА РОССИЙСКОГО ОБЩЕСТВА УРОЛОГОВ И АССОЦИАЦИИ СПЕЦИАЛИСТОВ КОНСЕРВАТИВНОЙ ТЕРАПИИ В УРОЛОГИИ «АСПЕКТ», ЧЛЕН ЕВРОПЕЙСКОЙ АССОЦИАЦИИ УРОЛОГОВ И АССОЦИАЦИИ СЕКСУАЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ, ВИЦЕ-ПРЕЗИДЕНТ АССОЦИАЦИИ УРОЛОГОВ ДОНА, ЧЛЕН INTERNATIONAL PAPILLOMAVIRUS SOCIETY.



Халид Сулейманович, Вы много лет изучаете урологические заболевания инфекционной этиологии. Какую долю среди них занимает такая распространенная патология, как хронический бактериальный простатит?

Согласно данным отечественных и зарубежных исследований, от 8 до 35% мужчин страдают хроническим бактериальным простатитом (ХБП), независимо от демографической или этнической принадлежности. Такой широкий статистический диапазон обусловлен отсутствием рандомизированных многоцентровых исследований по данной проблеме. Для истинного понимания эпидемиологии заболевания требуется проведение многоцентровых международных исследований, определяющих фактическую распространенность ХБП.

Кто входит в группу высокого риска по развитию хронического простатита? У кого чаще всего развивается заболевание?

Для развития ХБП недостаточно присутствия только инфекционного агента, обязательно должны быть предрасполагающие факторы: нарушение гемодинамики предстательной железы и/или уродинамики, гормональные нарушения в организме, в

частности снижение уровня общего тестостерона в сыворотке крови, патология местного иммунитета и др. Данные состояния могут быть как самостоятельными заболеваниями, так и проявлением другого соматического состояния. Кроме того, кофакторами риска являются заболевания, передаваемые половым путем, которые становятся пусковым механизмом для последующего развития инфекционно-воспалительного процесса в ткани предстательной железы. Поэтому при определении тактики лечения хронического простатита нужно обязательно предусмотреть все патогенетические звенья.

Как влияет ХБП на качество жизни современного мужчины?

Естественно, качество жизни у мужчин с ХБП страдает, так как помимо болевого синдрома существует ряд других негативных проявлений заболевания. У пациентов с ХБП боль часто сочетается с симптомами нижних мочевых путей (СНМП), сексуальными нарушениями (СН), депрессивными симптомами (ДС), которые негативно влияют на качество жизни. Такую полисимптомную проблему необходимо решать междисциплинарно, привлекая специалистов других направлений: психотерапевта, эндокринолога и др.



Что становится пусковым механизмом в развитии ХБП? Какие возбудители доминируют в этиологической структуре заболевания?

На протяжении последних десятилетий этот вопрос широко изучается и дискутируется, но до сих пор не все ответы на него найдены. Традиционно пусковым механизмом хронического простатита считалась бактериальная инфекция, в большинстве случаев ассоциированная с условно-патогенными микроорганизмами. Десятилетиями хронический простатит связывали с обязательным присутствием в этиологической структуре заболевания представителей семейства *Enterobacteriaceae*: *E.coli*, *Klebsiella*, *Proteus*, *Serratia* и других. В последние годы дискутировалось участие в развитии простатита *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus sp.*, неклостридиальных анаэробных бактерий (НАБ) и других возбудителей. Наша кафедра, возглавляемая проф. М.И. Коган, многие годы изучает этиологическую структуру простатита, и ряд наших исследований доказал причастность НАБ, коагулазоотрицательных стафилококков (КОС) к развитию инфекционно-воспалительного процесса в ткани простаты.

Существуют данные о роли микст-инфекции в развитии заболевания. Как часто в вашей практике встречаются случаи полиэтиологических форм ХБП? Какие сложности возникают при лечении заболевания, ассоциированного с микст-инфекцией?

В последние годы кафедра урологии Ростовского государственного медицинского университета совместно с кафедрой микробиологии и вирусологии №1 доказала превалирующую роль микст-инфекции в генезе ХБП. Было определено, что при инфекционно-воспалительном процессе простаты в секрете предстательной железы в большинстве случаев регистрируется именно микст-инфекция, представленная как аэробными, так и анаэробными микроорганизмами, участие вирусных патогенов изучается. Доминирование тех или иных возбудителей в этиологической структуре микст-инфекции характеризует клинико-лабораторные проявления хронического простатита. Чем больше удельный вес анаэробов в секрете простаты, тем многообразнее и тяжелее симптоматика, выше лейкоцитоз секрета простаты, а также в большей степени нарушена артериальная гемодинамика предстательной железы, что связано с факторами патогенности возбудителя.

В культуральную диагностику при простатите обязательно должны быть включены аэробные и анаэробные методы культивирования, необходимо выявить весь спектр микроорганизмов в секрете предстательной железы. Методы исследования, которые применяются сегодня, выявляют в основном только аэробный компонент, поэтому мы зачастую воздействуем на одни и те же микроорганизмы и не видим патогенов, которые действительно несут ответственность за манифестацию и хронизацию инфекционно-воспалительного процесса в простате. Больше 15 лет мы в своей практике используем расширенную методику культурального исследования, но будущее за масс-спектрометрией с селективным детектированием жирных кислот, позволяющей идентифицировать самые чувствительные структуры микроорганизмов. В этом случае мы сможем получить весь спектр микробного паспорта нашего пациента: аэробы, анаэробы, внутриклеточные микроорганизмы, вирусы и грибы. Но важно помнить, что в ткань простаты проникают только определенные антибиотики: фторхинолоны, макролиды, тетрациклины. Все остальные антибактериальные препараты, даже при наличии чувствительности к ним, к сожалению, неэффективны в силу своих фармакокинетических свойств. Главная сложность при подборе антибактериальной терапии – определить антибиотик, к которому были бы чувствительны все ассоцианты, выявленные в секрете предстательной железы. Кроме того, у пациентов с хроническим простатитом при наличии микст-инфекции с высокой антибиотикорезистентностью возбудителей следует проводить комбинированную антибиотикотерапию препаратами различных групп, что приводит к ряду негативных явлений на фоне терапии. Поэтому в последние годы акцентируется внимание на использовании альтернативных методов лечения в комбинации с антибактериальной терапией.

Как преодолеть проблему антибиотикорезистентности в лечении хронического бактериального простатита?

Это очень сложный вопрос, нужно пересмотреть подход к антибактериальной терапии при ХБП, акцентировать внимание не только на микробиологических данных, но и на патогенетических механизмах. При нарушении иммунологических звеньев защиты предстательной железы, какие бы высокоэффективные антибактериальные препараты мы ни использовали, все равно ожидаем высокий процент рецидива заболевания.



