И. Ю. СКВОРЦОВА, О. А. ПЕРЕСАДА, Л. В. РУБАНИК, С. А. КОСТЮК, Н. З. ЯГОВДИК, Н. Н. ПОЛЕЩУК

ЛЕЧЕНИЕ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ПРОЦЕССОВ, ВЫЗВАННЫХ TRICHOMONAS VAGINALIS В СОЧЕТАНИИ С CHLAMYDIA TRACHOMATIS, У ЖЕНЩИН С НАРУШЕНИЕМ РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ

НИИ эпидемиологии и микробиологии Минздрава Республики Беларусь, Центральная клиническая больница Белорусской железной дороги, Белорусская медицинская академия последипломного образования, Белорусский государственный медицинский университет

Урогенитальные инфекции являются одной из важнейших медико-социальных проблем. На фоне хронических процессов у женщин часто развивается патология беременности, родов, послеродовые осложнения и заболевания новорожденного [1, 9].

Неадекватная диагностика, несвоевременное лечение и длительная персистенция возбудителей приводят к хронизации процесса, развитию аутоиммунной патологии, контактным кровотечениям, диспаурении, бесплодию и невынашиванию беременности, также часто способствуют возникновению опухолеподобных образований шейки и тела матки [4, 7, 25]. В последнее время в гинекологической и венерологической практике особое внимание стали уделять таким возбудителям, как хламидии, герпесвирусы и трихомонады [3, 8]. Последние изменили свои биологические и морфологические свойства. Все чаще выявляют не вагинальные трихомонады, а уретральные, амебовидные и так называемые безжгутиковые формы паразита. Ультраструктурный анализ показал, что у них, как и у всех простейших, в активной вегетативной форме четко определяются две зоны цитоплазмы (экто- и эндоплазма), вместо митохондрий имеются гидрогеносомы, одно или несколько ядер (полиплоидия). В псевдоцистоподобной форме, более мелкой (сжатой) и менее подвижной, гидрогеносомы встречаются в небольшом количестве, имеют светлый матрикс, что указывает на их низкую функциональную активность [6, 7, 12]. При стандартной микроскопии такие атипичные формы паразита обнаружить сложно, а для ПЦР-диагностики необходимо не менее 50—100 копий ДНК в 1 мл [1, 2, 5, 12]. Культуральный метод достаточно эффективен, но трудоемок и дорогостоящ. Все эти факты указывают на особую серьезность проблемы диагностики.

Актуальность проблемы также обусловлена тем, что T. vaginalis приобрела высокую устойчивость к препаратам нитроимидазолового ряда. Как показывает практика, применявшиеся ранее «классические» методы лечения оказываются малоэффективными [16, 19, 21, 22, 24].

Немаловажной проблемой является ассоциация трихомонадной инфекции с другими возбудителями. Чаще всего T.vaginalis встречается в сочетании с C.trachomatis, U.urealyticum, M.hominis и/или вирусами группы герпеса (вирус простого герпеса 1-го и 2-го типа, цитомегаловирус, вирус Эпштейна—Барр). Если моноинфекция поддается лечению, то при смешанной инфекции, особенно при хронизации процесса, добиться излечения значительно труднее [3, 5, 15].

Следует также отметить, что в большинстве случаев у пациенток классические ярко выраженные клинические признаки трихомонадной инфекции отсутствуют [2, 4, 6, 20].

Методы лечения женщин с воспалительным процессом, обусловленным наличием безжгутиковой формы T. vaginalis в сочетании с C. trachomatis, разработаны недостаточно. Назрела необходимость сформировать новые подходы к терапии.

Целью работы явилась разработка новых методических подходов к терапии воспалительного процесса мочеполового тракта у женщин, вызванного безжгутиковыми формами T. vaginalis в сочетании с C. trachomatis.

