

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ РЕЗИСТЕНТНОЙ ТРИХОМОНАДНОЙ ИНВАЗИИ В СОЧЕТАНИИ С ХЛАМИДИОЗОМ, МИКОПЛАЗМОЗОМ И ГЕНИТАЛЬНЫМ ГЕРПЕСОМ

И.Э. Лукьянов

Харьковский национальный медицинский университет МЗ Украины

Резюме. В обзорной статье, содержащей также результаты собственных исследований, представлены данные о распространенности и механизмах резистентности *Trichomonas vaginalis* к метронидазолу. Изложен современный взгляд на проблему лечения трихомонадной инвазии, в сочетании с бактериальными и вирусными возбудителями. Сочетанное применение нитроимидазолов с антигельминтными препаратами у 53 больных с урогенитальной микст-инфекцией достоверно повышало эффективность терапии. Установлено, что подключение разработанного метода озонотерапии у 85 больных позволяло получить наиболее благоприятные результаты с нормализацией всех основных клинико-лабораторных показателей.

Ключевые слова. *Trichomonas vaginalis*, микст-инфекции, резистентность, 5-нитроимидазолы, бензимидазолы, лазеротерапия, озонотерапия

Урогенитальный трихомоноз вызывается простейшим одноклеточным паразитом *Trichomonas vaginalis* и является в настоящее время одной из наиболее распространенных инфекций, передающихся половым путем (ИППП). По данным ВОЗ, трихомонозом ежегодно заболевают от 170 до 200 млн человек [2]. Трихомонадная инвазия поражает органы мочеполовой сферы мужчин и женщин, причем до половины случаев протекает бессимптомно. Даже в отсутствие клинических проявлений инфицирование *T. vaginalis* может приводить к неблагоприятным последствиям. Так, показана связь между трихомонозом и развитием воспалительных заболеваний органов малого таза и бесплодия [12]. Трихомонадная инвазия

значимо повышает предрасположенность к заражению другими ИППП, в т. ч. ВИЧ-инфекцией [16].

Существенно, что трихомоноз относительно редко протекает как моноинфекция. У большинства пациентов (70-90 %) *T. vaginalis* входит в состав ассоциаций микроорганизмов, наиболее часто включающих генитальные микоплазмы (47,3 %), гонококки (29,1 %), гарднереллы (31,4 %), уреоплазмы (20,9 %), хламидии (18,2 %) и грибы (15,7 %) [7]. Одним из факторов, обуславливающих формирование подобных ассоциаций, является способность трихомонад осуществлять незавершенный фагоцитоз различных микроорганизмов, создавая резервуар патогенной флоры в организме и защищая ее от воздействия фак-

торов иммунной системы и лекарственных средств. В силу вышеуказанного излечение от трихомонадной инфекции приобретает особую важность, поскольку ее присутствие может стать причиной неэффективности терапии и рецидива других ИППП [6].

Основными средствами терапии трихомонадной инфекции являются препараты группы 5-нитроимидазолов, причем метронидазол до сих пор остается наиболее широко применяющимся из их числа. Препараты этой группы входят в отечественные и международные рекомендации по лечению трихомоноза (см. таблицу 1). Так, эффективность системной терапии трихомонадной инфекции метронидазолом достигает при одновременном лечении сексуального партнера 95 % [15], тинидазолом - 90-99 % [27]. Однократный прием препаратов в дозе 2 г считается предпочтительным, поскольку сопровождается уменьшением их курсовой дозы, повышением комплаентности и снижением риска развития нежелательных лекарственных реакций [16].

Неэффективность терапии урогенитального трихомоноза может быть обусловлена целым рядом факторов, связанных с особенностями пациента и возбудителя. Наиболее частая причина неэффективности лечения – нарушение режима лечения и реинфекция, также, безусловно, резистентность *T. vaginalis* к метронидазолу. Среди других возможных причин указывают недостаточную абсорбцию препарата в желудочно-кишечном тракте, низкую степень его доставки к месту поражения, инактивацию микрофлорой влагалища, а также низкую концентрацию цинка в плазме крови [31]. Частота рецидивов трихомоноза после лечения составляет 20-40 %, причем в 36 % причиной возникновения рецидивов является реинфекция. Кроме того, даже после успешной эрадикации трихомонад воспалительный процесс может сохраняться, поддерживаясь сопутствующей микрофлорой и создавая у врача ложное представление о неэффективности лечения [31].

Первые случаи резистентности *T. vaginalis* к метронидазолу были зареги-

стрированы в 1962 г. [31]. Поданным CDC США, в 1989 г. до 5 % всех клинических изолятов трихомонад обладали устойчивостью к данному препарату. При этом уровень устойчивости большинства штаммов был низким и лишь отдельные изоляты были высокорезистентными [16]. Указанная тенденция сохранялась и в последующие годы. Так, тестирование 126 клинических штаммов *T. vaginalis*, выделенных в 2004-2005 гг., выявило резистентность к метронидазолу у 9,5 % изолятов, причем ее уровень был низким у 7,9 % штаммов, средним или высоким - у 1,6 % [13].