У пациента с рецидивирующим простатитом, когда патогенетический механизм – это не инфекция, а нарушение иммунитета, дефицит тестостерона или нарушенная гемодинамика простаты, многократно назначаемые антибиотики не всегда эффективны.

При рецидивирующем бактериальном простатите, если на фоне инфекционно-воспалительного процесса в ткани предстательной железы декомпенсируются иммунологические механизмы защиты, мы отмечаем, по данным электронной микроскопии, нарушение процессов фагоцитоза и опсонизации микроорганизмов. В этом случае говорим о необходимости иммуноактивной терапии, в том числе наиболее предпочтительной интерферонотерапии, например с помощью препарата ВИФЕРОН®.

В последние годы интерферонотерапию все чаще включают в комплекс лечения инфекционно-воспалительных заболеваний мочевых путей и репродуктивных органов.

В своей практике мы используем препарат ВИФЕРОН® не только при лечении простатита, но и при рецидивирующей инфекции нижних мочевых путей, бесплодии, папилломавирусной инфекции мочевых путей и репродуктивных органов. Применение интерферонотерапии позволяет воздействовать на многие звенья инфекционно-воспалительного процесса мочевых путей и репродуктивных органов: активизировать интерфероногенез, влияние на Т-лимфоциты и другие. Наш многолетний опыт доказал, что у пациентов с рецидивирующим простатитом использование интерферонотерапии дает хорошие результаты. И это может быть альтернативным методом лечения, особенно у пациентов с множественной устойчивостью микроорганизмов к антибактериальным препаратам. По нашим наблюдениям, ВИФЕРОН® обладает наиболее высокой эффективностью при назначении в максимальной дозе: 3 млн МЕ 2 раза в день через каждые 12 часов в течение 20 дней.

С чем связано упорное рецидивирующее течение патологии у пациентов с хроническим простатитом?

При хроническом простатите происходит комплексное нарушение иммунонейроэндокринных и гемодинамических механизмов защиты органа, что приводит к снижению барьерной функции

ткани простаты. При простатите, как и при любом хроническом воспалении, отмечается нарушение микроциркуляции и эндотелиальная дисфункция. Это приводит к нарушению иммунитета предстательной железы, что, в свою очередь, играет ключевую роль в персистенции микроорганизмов в ткани простаты. Дисфункция иммунной системы способствует изменению цитокинового профиля и формированию аутоиммунных процессов, хронизации инфекционно-воспалительного процесса в ткани простаты. Постоянное воздействие факторов патогенности микроорганизмов приводит к срыву защитных реакций, а в результате, соответственно, к декомпенсации и нарушению функции предстательной железы. Поэтому одной из причин рецидивирующего простатита является нарушение работы иммунокомпетентных звеньев защиты предстательной железы.

Случается ли, что этиологию хронического бактериального простатита так и не удается установить? Как в таких ситуациях подбирается антибактериальный препарат?

Конечно, не всегда причиной простатита является инфекция. В этом случае мы говорим о синдроме хронической тазовой боли, который имеет свои особенности диагностики и лечения. При этом антибактериальная терапия противопоказана, а характер лечения определяется патогенетическими механизмами развития заболевания. Поэтому вылечить пациентов с синдромом хронической тазовой боли возможно только при коллаборации специалистов различных областей, занимающихся этой проблемой, с пониманием того, что генез развития простатита не всегда является инфекционным.

Каким образом препарат ВИФЕРОН® влияет на патогенез такого мультифакториального заболевания, как хронический простатит? Удастся ли при включении его в схему лечения ХБП снизить терапевтические дозы антибактериальных средств?

Как мы говорили выше, нарушение иммунологических механизмов защиты простаты у пациентов с хроническим простатитом является одной из важных причин рецидива заболевания и отсутствия эффективности антибиотикотерапии. Патология фагоцитоза и цитокиногенеза у мужчин с инфекционно-воспалительными процессами в предстательной железе приводит к хронизации заболевания и



возникновению ряда осложнений со стороны мочевых путей и репродуктивных органов, что требует использования альтернативных методов лечения.

Полученные нами данные последних лет свидетельствуют о том, что у пациентов с хроническим простатитом, особенно с рецидивирующим течением, в предстательной железе на фоне инфекционно-воспалительного процесса происходят также выраженные аутоиммунные нарушения, идентифицируемые при иммунологическом исследовании. Кроме того, монотерапия антибактериальными препаратами у пациентов с хроническим простатитом не редуцирует инфекционно-воспалительный процесс в предстательной железе. Дополнительная интерферонотерапия положительно влияет на местный иммунитет снижением уровня как интерлейкинов, так и иммуноглобулинов. Мы часто используем препараты с интерфероном в комбинации с антибиотиками и получаем хороший результат. Иногда видим секрет предстательной железы с высоким содержанием не столько бактериального агента, сколько вирусной инфекции, и в этом случае однозначно назначаем интерферонотерапию. Самое важное, что благодаря интерферонотерапии в такой сложной группе, как пациенты с рецидивирующим простатитом, увеличивается безрецидивный период и снижается количество рецидивов, сокращается риск антибиотикорезистентности в связи с уменьшением дозы препаратов.

Основываясь на своем богатом опыте лечения пациентов с различными урологическими патологиями, как вы можете оценить переносимость терапии препаратом ВИФЕРОН®?

Интерферонотерапия, в частности применение препарата ВИФЕРОН®, в составе стандартной антибактериальной терапии позволяет нормализовать у преобладающего большинства пациентов как клинические, так и лабораторные показатели. Ни у одного пациента на фоне интерферонотерапии ни клинически, ни лабораторно не подтвердились какие-либо нежелательные проявления. Никаких аллергических реакций, никаких изменений со стороны печеночной системы – препарат переносится очень хорошо.

ВИФЕРОН® мы применяем больше 10 лет. Урологи часто используют интерфероны при лечении многих рецидивирующих инфекций мочевых и репродуктивных органов. Преимущества препарата

ВИФЕРОН® в комбинированном составе: помимо интерферона он содержит витамины Е и С, оказывая комплексное позитивное воздействие на организм. Используя интерферонотерапию длительно, до 20–28 дней, мы снижаем негативные процессы, происходящие в предстательной железе, активизируя собственную иммунную систему. Наши сотрудники неоднократно делились своим опытом применения ВИФЕРОН® при заболеваниях мочевых путей и репродуктивных органов на различных научно-практических конференциях и конгрессах. Опыт применения препарата ВИФЕРОН® вызывает большой интерес у наших коллег, как российских, так и зарубежных, ведь каждый уролог сталкивается с проблемой рецидивирующих инфекций и понимает значимость альтернативной терапии.