Материал и методы

В период с 2001 по 2004 г. проведено комплексное клинико-лабораторное обследование 738 женщин репродуктивного возраста. Из них отобрано 177 женщин, у которых в анамнезе были репродуктивные проблемы: бесплодие в течение 2—5 лет (17%), неразвивающиеся беременности (49,06%), самопроизвольные выкидыши (21,25%), антенатальная гибель плода (4,65%), внематочная беременность (трубная, шеечная, яичниковая) (8,04%). После прервавшейся беременности, как правило, пациенток обследовали стандартными методами лабораторной диагностики на ИППП в различных центрах. К моменту поступления в клинику женщины неоднократно лечились у гинекологов и урологов. В большинстве случаев у них выявляли C. trachomatis, U. urealyticum, M. hominis. В то же время T. vaginalis не был диагностирован, но больным эмпирически назначали типичный 3—7-дневный курс метронидазола и доксициклин в течение 7—14 дней. Однако пациентки указывали на отсутствие какого-либо положительного клинического эффекта.

При обследовании обращали внимание на совокупность таких клинических признаков, как усиление болезненности в области мочевого пузыря и уретры после мочеиспускания, частые позывы на мочеиспускание, учащение мочеиспускания в ночное время (49%). Характерные вагинальные выделения: умеренные, постоянные, жидко-слизистые (57%), иногда студенистые, беловато-серого оттенка (27%), редко пенистые (16%). Гиперемия слизистой оболочки шейки матки вокруг наружного зева имела пятнистую мозаичную картину. Кровоточивость при заборе материала была повышена. Патогномоничным может быть такой признак, как усиление после коитуса периодического, легкого дискомфорта в области наружных половых органов (38%). Помимо урогенитальной симптоматики на наличие скрытой трихомонадной инфекции указывали такие косвенные признаки, как длительный стойкий субфебрилитет (37,1—37,8°С) (21%). Наличие кожных высыпаний на лице, груди, спине, внутренних поверхностях бедер распространенного характера (58%) [14].

Для диагностики T. vaginalis применяли сочетанный подход, заключавшийся в одновременном использовании не менее 2 методов. Цитологическим методом обследованы все 177 женщин. Вместе с тем на культуре клеток СВТ-ж возбудитель выявлен у 17 человек. Определяли антиген T. vaginalis, используя реакцию иммунофлюоресценции, у 60 больных. Специфический фрагмент 18S rRNA гена T. vaginalis обнаружили методом ПЦР у 72 пациенток. Противотрихомонадные антитела класса IgG в сыворотке крови определяли у 106 человек.

Степень выраженности воспалительного процесса оценивали с помощью бимануального исследования, коль-

поскопической и ультразвуковой диагностики и клинических анализов крови и мочи.

Результаты и обсуждение

В результате лабораторного обследования трихомонадно-хламидийная инфекция выявлена в 92,66% случаев, хламидийная моноинфекция — в 7,34%. Трихомонадная моноинфекция не была выявлена ни у одной пациентки.

Диагностически значимых изменений в анализах крови и мочи не обнаружено. У 88% больных отмечен лимфоцитоз в общем анализе крови, у 65% пациенток — до 5—6 лейкоцитов в поле зрения в общем анализе мочи.

Начиная лечение, учитывали тот факт, что T. vaginalis подлежит элиминации в первую очередь и только в последующем подвергается элиминации C. trachomatis.

Для лечения был выбран метод циклической терапии, который заключается в том, что этапное применение антипротозойных препаратов чередовали с периодической стимуляцией вегетации трихомонад. Это необходимо, чтобы каждый раз превращать оставшиеся после лечения малоактивные псевдоцистоподобные формы T.vaginalis в метаболически активные, поглощающие вводимые в организм химиотерапевтические средства. Кроме того, антипротозойные препараты токсичны и некоторые пациентки плохо переносили лечение. Поэтому терапию проводили в 3 этапа. Каждый курс состоял из этиотропной и восстановительно-реабилитационной терапии (рис.).

С целью стимуляции вегетации метаболически активных форм паразита и для восстановления микробиоценоза влагалища назначали иммунобиологический препарат «Солкотриховак». Иммуноглобулины, образующиеся после вакцинации, препятствуют адгезии трихомонад на эпителиальных клетках, пролиферации паразита и повреждению эпителиальных клеток [18]. Всем пациенткам назначали вакцину «Солкотриховак» за 5—7 дней до начала первого курса антипротозойной терапии. Вакцину вводили по стандартной схеме троекратно по 0,5 мл внутримышечно 1 раз в 2 недели.