Устойчивость трихомонад к метронидазолу тесно связана с механизмом действия препарата. Производные 5-нитроимидазолов сами по себе не обладают цитотоксичностью. Их эффект основан на способности простейших восстанавливать нитрогруппу препаратов с образованием метаболитов, которые повреждают ДНК, оказывая тем самым процистостатический эффект. Активация 5-нитроимидазолов происходит в гидрогеназах *Trichomonas vaginalis* (органеллах, заменяющих митохондрии и принимающих участие в синтезе АТФ) с участием пируват-ферредоксин оксидоредуктазы, гидрогеназы и других ферментов [16]. В основе формирования устойчивости трихомонад лежит нарушение процессов превращения препаратов в активные метаболиты. Резистентность подразделяется на аэробную и анаэробную. При аэробной резистентности у трихомонад ингибируется транскрипция гена, кодирующего синтез ферредоксина, а при анаэробной - наблюдается полное отсутствие или снижение активности пируват-ферредоксин оксидоредуктазы и гидрогеназы [22]. Аэробная резистентность является основным клинически значимым механизмом устойчивости *T. vaginalis* к метронидазолу. Анаэробная устойчивость выявляется преимущественно у лабораторных штаммов [17]. Данный тип устойчивости развивается *in vitro* при культивировании штаммов *T. vaginalis* в присутствии сублетальных доз метронидазола с их постепенным повышением (от 1 до 100 мг/мл) в течение 12-21 месяцев [16].

Таблиця.1
Рекомендації по лечению инвазии *Trichomonas vaginalis* у взрослых, небеременных лиц (на языке оригинала)

<p>Наказ МОЗ України № 312 від 08.05.2009 р. [8]</p>	<p>2011 European (IUSTI/WHO) Guideline on the Management of Vaginal Discharge [18]</p>	<p>Клинические рекомендации по кожным и венерическим болезням (Россия, 2008) [9]</p>	<p>CDC. Sexually Transmitted Diseases Treatment Guideline P. MMWR. 2010; 59 (No. RR-12). [15]</p>
<p><u>Препаратами вибору</u> <u>вважається імідазолна група:</u> метронідазол, тинідазол, орнідазол. З інтравагінальних засобів використовують: гінальгін, клотримазол, хлорхінальдин, тинідазол, метронідазол, нагатаміцин, полівідона йодид. <u>Лікування неускладненого урогенітального трихомоніазу</u> амбулаторно – 5-10 діб. <u>Лікування ускладненого урогенітального трихомоніазу</u> проводиться в умовах стаціонару тривалістю до 14 діб. З метою поліпшення проникнення препарату в зону запалення пацієнтам призначається фізіотерапія (лазеротерапія, СМВ-магнітотерапія, СМВ-терапія, фонофорез з гідрокортизоном)</p>	<p><u>Recommended regimens:</u> 1st choice: Metronidazole 400-500 mg orally twice daily for 5 to 7 days OR Metronidazole 2 gram orally in a single dose OR Tinidazole 2 g orally in a single dose</p> <p><u>For patients failing either of these regimens:</u> Metronidazole 400 mg tds for 7 days with metronidazole 1g PR or 1g PV daily for 7 days OR Metronidazole (or tinidazole) 2g daily for 3 days to 5 days OR High dose intravenous metronidazole OR Nimorazole 2g orally with sulphonomide (Sultrin) pessaries bd for 10 dayP.</p>	<p><u>Рекомендуемые схемы:</u> метронидазол 2 г внутрь однократно, ИЛИ орнідазол 1,5 г внутрь однократно, ИЛИ тинідазол 2 г внутрь однократно. <u>Альтернативные схемы:</u> орнідазол 500 мг внутрь каждые 12 ч в течение 5 дней, ИЛИ метронидазол 500 мг внутрь каждые 12 ч в течение 7 дней <u>Лечение осложненного или рецидивирующего урогенитального трихомоноза и трихомоноза других локализаций:</u> метронидазол 500 мг внутрь 3 раза в сутки в течение 7 дней, ИЛИ тинідазола или метронидазола 2 г внутрь 1 раз в сутки в течение 3-5 дней, ИЛИ орнідазол 500 мг внутрь каждые 12 ч в течение 10 дней. <u>Рефрактерный трихомоноз</u> Метронидазол 0,5 г внутрь 3 раза/сут 7 дней. ИЛИ Тинідазол или метронидазол 2 г внутрь 1 раз/сут 3 дня. ИЛИ Орнідазол 0,5 г внутрь 2 раза/сут 10 дней. Возможна сопутствующая терапия антипротозойными и противовоспалительными препаратами и местное применение метронидазола в дозе 0,5 г (вагинальная таблетка) 1 раз/сут 6 дней.</p>	<p><u>Recommended Regimens:</u> Metronidazole 2 g orally in a single dose OR Tinidazole 2 g orally in a single dose</p> <p><u>Alternative Regimens:</u> Metronidazole 500 mg orally twice a day for 7 days OR tinidazole at 2 g orally for 7 dayP.</p> <p>Clinical improvement has been reported with several alternative regimens including intravaginal paromomycin in combination with high-dose tinidazole, intravaginal boric acid, and nitazoxanide. Higher dose tinidazole at 2-3g for 14 days, often in combination with intravaginal tinidazole can be considered.</p>

Терапия трихомонадной инфекции, вызванной резистентными к метронидазолу штаммами возбудителя, сводится к следующим вариантам:

- изменение режима терапии метронидазолом (повышение дозы, увеличение длительности терапии, изменение пути введения и т. п.);
- применение других препаратов группы 5-нитроимидазолов;
- применение лекарственных средств других групп.