Какие, по Вашему мнению, перспективы в лечении хронического простатита в разрезе растущей антибиотикорезистентности?

Думаю, что чем меньше мы вмешиваемся в работу организма, тем лучше для пациента, особенно когда у него уже масса проблем. Если у больного появилась лекарственная устойчивость, нужно на длительное время освободить его от антибактериальных препаратов. Дальнейшее нарушение мочевых путей, репродуктивных органов и системы желудочно-кишечного тракта усугубляет состояние и способствует формированию эндогенных очагов инфекции. А это всегда плодотворная почва для рецидива заболевания, источник инфицирования предстательной железы. В этом случае нужно использовать альтернативные методы лечения, в частности фитотерапию и иммуноактивную терапию. Для противовоспалительного действия фитопрепараты вполне можно применять вместо антибиотиков, а коррекция местного иммунитета невозможна без иммуноактивных процессов. В этом случае мы обязательно назначаем интерферонотерапию в максимальной дозировке, через каждые 12 часов. Нам нужно, чтобы наибольшее количество интерферона поступило в мощную сосудистую сеть прямой кишки с последующей активацией иммунных клеток. Нам еще предстоит досконально изучить механизм воздействия интерферонов, но с помощью электронной микроскопии мы уже видим, что интерферонотерапия улучшает фагоцитоз, завершает опсонизацию микроорганизмов и плодотворно влияет на состояние пациентов.

Автор Евгения Кузнецова

V Общероссийский семинар «Репродуктивный потенциал России: версии и контраверсии. Весенние чтения»

12–14 марта текущего года в Москве состоялся V Общероссийский семинар «Репродуктивный потенциал России: версии и контраверсии. Весенние чтения». Мероприятие прошло в гостинице «Рэдиссон Славянская». За три дня семинар посетили 1708 специалистов из 64 регионов и 151 города РФ, а в онлайн-режиме было зарегистрировано 5482 участника. В рамках мероприятия состоялись 54 сессионных и 16 пленарных заседаний, а также видеотрансляции, дискуссии, школы, лекции и мастер-классы.

На семинаре выступили ведущие медицинские специалисты отечественной репродуктологии. Сразу несколько докладов было посвящено тактике лечения инфекционных заболеваний с применением системных и местных форм интерферона.

К. м. н., доцент кафедры инфекционных болезней, эпидемиологии и дерматовенерологии СПбГУ (Санкт-Петербург) Андрей Викторович Игнатовский в докладе «Склероатрофический лишай вульвы: пошаговый алгоритм диагностики и лечения» уделил особое внимание комбинированному подходу к лечению инфекций уrogenитального тракта, основанному на применении наружных форм мометазона и системных форм препарата интерферона ВИФЕРОН® Суппозитории. По мнению Андрея Викторовича, в качестве второго этапа комплексной терапии уместно использовать местные формы препарата ВИФЕРОН®: Мазь или Гель.

Главный специалист научно-организационного отдела ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Москва) д. м. н. Жанна Арутюновна Каграманова посвя-

В ходе доклада А.В. Игнатовский подчеркнул, что основа ВИФЕРОН® Гель позволяет обеспечить максимальную иммобилизацию на влажной поверхности и пролонгировать эффект, а гидрофобной мази – достичь высокой биодоступности интерферона при нанесении на сухую кожу.

тила доклад проблеме неразвивающейся беременности. Докладчик подчеркнула, что это состояние полиэтиологичное, связанное с инфекционными, гормональными нарушениями, изменениями в системе гемостаза, хромосомными аномалиями. В связи с этим в составе антибактериальной и противовирусной терапии целесообразно назначение ректальных суппозиторий с интерфероном- α -2b (ВИФЕРОН®) и местной формы ВИФЕРОН® Гель на влажную часть шейки матки.

Заболеваниям шейки матки вирусной этиологии был посвящен доклад Оксаны Анатольевны Гизингер, профессора Российского университета дружбы народов (Москва). В докладе «Вирусные поражения шейки матки. Место иммунологических исследований и иммуноотропных препаратов в арсенале гинеколога» Оксана Анатольевна описала алгоритмы лечения, включающие применение препаратов интерферона- α -2b.



Региональная образовательная школа Российского общества акушеров-гинекологов: онлайн-формат

Региональные образовательные школы РОАГ – неотъемлемая часть в новой системе непрерывного профессионального образования акушеров-гинекологов, неонатологов и специалистов смежных областей. Они собирают большое количество врачей, заинтересованных в информационной поддержке и профессиональном развитии. Трансляция ХLI региональной образовательной школы РОАГ состоялась из Грозного при поддержке Российского общества акушеров-гинекологов, Министерства здравоохранения Чеченской Республики, ГБУ «Республиканский клинический центр охраны здоровья матери и ребенка им. А.Н. Кадыровой».

В работе онлайн-конференции приняли участие около 800 врачей – акушеров-гинекологов СКФО и ЮФО. В ходе мероприятия были представлены доклады, в которых отражались современная тактика подготовки к беременности, ведение пациенток с различными патологиями и способы иммунорекции.

Профессор РАН, д. м. н. Нина Викторовна Зароченцева, заместитель директора по научной работе ГБУЗ МО «Московский областной институт акушерства и гинекологии», профессор кафедры акушерства и гинекологии ФУВ ГБУЗ МО МОНИКИ им В.Ф. Владимирского (Москва) провела мастер-класс «Заболевания вульвы, влагалища и шейки матки». Нина Викторовна подробно остановилась на тактике ведения беременных с заболеваниями шейки матки.

В ходе мастер-класса докладчик подчеркнула, что ВИФЕРОН® рекомендован к при-

Профессор Н.В. Зароченцева обратила внимание участников конференции на возможности иммунорекции пациенток с заболеваниями шейки матки, в частности за счет применения препарата ВИФЕРОН®. Докладчик подчеркнула важность ранней диагностики и своевременной терапии злокачественных заболеваний шейки матки, вульвы и влагалища и рассмотрела применение препарата ВИФЕРОН® в качестве иммуномодулирующего противовирусного средства у пациенток с CIN (цервикальная интраэпителиальная неоплазия) 1–2-й степени на любом сроке гестации.

менению во время беременности при ВПЧ-ассоциированных заболеваниях шейки матки, аногенитальных и гигантских кондиломах Бушке – Левенштейна как до, так и после радиоволнового удаления. Предложенная тактика терапии запатентована и может положительно воздействовать на течение и исход беременности.