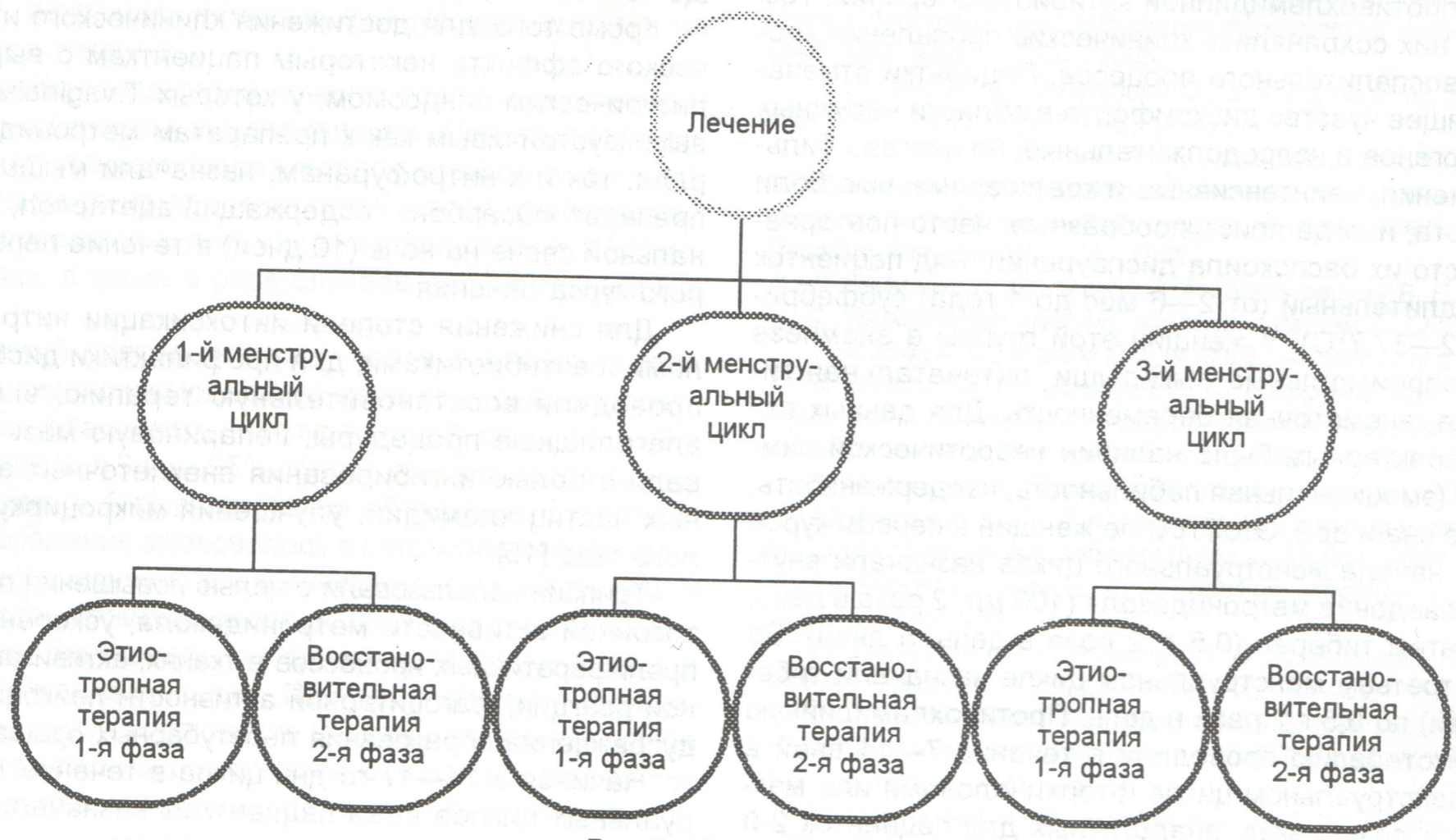
Целесообразность проведения противотрихомонадной терапии с первого дня менструации связывали с тем, что для размножения трихомонад необходима сыворотка крови, содержащая липиды, жирные кислоты, аминокислоты, металлы, включая ионы железа [17, 20]. Ионы железа важны для жизнедеятельности трихомонад. Повышенное количество ионов железа, а также жирных кислот содержится именно в менструальной крови [20].