Необходимо отметить, что доказанной эффективностью при трихомонадной инфекции обладают только 5-нитроимидазолы, тогда как данные о положительном эффекте других групп являются разрозненными, противоречивыми и не позволяют рассматривать их в качестве адекватной терапевтической альтернативы. Согласно рекомендациям ВОЗ, случаи трихомоноза, при которых стандартные схемы неэффективны, могут быть излечены высокими (часто удвоенными) дозами метронидазола с увеличением длительности терапии [20]. Эффективность подобного подхода не превышает 80 % [30]. Приведенная тактика не применима для трихомонад с высоким уровнем резистентности, поскольку требуемые для ее преодоления дозы препарата токсичны. При попытках комбинации метронидазола с другими лекарственными средствами, эффективность не доказана или подтверждается лишь эпизодическими клиническими наблюдениями [21], однако вопрос о целесообразности подобной тактики остается открытым. По мнению ряда авторов, внутривенное введение метронидазола в комбинации с его пероральным и нередко интравагинальным назначением позволяет снижать курсовую дозу и, соответственно, риск развития нежелательных реакций, но данная тактика также дискуссионна [6, 27, 30, 10].

В терапии трихомонадной инфекции, вызванной резистентными к метронидазолу трихомонадами, широко исполь-

зуются другие 5-нитроимидазолы. Все препараты указанной группы обладают аналогичным механизмом действия, различаются по фармакокинетическим параметрам и профилю безопасности. Хотя однотипный механизм действия обуславливает возможность развития перекрестной резистентности, она является неполной и выявляется относительно редко [17, 32]. Так, только 1 (0,8 %) из протестированных штаммов *T. vaginalis* обладал устойчивостью низкого уровня к тинидазолу (МПК 50 мкг/мл), тогда как к метронидазолу были резистентными 9,5 % изолятов [13].

Согласно как отечественным, так и международным рекомендациям, тинидазол является вторым после метронидазола препаратом выбора для терапии трихомонадной инфекции (см. таблицу 1). Показана эквивалентная, а в ряде случаев более высокая клиническая и микробиологическая эффективность тинидазола по сравнению с метронидазолом при однократном приеме препаратов в дозе 2 г [8, 9, 15, 18]. Тинидазол обладает более длительным периодом полувыведения, чем метронидазол, и создает в тканях более высокие концентрации. При этом уровень препарата в отделяемом слизистой оболочки влагалища приближается к таковому в плазме крови, что свидетельствует о более эффективной доставке тинидазола в данную область по сравнению с метронидазолом [24]. Минимальная подавляющая концентрация тинидазола в отношении *Trichomonas vaginalis* ниже таковой для метронидазола, что проявляется клинической эффективностью меньших доз тинидазола и более редким развитием нежелательных лекарственных реакций при его использовании [30]. Эффективность однократного приема тинидазола внутрь в дозе 2 г составляет 90-100 % при нерезистентном урогенитальном трихомонозе [13, 27]. При использовании высоких доз препарата (2-3 г внутрь и 1-1,5 г интра-

вагинально в течение 14 дней) в терапии резистентного трихомоноза данный показатель достигает 92 % [29]. Таким образом, тинидазол можно считать одним из препаратов выбора при терапии инфекции, вызванной резистентными к метронидазолу штаммами *T. vaginalis*, однако необходимо учитывать возможность развития к нему перекрестной резистентности [1, 19, 28]. К числу других нитроимидазолов, которые потенциально можно использовать в терапии трихомонадной инфекции, относятся орнидазол, ниморазол, секнидазол, тернидазол. Орнидазол и секнидазол подобно тинидазолу имеют более длительный период полувыведения по сравнению с метронидазолом. Ниморазол, напротив, элиминируется быстрее. Тем не менее, препарат обладает выраженной антипротозойной активностью, поскольку два его основных метаболита более активны, чем метаболиты метронидазола [11, 25]. Сравнительные исследования метронидазола и других 5- нитроимидазолов показали, что однократный прием большинства препаратов в дозе 1,5-2 г сопровождается хорошим клиническим эффектом при относительно благоприятном профиле безопасности [30]. Основным фактором, ограничивающим использование препаратов данной группы, является развитие перекрестной резистентности. Большинство лекарственных средств, не относящихся к 5- нитроимидазолам, не исследовалась с позиций доказательной медицины, или не доказана их эффективность [26]. Их невысокая эффективность и/или высокая токсичность не позволяют рекомендовать их для использования при трихомонадной инфекции, за исключением случаев, когда другие терапевтические альтернативы исчерпаны [1, 14, 23]. Сложившаяся ситуация диктует необходимость разработки эффективных антитрихомонадных препаратов.