Заключение ключевых экспертов по итогам междисциплинарного научного заседания на тему «Диагностика, лечение, профилактика вирус-ассоциированных заболеваний: пути решения»

(СОЧИ, 9 СЕНТЯБРЯ 2019 ГОДА)

Опубликовано в журнале Status Praesens. Гинекология, акушерство, бесплодный брак. – 2020. – №1 (64).– С. 50–51.

В работе междисциплинарного научного заседания под председательством засл. деятеля науки РФ, члена-корр. РАН, д-ра мед. наук, проф. **В.Е. Радзинского** приняли участие ключевые эксперты в области акушерства и гинекологии, иммунологии и дерматовенерологии: д-р мед. наук, проф. **О.В. Калюжин**, д-р мед. наук, проф. **Н.И. Тапильская**, д-р биол. наук, проф. **О.А. Гизингер**, д-р мед. наук, проф. **А.А. Хрянин**.

Проанализировав актуальные данные литературы и обсудив представленные результаты собственного клинического опыта, участники заседания пришли к заключению, что проблема вирусных заболеваний, в первую очередь вызванных вирусом простого герпеса (ВПГ), ВПЧ и цитомегаловирусом (ЦМВ), весьма актуальна и требует повышенного внимания к вопросам диагностики, лечения и профилактики. Докладчики и участники отметили важность последствий этих инфекций **при беременности**, когда вышеназванные агенты могут вызвать преэклампсию, задержку роста плода, преждевременную отслойку нормально расположенной плаценты и другие нарушения.

В настоящее время появилась важная парадигма – интегральный эффект разных вирусных инфектов, в результате оказывающий **кумулятивное воздействие** (так называемая инфекционная коалиция ВПГ). Можно предположить, что отдельные возбудители действуют одновременно и разнонаправленно, постепенно формируя в совокупности «бремя инфекции». Возможно, для возникновения серьезных патологических состояний критично не просто наличие вируса, а его **состояние латентности или репликации**. Конкретные механизмы влияния сочетанных вирусных инфекций на организм человека постепенно раскрываются.

Влияние вирусных инфекций на нормальный гомеостаз плаценты и их взаимодействие с материнской иммунной системой до конца не изучены [1]. Тем не менее в метаанализе 2015 года была убедительно доказана роль вирусного инфекционного фактора (ЦМВ, ВПГ, ВИЧ, ВПЧ, вируса гриппа) **в преждевременном прерывании беременности**, обусловленная негативным влиянием на физиологические процессы в трофобласте и плаценте [1–3].



В частности, персистенция ВПЧ способствует усилению цитотоксичности иммунокомпетентных клеток и секреции провоспалительных цитокинов, что может способствовать **нарушению имплантации эмбриона и инвазии трофобласта**. В настоящее время известны **механизмы гибели плода** в результате индуцированной вирусной инфекцией иммунологической агрессии против беременности, которая зависит от **адаптационной способности** децидуальных НК-клеток и их цитотоксичности [4]. Кроме того, инфицирование вирусом гепатита В, парвовирусом В19 или герпес-вирусом 8-го типа способно вызвать **лизис клеток** трофобласта. Активация вирусной инфекции (ЦМВ, герпес-вируса, ВПЧ, аденоассоциированного вируса, вируса гепатита В) в I и II триместрах беременности снижает инвазивный потенциал последнего [5, 6].

Результаты систематического обзора 2016 года свидетельствуют о том, что назначение иммуномодуляторов может быть оправдано у женщин **с привычным невынашиванием** и/или в плане прегравидарной подготовки (при отягощенном анамнезе) [7]. Нужно учитывать и негативную роль вирусных инфекций в развитии **мужской инфертильности**. В частности, ВПЧ выявлен в сперме 10–35,7% страдающих идиопатическим мужским бесплодием, при этом персистенция ВПЧ в семенной жидкости ассоциирована со снижением подвижности сперматозоидов [8, 9]. Таким образом, коррекция вирус-индуцированных дефектов продукции и функции ИФН типа I – рациональная тактика **комплексного лечения ВПЧ-инфекции**.

Многочисленные исследования подтверждают эффективность ИФН-α в лечении ВПЧ-ассоциированных заболеваний [10–15]. В этой связи наиболее рационально комбинированное применение **топических и системных** (в частности, ректальных) форм ИФН-α в комплексном лечении ВПЧ-инфекции. В свете высокого онкогенного потенциала многих типов ВПЧ особого внимания заслуживают антипролиферативные свойства ИФН типа I.

В настоящее время накоплен определенный опыт поведению беременных с клиническими проявлениями ВПЧ-инфекции. Адекватная терапия во время гестации, включающая патогенетически обоснованное назначение интерферонотерапии, улучшает состояние шейки матки, препятствует прогрессированию бородавок, снижает частоту осложнений и улучшает перинатальные исходы [16].

Хорошего терапевтического эффекта в виде **повышения частоты элиминации вируса**, регрессии плоскоклеточных интраэпителиальных поражений шейки матки низкой степени и уменьшения частоты

инфицирования новорожденных достигают при локальном применении человеческого рекомбинантного ИФН – геля ВИФЕРОН® – в сочетании с системным использованием этого препарата в виде ректальных суппозиторияв [17]. Последнее позволяет достичь высокой концентрации лекарственного средства.

Включение в состав комплексной **терапии внутриутробных инфекций у недоношенных** препарата ИФН-α с антиоксидантами – витаминами Е и С (ВИФЕРОН®) в дозе 150 000 МЕ 2 раза в сутки в течение 10–14 дней – статистически значимо снижало показатели летальности, частоту неврологической инвалидизации, а также бронхолегочной дисплазии и тяжелых форм ретинопатии недоношенных [18].

Применение этого лекарственного средства в комплексном лечении недоношенных новорожденных с внутриутробной ЦМВ-инфекцией при различных **жизнеугрожающих состояниях** неонатального периода оказывало положительное действие на клинические проявления и исход заболеваний, о чем свидетельствует снижение летальности в 2–3 раза [19]. Наличие в составе комплексного препарата хорошо зарекомендовавших себя в клинической практике антиоксидантов, витаминов Е и С, амплифицирует активность рекомбинантного ИФН в 10–14 раз [20].

С точки зрения современных терапевтических стратегий заслуживает внимания информация о том, что применение ИФН-α при лечении **эссенциальной тромбоцитопении** снижало частоту выкидышей и преждевременных родов. **Безопасность** применения **ИФН при беременности** наиболее изучена именно при этом заболевании [21]. В России системное введение ИФН-α разрешено с 14-й недели беременности, для топического в силу низкой абсорбции компонентов – ограничений нет.