Кроме того, известно, что низкая концентрация цинка в организме снижает чувствительность возбудителя к антипротозойным препаратам, тем самым способствуя персистенции T.vaginalis. Более того, цинк является антагонистом железа. Поэтому для повышения чувствительности трихомонад к нитроимидазолам и для ингибирования поглощения железа паразитом во 2-й фазе менструального цикла каждого курса терапии назначали препарат «Цинктерал» за 10—14 дней до начала этиотропного лечения в дозе 0,124 г 1—2 раза в сутки [11, 17].

Препаратами выбора для противотрихомонадной этиотропной терапии являлись современные производные 5-нитроимидазола (тиберал, наксоджин), а также нитрофураны (макмирор, фуразолидон) и метронидазол для внутривенного введения. Механизм действия данных лекарственных средств заключается в инактивации гидрогеносомальных оксиредуктаз, вследствие чего блокируется синтез АТФ у трихомонад, что приводит к нарушению метаболизма и гибели клеток простейших. В отличие от метронидазола, тиберал и наксоджин являются препаратами пролонгированного действия [7, 8, 10, 22, 23]. Применяли также местное лечение метронидазолсодержащими вагинальными препаратами (нео-пенотран, наксоджин).

При проведении этиотропной терапии все пациенты на основании особенностей клинической картины были разделены на 3 группы.

1-ю группу составили пациентки (59 женщин) с хроническим воспалительным процессом без признаков дизурических расстройств. Данные больные в анамнезе указывали на самопроизвольные выкидыши, отсутствие беременности в течение 2—5 лет. Пациенток беспокоили постоянные умеренные вагинальные выделения, вызывающие зуд, ощущение «покусывания» и жжение наружных половых органов, прианальной области, которые уси-



Лечебный алгоритм

ливались после коитуса. Часть женщин отмечали появление субфебрильной температуры тела во 2-й фазе менструального цикла. Этой группе больных назначали тиберал (7 дней), а затем наксоджин (3 дня) по 500 мг 2 раза в день и повторяли этот же курс в последующие два менструальных цикла. Противохламидийную антибиотикотерапию препаратами фторхинолонового ряда (офлоксацин, ломефлоксацин) проводили с 11-го по 17-й день лечения во 2-м и 3-м менструальном цикле (по 0,2 г 2 раза в день).

Во 2-ю группу вошли пациентки (68 женщин), в основном предъявлявшие жалобы на дизурические расстройства. Последние проявлялись частыми позывами на мочеиспускание, жжением и зудом в уретре разной интенсивности. Кроме того, эти больные жаловались на тазовые боли циклического персистирующего характера. Данные боли усиливались в перименструальный период, иногда носили острый приступообразный характер с иррадиацией в прямую кишку, брюшную полость. Помимо тазовых болей женщины отмечали обострение цистита в предменструальный период. В анамнезе у этих пациенток отмечено отсутствие беременности в течение 2—3 лет, неразвивающаяся беременность, самопроизвольные выкидыши. Редко в результате посева мочи наблюдали бактериоурию. При ультразвуковом исследовании почек и мочевыводящих путей клинически значимых изменений не выявлено.

С первого дня менструального цикла данным больным назначали тиберал (5 дней) по 0,5 г 2 раза в день и затем фуразолидон (5 дней) по 0,01 г 3 раза в день или макмирор (5 дней) по 200 мг 3 раза в день. В следующий менструальный цикл аналогичный курс лечения повторяли. Третий курс этиотропной терапии включал только фуразолидон или макмирор (5—7 дней) в дозировках, указанных выше. Противохламидийную антибиотикотерапию проводили с 11-го дня второго и третьего цикла лечения препаратами фторхинолонового ряда (офлоксацин, ломефлоксацин по 0,2 г 2 раза в день) или макролидами (кларитромицин по 0,5 г 2 раза в день, азитромицин по 0,5 г 1 раз в день) 7 дней.