Известно, что противоглистные препараты (альбендазол, мебендазол) активны также в отношении патогенных простей-

ших, вызывая нарушение утилизации глюкозы тормоз синтеза АТФ. Этот механизм отличается от действия 5-нитроимидазолов. Применение нами 5–6-дневных курсов лечения мебендазолом по 0,5 г 2–3 раза в день или альбендазолом по 0,4 г 2 раза в день показало их эффективность в лечении устойчивых к метронидазолу штаммов трихомонад (*Пат. 5478 и UA, Бюл. № 3, 2005 и Пат. 5477 и UA, Бюл. № 3, 2005*). Последовательное применение нитроимидазолов с антигельминтными препаратами, как усилителями антипротозойной терапии, клинически апробированы при лечении 53 (32,9 %) больных с урогенитальной микст-инфекцией [4, 5]. Наиболее значимый положительный эффект в элиминации урогенитальных трихомонад достигнут при назначении в течение 10 дней альбендазола по 400 мг 2 раза в день после назначения орнидазола по 500 мг 2 раза в день (*Пат. 75397 и UA, Бюл. № 22, 26.11.2012*) или мебендазола по 500 мг 2 раза в день после назначения ниморазола по 500 мг 2 раза в день в течение 10 дней (*Пат. 80882 и UA, Бюл. № 11, 10.06.2013*).

Под нашим наблюдением был 161 больной, лечившийся амбулаторно на базе Медицинского центра «Экомед» (Лицензия МЗ Украины серия АВ № 53911 от 25 марта 2010 г.) и Медицинского центра «ДНК» (Лицензия МЗ Украины серия АВ № 526240 от 11 февраля 2010 г. № 3). По результатам обследования выявлена следующая патогенная микрофлора: трихомонады у 119 больных (73,9 %), хламидиоз у 116 (72,1 %), генитальные микоплазмы у 87 (54,0 %), уреоплазмы у 74 (46,0 %) и гарднереллы у 40 (24,8 %) больных. Помимо этого диагностирована в данной группе у 123 (77,2 %) больных хроническая латентно текущая (бессимптомная) вирусная инфекция: вирус простого герпеса 1 и 2 типа у 118 (95,9 %), цитомегаловирус у 19 (15,45 %) и вирус Эпштейн-Барр у 8 (6,5 %) больных. Установлено, что

воспалительный процесс мочеполовых органов, обусловленный четырьмя инфекциями (трихомонады, хламидии, уреоплазмы и вирусы) диагностирован у 74 (46 %), а также (хламидии, микоплазмы, гарднереллы и вирусы) еще у 41 (25,4 %) и у 46 (28,6 %) наблюдаемых пациентов симбиоз простейших с бактериями и вирусами включал трихомонады, микоплазмы и вирусы. Таким образом, четырехкомпонентные ассоциации урогенитальных инфекций составили 115 (71,4 %) наблюдаемых больных.

По характеру лечения все наблюдаемые нами больные были разделены на три клинико-терапевтические группы.

В группу сравнения (I группа) вошли 23 (14,3 %) больных, которым проводилась традиционно-стандартизованная терапия медикаментозными препаратами и по схемам клинических протоколов (Наказ МОЗ України № 312 від 08.05.2009 р.).

В основную группу А (II группа) вошли 53 (32,9 %) больных, которым в состав традиционной комплексной терапии для повышения эффективности противотрихомонадной терапии по разработанной нами схеме вводились противопаразитарные препараты альбендазол (вормил) и мебендазол (вермокс). Для купирования вирусной инфекции противовирусные препараты назначались в комплексе с рекомбинантными интерферонами альфа-2b (Альфарекин или интробион, неовир) и местно свечи «Виферон» или «Генферон».

Основную группу Б (III группа) составили 85 (52,8 %) больных с урогенитальной микст-инфекцией, в состав комплексной терапии которых вошли оригинальные методы общей и местной озонотерапии.

Оценка эффективности лечения включала данные клинико-лабораторного контроля (через две и 9–10 недель после окончания основного курса лечения), динамику процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) и систем антиоксидантной, антирадикальной защиты (АОЗ), пока-

зателей неспецифического врожденного и приобретенного иммунитета, а также возможности коррекции репродуктивной дисфункции [3, 5, 4]. При этом оценка полученных результатов оценивалась в баллах:

2 балла — неудовлетворительный результат, без существенной динамики или не стойкое улучшение лишь 30 % основных показателей;

3 балла — удовлетворительный результат с нестойким клиническим улучшением основных симптомов на 50 %, элиминация достигнута лишь одного из компонентов трихомонадно-бактериально-вирусной сочетанной инфекции;

4 балла — хороший результат, уничтожены не менее двух компонентов микст-инфекций, на 70–80 % улучшились основные клинико-лабораторные показатели со стойким эффектом;

5 баллов — достигнута элиминация всех протозойно-микробных составляющих микст-инфекции и подавлена активность со стойкой ремиссией входящих в ассоциации вирусов с нормализацией всех основных клинико-лабораторных данных.

Эффективность различных методов комбинированной терапии урогенитальной микст-инфекции представлена в таблице 2 в средних оценочных баллах в зависимости от вида инфекционных агентов, входящих в ассоциации. При этом результаты общедоступных клинико-лабораторно-инструментальных методов по бальной системе оценки степени их нормализации находились в прямой корреляционной зависимости с показателями ПОЛ, АОЗ, врожденного и приобретенного иммунитета. Установлено, что подключение разработанного метода озонотерапии позволяло получить наиболее благоприятные результаты с нормализацией всех основных клинико-лабораторных показателей. Также наблюдалось улучшение сексуальной функции у представителей обоего пола [3, 4, 5].