Заключение

- Установлена роль вирусных инфекций (ВПЧ, ВПГ, ЦМВ) в «безвозвратных» репродуктивных потерях.
- Риск вирусных заболеваний (ВПЧ, ВПГ, ЦМВ) выше у лиц с недостаточностью противoinфекционной защиты.
- Вирусные инфекции (ВПЧ, ВПГ, ЦМВ) ускользают от врожденного иммунного ответа хозяина, в частности подавляя продукцию ИФН.
- В свете высокого онкогенного потенциала многих типов ВПЧ особого внимания заслуживают антипролиферативные свойства ИФН типа I.
- Коррекция вирус-индуцированных дефектов продукции и функции ИФН типа I служит рациональной стратегией интерферонотерапии вирусных инфекций (ВПЧ, ВПГ, ЦМВ).

Председатель экспертного заседания



Радзинский Виктор Евсеевич, засл. деятель науки РФ, член-корр. РАН, д-р мед. наук, проф., зав. кафедрой акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института Российского университета дружбы народов, вице-президент Российского общества акушеров-гинекологов, президент Междисциплинарной ассоциации специалистов репродуктивной медицины (МАРС) (Москва).

Ключевые эксперты



Калюжин Олег Витальевич, д-р мед. наук, проф. кафедры клинической иммунологии и аллергологии Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет) (Москва).



Тапильская Наталья Игоревна, д-р мед. наук, проф., ведущий научный сотрудник отделения вспомогательных репродуктивных технологий НИИ акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта (Санкт-Петербург).



Гизингер Оксана Анатольевна, д-р биол. наук, проф. кафедры иммунологии и аллергологии Медицинского института Российского университета дружбы народов (Москва).



Хрянин Алексей Алексеевич, д-р мед. наук, проф. кафедры дерматовенерологии и косметологии Новосибирского государственного медицинского университета, вице-президент РОО «Ассоциация акушеров-гинекологов и дерматовенерологов» (Новосибирск).

Список литературы

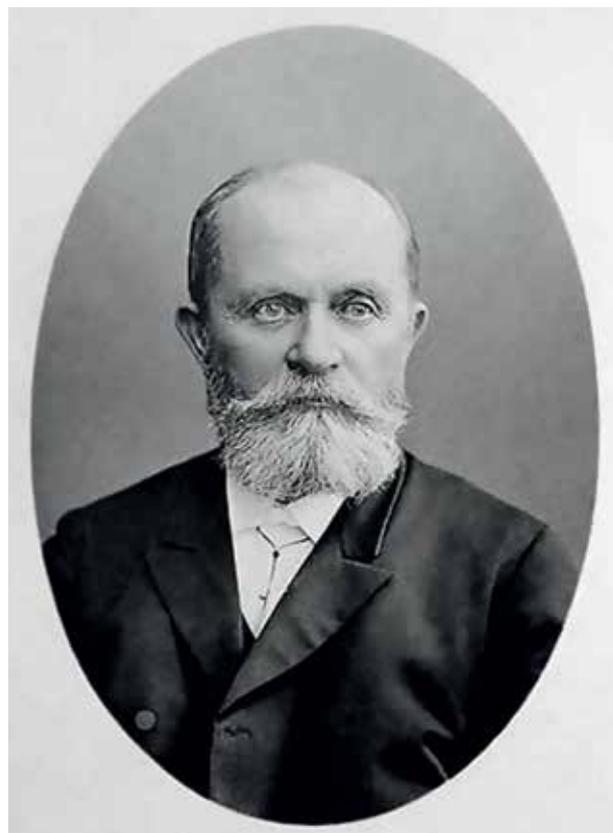
1. Silasi M., Cardenas I., Kwon J.Y. et al. /// Viral infections during pregnancy // Am. J. Reprod. Immunol. – 2015. – Vol. 73. – №3. – P. 199–213. [PMID: 25582523]
2. Giakoumelou S., Wheelhouse N., Cuschieri K. et al. /// The role of infection in miscarriage // Hum. Reprod. Update. – 2016. – Vol. 22. – №1. – P. 116–133. [PMID: 26386469]
3. León-Juárez M., Martínez-Castillo M., González-García L.D. et al. /// Cellular and molecular mechanisms of viral infection in the human placenta // Pathog. Dis. – 2017. – Vol. 75. – №7. [PMID: 28903546]
4. Jabrane-Ferrat N., Siewiera J. /// The up side of decidual natural killer cells: New developments in immunology of pregnancy // Immunology. – 2014. – Vol. 141. – №4. – P. 490–497. [PMID: 24256296]
5. Tabata T., Pettit M., Zydek M. et al. /// Human cytomegalovirus infection interferes with the maintenance and differentiation of trophoblast progenitor cells of the human placenta // J. Virol. – 2015. – Vol. 89. – №9. – P. 5134–5147. [PMID: 25741001]
6. Huang Q.T., Chen J.H., Zhong M. et al. /// The risk of placental abruption and placenta previa in pregnant women with chronic hepatitis B viral infection: A systematic review and meta-analysis // Placenta. – 2014. – Vol. 35. – №8. – P. 539–545. [PMID: 24934739]
7. Mekinian A., Cohen J., Aljotas-Reig J. et al. /// Unexplained recurrent miscarriage and recurrent implantation failure: Is there a place for immunomodulation? // Am. J. Reprod. Immunol. – 2016. – Vol. 76. – №1. – P. 8–28. [PMID: 26847715]
8. Garolla A., Pizzol D., Bertoldo A. et al. /// Sperm viral infection and male infertility: Focus on HBV, HCV, HIV, HPV, HSV, HCMV, and AAV // J. Reprod. Immunol. – 2013. – Vol. 100. – №1. – P. 20–29. [PMID: 23668923]
9. Foresta C., Noventa M., De Toni L. et al. /// HPV-DNA sperm infection and infertility: From a systematic literature review to a possible clinical management proposal // Andrology. – 2015. – Vol. 3. – №2. – P. 163–173. [PMID: 25270519]
10. Beglin M., Melar-New M., Laimins L. /// Human papillomaviruses and the interferon response // J. Interferon Cytokine Res. – 2009. – Vol. 29. – №9. – P. 629–635. [PMID: 19715460]
11. Yang J., Pu Y.G., Zeng Z.M. et al. /// Interferon for the treatment of genital warts: A systematic review // BMC Infect. Dis. – 2009. – Vol. 9. – P. 156. [PMID: 19772554]
12. Yuan J., Ni G., Wang T. et al. /// Genital warts treatment: Beyond imiquimod // Hum. Vaccin. Immunother. – 2018. – Vol. 14. – №7. – P. 1815–1819. [PMID: 29505317]
13. Westfechtel L., Werner R.N., Dressler C. et al. /// Adjuvant treatment of anogenital warts with systemic interferon: A systematic review and meta-analysis // Sex. Transm. Infect. – 2018. – Vol. 94. – №1. – P. 21–29. [PMID: 28819018]
14. Fathi R., Tsoukas M.M. /// Genital warts and other HPV infections: Established and novel therapies // Clin. Dermatol. – 2014. – Vol. 32. – №2. – P. 299–306. [PMID: 24559567]
15. Kollipara R., Ekhlasi E., Downing C. et al. /// Advancements in pharmacotherapy for noncancerous manifestations of HPV // J. Clin. Med. – 2015. – Vol. 4. – №5. – P. 832–846. [PMID: 26239450]
16. Зароченцева Н.В., Малиновская В.В., Торшина З.В. /// Особенности иммунокорректирующей терапии у беременных с папилломавирусной инфекцией // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2014. – Т. 14. – №3. – С. 57–63.
17. Тапильская Н.И., Воробцова И.Н., Гайдуков С.Н. /// Применение «Виферона» в третьем триместре беременности с целью профилактики инфицирования новорожденных вирусом папилломы человека // Практическая медицина. – 2009. – Т. 2. – №34. – С. 101–102.
18. Солдатова И.Г., Гетия Е.Г., Панкратьева Л.Л. и др. /// Оценка клинико-экономической эффективности препарата рекомбинантного интерферона-2b человека — ВИФЕРОН® в комплексной терапии тяжелых neonатальных инфекций // Педиатрия. – 2011. – Т. 90. – №5. – С. 67–76.
19. Павлова М.В., Федорова Н.Е., Гаджиева З.С. и др. /// Алгоритм лабораторной диагностики врожденной цитомегаловирусной инфекции у недоношенных детей и влияние терапии Вифероном на течение внутриутробных инфекций // Педиатрия. – 2009. – Т. 87. – №2. – С. 55–62.
20. Бабанов С.А., Агаркова И.А. /// Клиническая фармакология препаратов интерферона и их место в терапии инфекций уrogenитального тракта // Медицинский совет. – 2012. – №7. – С. 31–36.
21. Yazdani Brojeni P., Matok I., Garcia Bournissen F. et al. /// A systematic review of the fetal safety of interferon alpha // Reprod. Toxicol. – 2012. – Vol. 33. – №3. – P. 265–268. [PMID: 22200624]



Федор Иванович Синицын: первый андролог России

АВТОР АННА ВАЙЦЕХОВСКАЯ

ДО КОНЦА XIX СТОЛЕТИЯ АНДРОЛОГИЯ-УРОЛОГИЯ В ОТЕЧЕСТВЕННОЙ МЕДИЦИНЕ НЕ ВЫДЕЛЯЛАСЬ В ОТДЕЛЬНУЮ ДИСЦИПЛИНУ И НЕ ПОЛУЧАЛА ДОЛЖНОГО ВНИМАНИЯ. ВСЕ ИЗМЕНИЛОСЬ БЛАГОДАРЯ ТАЛАНТЛИВОМУ ВРАЧУ, УЧЕНОМУ МИРОВОГО МАСШТАБА **ФЕДОРУ ИВАНОВИЧУ СИНИЦЫНУ**. ИМЕННО ОН ЗАЛОЖИЛ ФУНДАМЕНТ НОВОЙ ДИСЦИПЛИНЫ, ВОСПИТАЛ ПОКОЛЕНИЕ БЛИСТАТЕЛЬНЫХ РОССИЙСКИХ УРОЛОГОВ И ДОБИЛСЯ ОТКРЫТИЯ ПЕРВОЙ В РОССИИ АНДРОЛОГИЧЕСКОЙ КЛИНИКИ.



Archive PL/Alamy/TACC

НАЧАЛО ПУТИ

Будущий врач, профессор и педагог родился в 1835 году в бедной семье священника в селе Воркунове Тверской губернии. Кажется, судьба мальчика определена заранее и должна быть связана с богословием. И действительно, он успешно окончил духовное училище, а затем в 1855 году – Тверскую семинарию. Однако, потратив многие годы на духовное образование, Федор Иванович все-таки не стал священником. К 20 годам он понял, что его призвание – медицина. Не встретив препятствий со стороны близких, в 1859 году Синицын достойно сдал экзамены и поступил на медицинский факультет знаменитого

Московского университета, где стал одним из лучших студентов.

После университета, как казенный стипендиат, Федор Иванович был призван на военную службу. В течение 7 лет он прослужил в качестве военного врача при 37-м пехотном Нейшлотском, лейб-гвардии Курляндском и 4-м пехотном Капорском полках. Работал в военных больницах в качестве хирурга, ординатора, заведующего, вел частную практику, выполнял множество различных оперативных вмешательств. Среди них – удаление злокачественных опухолей, ампутации, помощь при родах, в том числе в непростых условиях и без самых необходимых инструментов,

оперировал даже новорожденных. В годы военной службы Федор Иванович провел и первую урологическую операцию – удаление камня из мочевого канала с помощью разреза уретры.

УЧЕБА ПРОДОЛЖАЕТСЯ

В 1869 году молодой врач был командирован из полка в Московский университет для сдачи докторского экзамена и написания диссертации по теме «О влиянии шейного симпатического нерва на питание глаза», которую блестяще защитил в 1871 году. Получив степень доктора, Сеницын остался в Москве, занимался специальной хирургией, в том числе в сфере офтальмологии, на которой долгое время специализировался, и патологической анатомией, а в 1873 году покинул военную службу, чтобы сосредоточиться на совершенствовании знаний и навыков.

До 1875 года Федор Иванович изучал хирургию у знаменитых наставников: профессоров В.А. Басова и И.П. Матюшенкова. Последний сыграл особую роль в его жизни. И.П. Матюшенков был первым председателем Московского хирургического общества, руководил клиникой под названием «Специальная факультетская клиника болезней мочевых и половых органов». Именно во время учебы у этого выдающегося врача Федор Сеницын принял окончательное решение посвятить жизнь урологии.

В 1875 году по ходатайству Московского университета Министерство народного просвещения направило Сеницына, как сейчас бы сказали, в заграничную командировку на два года. Федор Иванович работал в известных немецких и австрийских урологических клиниках Ф. Гюйона, Г. Симона и Л. Диттеля, автора научного сочинения «О сужениях мочеиспускательного канала и их последствиях».

Изучая западную практику, российский врач серьезно занимался проблемой мочеполовых болезней. При этом он отличался критическим мышлением: блеск европейских наставников не мешал ему видеть как достоинства, так и недостатки их методик. Новые знания Федор Иванович впитывал увлеченно. «Я немало времени посвятил изучению болезней мочеполовых органов как в анатомо-патологическом, так и в клиническом отношении. Обилие патолого-анатомического материала,

При написании научных работ Федор Сеницын внимательно изучал открытия и наработки как российских, так и зарубежных коллег, в чем ему помогало прекрасное знание английского, французского и немецкого языков

множество препаратов, собранных профессором Диттелем и доцентом Энглишем, придавали значительный интерес делу и много способствовали его уяснению», – написал он в одном из писем, отдавая должное иностранным наставникам.