Динамика эффективности комбинированного лечения больных хронической урогенитальной микст-инфекцией

Виды инфекционных агентов, входящих в урогенитальные микст-ассоциации и количество больных в группах	Среднее количество баллов в группах с проведенным лечением		
	I группа (сравнения)	II группа (основная А)	III группа (основная Б)
	Традиционно-стандартизованная терапия, n=23	Иммунотерапия с усилителями антипротозойной терапии в комплексном лечении, n=53	Озонотерапия в комплексном лечении, n=85
Трихомонады, хламидии, уреоплазмы, вирусы, n=74	2,4	3,6*	4,7**
Хламидии, микоплазмы, гарднереллы, вирусы, n=41	3,3	4,2*	4,9**
Микоплазмы, трихомонады, вирусы, n=46	2,7	3,8**	4,8**
Суммарная эффективность методов лечения	2,8	3,9**	4,8**

*Примечание: достоверность отличий от I группы (сравнения): * P<0,05; ** P<0,01*

Таким образом, усиление антипротозойной терапии альбендазолом и мебендазолом существенно улучшает результаты элиминации простейших. В комплексе с целенаправленной иммунотерапией существенно повышалась эффективность противомикробной и противовирусной терапии, проводимой после первичного лечения антипротозойными средствами. Системная и местная озонотерапия по разработанным оригинальным методикам позволила у 96 % наблюдаемых

мужчин ликвидировать воспалительный процесс и добиться гарантированной элиминации бактериальных возбудителей в 98,0 % случаев. При комплексном лечении женщин с урогенитальной микст-инфекцией оригинальные методы системной и местной озонотерапии позволили у 95,0 % пациенток получить санацию наружных и внутренних гениталий, нормализовать у 40 (66,7 %) гормональный фон и у 35 (58,3 %) сексуальную дисфункцию [5].

ЛИТЕРАТУРА

1. Белькова Ю.А., Общие подходы к терапии инфекции, вызванной резистентными к метронидазолу штаммами *Trichomonas vaginalis* / Ю.А. Белькова, С.Н. Козлов // Фарматека. – 2007. – № 10 (144). – С. 20-24.
2. Кисина В.И. Воспалительные заболевания органов малого таза у женщин и их связь с инфекциями, передаваемыми поло-

REFERENCES

1. Belkova Yu.A., Kozlov P.N. *Obschie podhodyi k terapii infektsii, vyizvannoy rezistentnyimi k metronidazolu shtammami Trichomonas vaginalis* // Farmateka. – 2007. – No. 10 (144). – P. 20-24 (Russian).
2. Kisina V. I., Kanisheva E. Y. *Inflammatory diseases of the pelvic organs in women and their relationship to sexually transmitted infec-*

вым путем. Диагностика, лечение, профилактика. Часть II / В.И. Кисина, Е.Ю. Канишева // Вестник дерматологии и венерологии. – 2002. – № 4. – С. 16-23.

3. Козин Ю.И. Возможности озонотерапии в лечении хронической протозойно-урогенитальной инфекции и ее осложнений / Ю.И. Козин, И.Э. Лукьянов // Медицинский альманах. – 2013. – № 3 (27). – С. 167-168.

4. Лукьянов И.Э. Возможности коррекции репродуктивно-сексуальной дисфункции у больных уrogenитальной микст-инфекцией методами квазилазерной фотоманнитотерапии / И.Э. Лукьянов, Ю.И. Козин, А.Н. Беловол // Медична психологія—2013. – № 4. – С. 79-87.

5. Лукьянов И.Э. Особенности процессов перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты у больных с сочетанной протозойно-урогенитальной микст-инфекцией при озонотерапии / И.Э. Лукьянов, Ю.И. Козин, А.Н. Беловол // Международный медицинский журнал. – 2013. – Т. 19, № 3. – С. 56-61.

6. Мавров Г.И. Проблема трихомониаза (современные подходы к диагностике, этиотропной и патогенетической терапии) / Г.И. Мавров, И.Н. Никитенко, А.Г. Клетной // Журнал дерматология та венерология. – 2003. – № 2(20). – С. 7 - 11.

7. Нагорный А.Е. Патоморфоз клинических проявлений при генитальном герпесе, хламидиозе и трихомонозе / А.Е. Нагорный // Дерматология та венерология. – 2011. – № 3 (53). – С. 34-43.

8. Наказ МОЗ України № 312 від 08.05.2009 р. «Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги хворим на дерматовенерологічні захворювання».

9. Научно-практическое издание «Дерматовенерология». Клинические рекомендации по кожным и венерическим болезням / Под ред. А.А. Кубановой. – М., 2008. –297 с.

10. Никитенко И.Н. Лечение уrogenитального трихомониаза высокими дозами метронидазола в сочетании с антибиотиками цефалоспоринового ряда / И.Н. Никитенко // Дерматология та венерология. – 2004. – № 2(24). – С. 89 - 93.

tions. Diagnosis, treatment, prevention. Part II // Journal of dermatology and venereology. – 2002. – No. 4. – S. 16-23 (Russian).