Письма Сеницына были опубликованы в «Московском врачебном вестнике», наглядно продемонстрировав прекрасную подготовку и острый ум ученого. Наставник молодого врача, впечатленный глубиной знаний своего ученика, выдвинул его на вакантную доцентуру. Так Федор Иванович был принят в Московский университет доцентом кафедры теоретической хирургии, где начал преподавать урологию.

ТАЛАНТ ПЕДАГОГА

Формировать основы новой дисциплины было непросто, ведь ни программы обучения, ни наглядных материалов еще не было. Ученики Сеницына вспоминали, что Федор Иванович часто брал с собой кого-либо из пациентов и в начале лекции давал характеристику состояния больного. Поддача Сеницына была интересной, яркой и традиционно привлекала большую аудиторию. Он наизусть



цитировал труды русских и иностранных ученых, при этом давал информацию так, что лекции, продолжавшиеся более двух часов, не утомляли и легко усваивались. Зачастую занятие завершалось под оглушительные овации слушателей.

В курс лекций по андрологии вошли диагностика и лечение множества заболеваний, в том числе гонореи. Студентам предлагался дополнительный доцентский курс, посвященный основным разделам андрологии, топографической анатомии и оперативной хирургии мочевых и половых органов, а также практическим занятиям по выполнению операций на мочеточниках, мочевом пузыре, предстательной железе, мочевом канале.

По лекциям Ф.И. Сеницына было издано «Краткое руководство к изучению болезней мочевых и половых органов» – одно из первых российских учебных пособий по урологии.



Федор Сеницын подготовил и опубликовал более 26 работ, посвященных вопросам лечения заболеваний мочевого пузыря, предстательной железы, мочеполовых органов. Его статьи о семенных кистах, мочекаменной болезни, камнедроблении, камнесечении, эписпадии и гипоспадии, гемоглобинурии, стриктурах уретры стали опорой для дальнейших исследований в области урологии-андрологии.

Многое сделал профессор Сеницын и для практического развития новой дисциплины. Он разработал метод экстренного расширения мочеиспускательного канала при его сужении, усовершенствовал и внедрил в практику стальные бужи с кривизной, соответствующей кривизне задней части уретры. Впервые в истории медицины Сеницын предложил двустороннюю кастрацию у больных с аденомой предстательной железы и с успехом выполнил ее. Этот метод лег в основу современной гормональной терапии рака предстательной железы. Сегодня хирургическая кастрация остается одним из способов остановить развитие злокачественной опухоли за счет блокирования выработки до 95% тестостерона.

Студенты очень любили талантливого педагога. Он относился к ним по-отечески, но никогда не подавлял авторитетом. Федор Иванович не уставал повторять, что врачу важно предавать общественности и успехи в медицине, и ошибки, да и сам не скрывал собственных неверных решений или профессиональных неудач. Благодаря глубоким знаниям, уникальному клиническому опыту, таланту наставника Федор Иванович сумел воспитать плеяду выдающихся российских урологов-андрологов, заложил московскую школу урологов. Его учениками стали знаменитые врачи П.Ф. Богданов, Е.Ф. Вашкевич, А.А. Вагатов и другие. Наряду с преподавательской деятельностью Федор Иванович много времени посвящал и клинической практике.

ПЕРВАЯ АНДРОЛОГИЧЕСКАЯ КЛИНИКА

В 1884 году Сеницын был назначен экстраординарным профессором кафедры хирургической патологии, а через два года при медицинском факультете Московского университета была открыта клиника мочевых и половых органов на 11 коек. В 1890 году она получила название андрологической – это была первая клиника в России, куда можно было обратиться именно с уролого-андрологическими проблемами.

Учреждение неоднократно пытались закрыть как нерентабельное, но профессор отстаивал клинику. Некоторое время приходилось практически выживать, не было даже оборудованной операционной комнаты, операции выполняли чуть ли не в проходных кабинетах. Но даже в таких условиях за медицинской помощью обращались все больше пациентов. Во многом это было связано с тем, что до открытия клиники Сеницына пациенты с заболеваниями мочеполовой системы были вынуждены обращаться в общие клиники или к хирургам, которые не всегда могли оказать помощь в достаточной степени: в то время слишком мало внимания уделялось изучению и лечению уролого-андрологических заболеваний. Более того, нередко жалобы пациентов на проблемы с мочеполовой системой не считались значимыми. Об этом неоднократно говорил Сеницын: «В андрологии встречаются явления, которые, будучи часто признаваемы за маловажные страдания, влекут за собой тяжелые, а иногда и губительные последствия. Укажу для примера на ушибы и поражения наружных половых органов,

на искривления, рубцы и сужения как последствия тех же страданий. Каждая из сказанных болезненных форм в состоянии бывает вызвать то серьезное расстройство половой функции, то мочевой, то нарушения обеих вместе. Между тем эти же самые страдания не удостоиваются быть принятыми в общих клиниках, или, если и принимаются, то остаются в тени и затушевываются другими страданиями, признаваемыми за более важные. Эти маловажные по внешности и многозначные по существу страдания найдут себе должную оценку только в андрологии, с объяснением их значения местного и общего на весь организм».

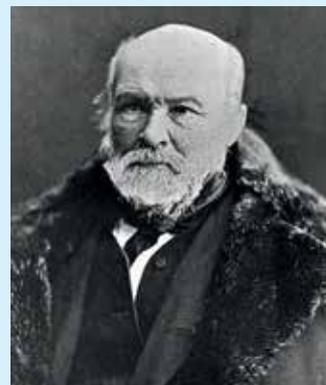
Профессор напоминал, что андрология совмещает в себе не только общехирургические болезни, а комплекс хирургических, терапевтических, венерологических и неврологических патологий. Синицын утверждал: это направление практической медицины должно и может составлять самостоятельную кафедру и врач-уролог должен быть одновременно хирургом, терапевтом, венерологом и невропатологом. Он также напоминал об обособлении гинекологии, которое произошло раньше, и восклицал: «Почему же для преподавания гинекологии должен быть и существует отдельный самостоятельный преподаватель, а для андрологии оно не полагается?!»