3. Kozin Yu.I., Lukyanov I.E. Vozmozhnosti ozonoterapii v lechenii hronicheskoy protozoyno-urogenitalnoy infektsii i ee oslozheniy // Meditsinskiy almanah. – 2013. – No. 3 (27). – С. 167-168 (Russian).

4. Lukyanov I.E., Kozin Yu.I., Belovol A.N. Vozmozhnosti korrektsii reproduktivno-seksualnoy disfunktsii u bolnykh urogenitalnoy mikst-infektsiy metodami kvazilazernoy fotomagnitoterapii // Medichna psihologiyayu – 2013. – No. 4. – P. 79-87 (Russian).

5. Lukyanov I.E., Kozin Yu.I., Belovol A.N. Osobennosti protsessov perekisnogo okisleniya lipidov i antioksidantnoy zaschityi u bolnykh s sochetannoy protozoyno-urogenitalnoy mikst-infektsiy pri ozonoterapii // Mezhdunarodnyiy meditsinskiy zhurnal. – 2013. – T. 19, No. 3. – P. 56-61 (Russian).

6. Mavrov G.I., Nikitenko I.N., Kletnoy A.G. Problema trihomoniaza (sovremennyye podhodyi k diagnostike, etiotropnoy i patogeneticheskoy terapii) // Zhurnal dermatologiya ta venerologiya. – 2003. – No. 2(20). – P. 7 - 11 (Russian).

7. Nagornyy A.E. Patomorfoz klinicheskikh proyavleniy pri genitalnom gerpese, hlamidioze i trihomonoze // Dermatologiya ta venerologiya. – 2011. – No. 3 (53). – С. 34-43 (Russian).

8. Nakaz MOZ Ukrayini No. 312 Vid 08.05.2009 R. «Pro Zatverdzhennya Klinichnih Protokoliv Nadannya Medichnoyi Dopomogi Hovorim Na Dermatovenerologichni Zahvoryuvannya» (Russian).

9. Nauchno-prakticheskoe izdanie «Dermatovenerologiya». Klinicheskie rekomendatsii po kozhnyim i venericheskim boleznyam / Pod red. A.A. Kubanovoy. – М., 2008. –297 p (Russian).

10. Nikitenko I.N. Lechenie urogenitalnogo trihomoniaza vyisokimi dozami metronidazola v sochetanii s antibiotikami tsefalosporinovogo ryada // Dermatologiya ta venerologiya. – 2004. – No. 2(24). – P. 89 - 93 (Russian).

11. Padeyskaya E.N. Preparatyi gruppyi 5-nitroimidazola dlya lecheniya anaerobnyih i protozoynyih infektsiy // Infektsii i antimik-

11. Падейская Е.Н. Препараты группы 5-нитроимидазола для лечения анаэробных и протозойных инфекций / Е.Н. Падейская // *Инфекции и антимикробная терапия.* – 2000. – № 4. – С. 110-117.
12. Чинов Г.П. Распространенность и клиническая характеристика хламидиоза и трихомониаза – двух наиболее частых половых инфекций (обзор современных литературных данных и показателей статистической отчетности) / Г.П. Чинов // *Украинский журнал дерматологии, венерологии, косметологии.* – 2005. – № 1. – С. 74–78..
13. Barrientes F.J. Prevalence of *Trichomonas vaginalis* isolates showing resistance to metronidazole and tinidazole / F.J. Barrientes, L.F Lawing., J.R. Schwebke / 45th ICAA, 2005. – Washington, 2005. – Abstr. L-2234.-
14. Bouree P. In vitro evaluation of the activity of butoconazole against *Trichomonas vaginalis* / P. Bouree, C. Issoire // *Pathol. Biol.* – 1992. – Vol.40. – No.5. – P.492-494.
15. CDC. Sexually Transmitted Diseases Treatment GuidelineP. MMWR. – 2010. – Vol.59 (No. RR-12). – 116p.
16. Clinical and microbiological aspects of *Trichomonas vaginalis* / D. Petrin., K. Delgaty, R. Bhatt et al. // *Clin. Microbiol. Rev* – 1998. – Vol.11. – No.2. – P.300-317.
17. Drug resistance in the sexually transmitted parasitic protozoan *Trichomonas vaginalis* / R.L. Dunne, L.A. Dunne, P. Upcroft, et al. // *Cell ReP.* – 2003. – Vol. 13. –No. 4. – P.239-249.
18. European (IUSTI/WHO) Guideline on the Management of Vaginal Discharge / J. Sherrard, G. Donders, D. White, J. Skov-Jensen // *Int. J. STD / AIDP.* – 2011. – Vol.22. – No.8. – P.42-49.
19. Failure of mebendazole to cure trichomonal vaginitis resistant to metronidazole: case reports / R.P. Pattman, M.P. Sprott, A.M. Kearns, et al. // *Genitourin. Med.* – 1989. – Vol.65. – No.4. – P.274-275.
20. Guidelines for the management of sexually transmitted infectionP. (Expert Consultation on Improving the Management of Sexually Transmitted Infections) / World Health Organization, Geneva, Switzerland. –2003. –98 p.
21. In vitro activity of metronidazole alone and in combination with clotrimazole against robnaya terapiya. – 2000. – No. 4. – P. 110-117 (Russian).
12. Chinov G.P. Rasprostranennost i klinicheskaya karakteristika hlamidioza i trihomoniaza – dvuh naibolee chastyih polovyyih infektsiy (obzor sovremennyih literaturnyyih dannyih i pokazateley statisticheskoy otchetnosti) // *Ukrainskiy zhurnal dermatologii, venerologii, kosmetologii.* – 2005. – No. 1. – P. 74-78 (Russian).
13. Barrientes F.J., Lawing L.F., Schwebke J.R. Prevalence of *Trichomonas vaginalis* isolates showing resistance to metronidazole and tinidazole. / 45th ICAA, 2005. – Washington, 2005. – Abstr. L-2234.-
14. Bouree P, . Issoire C. In vitro evaluation of the activity of butoconazole against *Trichomonas vaginalis* // *Pathol. Biol.* – 1992. – Vol.40. – No.5. – P.492-494.
15. CDC. Sexually Transmitted Diseases Treatment GuidelineP. MMWR. – 2010. – Vol.59 (No. RR-12). – 116p.
16. Petrin D., Delgaty K., Bhatt R., et al. Clinical and microbiological aspects of *Trichomonas vaginalis* // *Clin. Microbiol. Rev* – 1998. – Vol.11. – No.2. – P.300-317.
17. Dunne R.L., Dunne L.A., Upcroft P. et al Drug resistance in the sexually transmitted parasitic protozoan *Trichomonas vaginalis*. // *Cell ReP.* – 2003. – Vol. 13. –No. 4. – P.239-249.
18. . Sherrard J., Donders G., White D., Skov-Jensen J. European (IUSTI/WHO) Guideline on the Management of Vaginal Discharge // *Int. J. STD / AIDP.* – 2011. – Vol.22. – No.8. – P.42-49.
19. Pattman R.P., Sprott M.P., Kearns A.M. et al. Failure of mebendazole to cure trichomonal vaginitis resistant to metronidazole: case reports // *Genitourin. Med.* – 1989. – Vol.65. – No.4. – P.274-275.
20. Guidelines for the management of sexually transmitted infectionP. (Expert Consultation on Improving the Management of Sexually Transmitted Infections) / World Health Organization, Geneva, Switzerland. –2003. –98 p.
21. Debbia E.A., Campora U., Massaro P. et al. In vitro activity of metronidazole alone and in combination with clotrimazole against

- clinical isolates of *Trichomonas vaginalis* / E.A. Debbia, U. Campora, P. Massaro, et al. // *J. Chemother.* – 1996. – Vol.8. – No.2. – P. 96-101.
22. Kulda J. Trichomonads, hydrogenosomes and drug resistance / J. Kulda // *Int. J. Parasitol.* – 1999. – Vol.29. – No.2. – P. 199-212.
23. Lushbaugh W.B. Cytotoxicity of hamycin for *Trichomonas vaginalis*, HeLa and BHK-21 / W.B. Lushbaugh, J.D. Cleary, R.W. Finley // *J. Antimicrob. Chemother.* – 1995. – Vol. 36. – No.5. – P.795-802.
24. Manes G. Tinidazole: from protozoa to *Helicobacter pylori* – the past, present and future of a nitroimidazole with peculiarities / G. Manes, A. Balzano. // *Expert Rev. AntiInfect. Ther.* – 2004– Vol.2. – No.5. – P.695-705.
25. Martindale: The complete drug reference / Edited by P. C Sweetman, P. S Blake, 36rd ed. – London: Pharmaceutical Press, 2009: – 2483 P.
26. Narcisi E.M. In vitro effect of tinidazole and furazolidone on metronidazole-resistant *Trichomonas vaginalis* / E.M. Narcisi, W.E. Secor. // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 1996. – Vol.40. – No.5. – P.1121-1125.
27. Schwebke J.R. Trichomoniasis / J.R. Schwebke, D. Burgess // *Clin. Microbiol. Rev.* – 2004. – Vol.17. – No.4. – P.794-803.
28. Sears P.D. In vitro susceptibility of *Trichomonas vaginalis* to 50 antimicrobial agents / P.D. Sears, O'Hare // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 1988. – Vol. 32. – No.1. – P.144-146.
29. Sobel J.D. Tinidazole therapy for metronidazole-resistant vaginal trichomoniasis / J.D. Sobel, P. Nyirjesy, W. Brown // *Clin. Infect. DiP.* – 2001. – Vol.33. – No.8. – P.1341-1346.
30. Treatment of infections caused by metronidazole-resistant *Trichomonas vaginalis* / P.L. Cudmore, K.L. Delgaty, P.F. Hayward-McClelland et al. // *Clin. Microbiol. Rev.* – 2004. – Vol.17. – No.4. – P.783-793.
31. Trichomoniasis: clinical manifestations, diagnosis and management / H. Swygard, A.C. Sena, M.M. Hobbs et al. // *Sex. Transm. Infect.* – 2004. – Vol.80. – No.2. – P.91-95.
32. Upcroft P., Drug targets and mechanisms of resistance in the anaerobic protozoa / P. Upcroft, J.A. Upcroft // *Clin. Microbiol. Rev.* – 2001. – Vol.14. – No.1. – P.150-164.
- clinical isolates of *Trichomonas vaginalis* // *J. Chemother.* – 1996. – Vol.8. – No.2. – P. 96-101.
22. Kulda J. Trichomonads, hydrogenosomes and drug resistance // *Int. J. Parasitol.* – 1999. – Vol.29. – No.2. – P. 199-212.
23. Lushbaugh W.B., Cleary J.D., Finley R.W. Cytotoxicity of hamycin for *Trichomonas vaginalis*, HeLa and BHK-21 // *J. Antimicrob. Chemother.* – 1995. – Vol. 36. – No.5. – P.795-802.
24. Manes G., Balzano. A. Tinidazole: from protozoa to *Helicobacter pylori* – the past, present and future of a nitroimidazole with peculiarities // *Expert Rev. AntiInfect. Ther.* – 2004– Vol.2. – No.5. – P.695-705.
25. Martindale: The complete drug reference / Edited by P. C Sweetman, P. S Blake, 36rd ed. – London: Pharmaceutical Press, 2009: – 2483 P.
26. Narcisi E.M., Secor W.E.. In vitro effect of tinidazole and furazolidone on metronidazole-resistant *Trichomonas vaginalis* // *Antimicrob. Agents Chemother.* 1996. – Vol.40. – No.5. – P.1121-1125.
27. Schwebke J.R., Burgess D. Trichomoniasis // *Clin. Microbiol. Rev.* – 2004. – Vol.17. – No.4. – P.794-803.
28. Sears P.D., O'Hare In vitro susceptibility of *Trichomonas vaginalis* to 50 antimicrobial agents // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 1988. – Vol. 32. – No.1. – P.144-146.
29. Sobel J.D., Nyirjesy P., Brown W. Tinidazole therapy for metronidazole-resistant vaginal trichomoniasis // *Clin. Infect. DiP.* – 2001. – Vol.33. – No.8. – P.1341-1346.
30. Cudmore P.L., Delgaty K.L., Hayward-McClelland P.F. et al. Treatment of infections caused by metronidazole-resistant *Trichomonas vaginalis* // *Clin. Microbiol. Rev.* – 2004. – Vol.17. – No.4. – P.783-793.
31. Swygard H., Sena A.C., Hobbs M.M. et al. Trichomoniasis: clinical manifestations, diagnosis and management // *Sex. Transm. Infect.* – 2004. – Vol.80. – No.2. – P.91-95.
32. Upcroft P., Upcroft J.A. Drug targets and mechanisms of resistance in the anaerobic protozoa // *Clin. Microbiol. Rev.* – 2001. – Vol.14. – No.1. – P.150-164.