В 1890 году клиники медицинского факультета перевели в новое здание, но андрологическое отделение было решено оставить в старой больнице. На тот момент оно насчитывало 25 коек и уже имело отдельную операционную. Однако и этого было мало, о чем не уставал говорить Федор Иванович. В 1892 году количество коек было увеличено до 40. Пациенты шли непрерывным потоком в клинику, которой руководил знаменитый профессор. Он виртуозно работал с заболеваниями мочевого пузыря, уретры и мошонки, а в камнедроблении, по воспоминаниям современников, не знал равных.

ЖИЗНЬ ВО ИМЯ ЛЮДЕЙ

Известный хирург помогал всем, независимо от достатка, следуя принципу «всякий платит, сколько хочет и сколько может, сообразуясь со своими средствами». Прием больных, операции, обучение студентов и научную работу Федор Иванович сочетал с общественной деятельностью. Долгие годы избирался

Если Федор Синицын вошел в историю как основоположник российской андрологии, то его современник, знаменитый Николай Пирогов, считается «отцом русской хирургии». Известно,



РИА Новости

что он стал первым, кто создал атлас топографической анатомии, применил эфирный наркоз (предварительно испытал его на себе) и предложил использовать гипсовую повязку при ранениях конечностей. Но не все знают о достижениях Николая Ивановича в области урологии. Именно Пирогов стал первым врачом, который установил пациенту мочевой катетер, а принцип, заложенный им в основу сформулированной ученым классификации повреждений уретры, используется и сегодня. Виртуозный хирург, Николай Иванович выполнял самые разные оперативные вмешательства, и многие предложенные им хирургические техники актуальны до сих пор. Например, впервые проведенный Пироговым разрез для перевязки общей подвздошной артерии применяется для обнажения средней и нижней части мочеточника и в медицине XXI века.

в Московскую городскую думу, был учредителем и председателем Московского общества хирургов и хирургической секции Пироговского общества врачей.

Федор Иванович Синицын скончался 14 октября 1907 года в возрасте 72 лет. Он умер внезапно, во время службы в университетской церкви, от «паралича сердца», не успев осуществить всех своих планов. Самая заветная мечта профессора сбылась лишь через 16 лет, когда при Московском университете была открыта самостоятельная кафедра андрологии. Возглавил отделение мочеполовых болезней при новой кафедре один из лучших учеников Федора Ивановича Синицына П.Ф. Богданов, продолжив дело своего знаменитого наставника, заветавшего служить медицине, науке, людям.



Кроссворд



ПО ВЕРТИКАЛИ:

1. Соединительнотканная часть кожи, расположенная под эпидермисом.
2. Структурно-функциональная единица жизни, обладающая собственным обменом веществ и способная к воспроизведению.
4. Результат работы врача-репродуктолога.
5. Детектив Станислава Лема с «медицинским» названием.
7. Витамин с мощными антиоксидантными свойствами, в присутствии которого увеличивается специфическая противовирусная активность интерферона альфа-2b.
8. Он – вся наша жизнь.
10. Одно из основных понятий, разработанных Фрейдом.
13. Немецкий физик, создавший прибор, автоматически считающий количество попавших в него ионизирующих частиц.
14. Один из «цветов» жизни.
16. Препарат первой линии для лечения бактериального простатита.
18. Семья по отношению к социуму.
19. Бесцветная жидкость, образующаяся из плазмы путем фильтрации в межклеточное пространство.

21. Вирусное заболевание, которое, предположительно, может быть связано с болезнью Альцгеймера.
22. Представитель группы антибиотиков, способных проникать внутрь клетки.
23. Антропометрический признак, показатель физического развития.
24. Орган, состоящий из секреторных клеток.
25. Сведения, которые врач черпает из беседы с пациентом.
27. Отросток, по которому нервные импульсы направляются к органам и клеткам.

ПО ГОРИЗОНТАЛИ:

2. Непарный трубчатый орган мочевого выделительной системы, который соединяет мочевой пузырь с внешней средой.
3. Белая кровяная клетка.
6. Вид вечнозеленых деревьев из рода теоброма, масло которого широко применяют как в кондитерской, так и в фармацевтической промышленности.
9. Анализ, позволяющий установить фертильность мужчины.
10. Патологическое многословие.

11. Врач, основным направлением деятельности которого являются заболевания мужского репродуктивного тракта.
12. Нерастворимое в воде маслянистое вещество, которое содержится в растительных и животных тканях.
15. Американский писатель, король ужасов, герой которого, впоследствии блистательно сыгранный Томом Хэнксом, мистическим образом вылечился от острого простатита.
17. Так в простонародье называют лекарственную форму, которая расплавляется или растворяется при температуре тела.
19. Двойной слой молекул, отделяющий содержимое клетки от внешней среды.
20. Фармакологическая группа, к которой принадлежит интерферон альфа-2b.
22. Прием, используемый для получения секрета простаты.
23. Величина, определяющая однократный прием какого-либо вещества.
25. Один из библейских камней, халцедоновая разновидность кварца.
26. Галеновый препарат.
27. Медицинский инструмент для забора материала из уретры.



ООО «ФЕРОН», российская фармацевтическая компания полного цикла:

разработка, производство, продвижение противовирусных иммуномодулирующих препаратов ВИФЕРОН®.



Производственные площадки, расположенные в Москве и Лобне,

оснащены новейшим оборудованием, выпускают продукцию в соответствии с международными стандартами качества GMP.

Лабораторный комплекс контроля качества

проводит контроль всех поступающих партий сырья, материалов и выпускаемой готовой продукции более чем по 250 показателям.



Для медицинских работников и фармацевтов.

P N000017/01 P N001142/02 P N001142/01



ферон

+7 (495) 646-12-19

viferon.su

ВИФЕРОН®

Бережная защита от вирусов



VIFERON.SU

Лечение и профилактика широкого спектра вирусно-бактериальных заболеваний (ОРВИ и грипп, в том числе, осложненные бактериальными инфекциями, герперсвирусные и урогенитальные инфекции)



Разрешен детям с первых дней жизни и будущим мамам с 14 недели беременности¹



Входит в 40 стандартов оказания медицинской помощи Минздрава РФ³



Самый назначаемый препарат от ОРВИ для детей с первых дней жизни²



Производится в соответствии с международными стандартами GMP⁴

Реклама



P N000017/01 P N001142/02 P N001142/01

Для медицинских работников и фармацевтов

1. Детям: ВИФЕРОН® Суппозитории/Гель – с рождения; ВИФЕРОН® Мазь – с 1 года
Беременным: ВИФЕРОН® Суппозитории – с 14 недели гестации,
ВИФЕРОН® Мазь/Гель – без ограничений
2. ВИФЕРОН® Суппозитории/Гель

2. Russian Pharma Awards 2019
3. <http://www.rosminzdrav.ru>
4. Заключение Минпромторга России
GMP-0017-000451/20 от 16.01.2020