**СУЧАСНІ ПІДХОДИ
ДО ЛІКУВАННЯ
РЕЗИСТЕНТНОЇ
ТРИХОМОНАДНОЇ
ІНВАЗІЇ В ПОЄДНАННІ
З ХЛАМІДІОЗОМ,
МІКОПЛАЗМОЗОМ
І ГЕНІТАЛЬНИМ
ГЕРПЕСОМ**

Лук'янов І.Е.

*Харківський національний
медичний університет МОЗ України*

Резюме. В оглядовій статті, що містить також результати власних досліджень, представлені дані про поширеність і механізми резистентності *Trichomonas vaginalis* до метронідазолу. Викладено сучасний погляд на проблему лікування трихомонадної інвазії, у поєднанні з бактеріальними та вірусними збудниками. Поєднане застосування нітроїмідазолів з антигельмінтними препаратами, у 53 хворих з урогенітальною мікст-інфекцією достовірно підвищувало ефективність терапії. Встановлено, що підключення розробленого методу озонотерапії у 85 хворих дозволяло отримати найбільш сприятливі результати з нормалізацією всіх основних клініко-лабораторних показників.

Ключові слова. *Trichomonas vaginalis*, мікст-інфекції, резистентність, 5-нітроїмідазоли, бензімідазоли, лазеротерапія, озонотерапія.

Об авторе:

Лукьянов Игорь Эдуардович – врач-дерматовенеролог ОКВД, г.Харьков, заочный аспирант кафедры дерматологии, венерологии и медицинской косметологии ХНМУ.

**MODERN APPROACHES
TO TREATMENT OF
TRICHOMONAS VAGINALIS
RESISTANT INVASION
IN COMBINATION WITH
CHLAMYDIA, *MYCOPLASMA*
AND GENITAL HERPES**

Lukyanov I.E.

*Kharkiv National Medical University,
Ministry of Health protection of Ukraine*

Abstract. In a review article also containing the results of own research, some data on the prevalence and mechanisms of resistance of *Trichomonas vaginalis* to metronidazole are presented. The paper reflects recent views on the issue of *Trichomonas vaginalis* invasion treatment, combined with bacterial and viral pathogens. It is shown that the combined use of nitroimidazoles with anthelmintic drugs, in 53 patients with urogenital mixed infection significantly increased the effectiveness of therapy. The connection of this method in 85 patients with ozone therapy provided the most favorable results with the normalization of basic clinical and laboratory parameters.

Key words. *Trichomonas vaginalis*, mixed infection, resistance, 5-nitroimidazoles, benzimidazoles, laser therapy, ozone therapy.