В 3-ю группу вошли 37 женщин, ранее неоднократно (самостоятельно) принимавших метронидазол, и на момент госпитализации прошедших многократные длительные курсы противохламидийной антибиотикотерапии. Тем не менее у них сохранялись клинические проявления хронического воспалительного процесса. Пациентки отмечали преходящее чувство дискомфорта в области наружных половых органов и непродолжительные, но иногда обильные выделения, неинтенсивные и кратковременные боли внизу живота, иногда приступообразные, часто повторявшиеся. Часто их беспокоила диспаурения. Ряд пациенток отмечали длительный (от 2—6 мес до 1 года) субфебрилитет (37,2—37,7°С). У женщин этой группы в анамнезе были самопроизвольные выкидыши, антенатальная гибель плода, внематочная беременность. Для данных пациенток характерным было наличие невротической симптоматики (эмоциональная лабильность, несдержанность, нарушение сна и др.). Этой группе женщин в первом курсе лечения с начала менструального цикла назначали внутривенное введение метронидазола (100 мл, 2 раза в день, 5 дней), затем тиберал (0,5 г, 2 раза в день, 5 дней). Во втором и третьем менструальном цикле назначали тиберал (7 дней) по 0,5 г 2 раза в день. Противохламидийную антибиотикотерапию проводили в течение 7—14 дней в третьем менструальном цикле фторхинолонами или макролидами в дозировках, аналогичных для пациенток 2-й группы.

При проведении этиотропной антипротозойной терапии учитывали не только устойчивость трихомонад к применяемым препаратам, но и слабую абсорбцию препаратов, инактивацию химиопрепаратов сопутствующей трихомонадам микрофлорой влагалища. Для повышения эффективности проводимой терапии использовали протеолитические ферменты. Механизм их действия заключается в некролитическом, фибринолитическом и противовоспалительном эффекте. Они также ускоряют лимфопролиферативные процессы в тканях, активизируют клеточные реакции и фагоцитарную активность лейкоцитов, способствуют снижению частоты перитубарных сращений у женщин. Авторы обратили внимание на то, что во влагалищной флоре у женщин, больных хроническим трихомониазом, практически никогда не определяются лактобациллы. Тем не менее известно, что данные бациллы служат «биологическим барьером» для роста и распространения условно-патогенной и патогенной микрофлоры [2, 5, 6].

Параллельно с этиотропным лечением с учетом длительности заболевания и хронической формы воспалительного процесса в комплекс лечебных мер включали иммуномодулирующую терапию. Кроме того, для улучшения переносимости терапевтических курсов антипротозойных средств и снижения риска развития побочных эффектов назначали гепатопротекторы.

Всем пациенткам в течение всех трех курсов лечения с первого дня менструального цикла вместе с этиотропной терапией назначали:

— лактобактерин по 10 доз (внутрь) 3 раза в день перед едой, 20 дней;

— вобэнзим по 3—5 таблеток 3 раза в день перед едой, 15—20 дней;

— виферон (1 млн МЕ) или полиоксидоний (60 МЕ) в виде ректальных суппозиториев по 1 свече 2 раза в день и 1 раз на ночь соответственно, 10 дней;

— иммунофан или тималин по 10 мг вводили внутримышечно через день, 10 раз;

— карсил или эссенциале по 2 капсулы 3 раза в день перед едой, 10—15 дней;

— нео-пенотран или сикожинакс вводили во влагалище по 1 свече утром и на ночь, 7—14 дней.

Кроме того, для достижения клинического и этиологического эффекта некоторым пациенткам с выраженным дизурическим синдромом, у которых T.vaginalis оказался высокоустойчивым как к препаратам метронидазолового ряда, так и к нитрофуранам, назначали мышьяковистый препарат «Осарбон», содержащий ацетарсол, по 1 вагинальной свече на ночь (10 дней) в течение первого и второго курса лечения.

Для снижения степени интоксикации нитроимидазолами и антибиотиками, для профилактики дисбиоза ЖКТ проводили восстановительную терапию, включавшую влагалищные процедуры. Гепариновую мазь использовали с целью ингибирования внеклеточных элементарных частиц хламидий, улучшения микроциркуляции малого таза [15].

Трипсин использовали с целью повышения противопротозойной активности метронидазола, ускорения лимфопролиферативных процессов в тканях, активизации клеточной реакции, фагоцитарной активности лейкоцитов и предупреждения образования перетубарных сращений [11].

Начиная с 14—17-го дня цикла в течение трех менструальных циклов всем пациенткам назначали восстановительно-реабилитационную терапию:

— цинктерал по 0,124 г 1—2 раза в сутки, 14 дней;

— актовегин по 2 мл внутримышечно ежедневно, 10 дней;

— витамины: пиридоксина гидрохлорид 5% по 2 мл внутримышечно 1 раз в день чередуя с тиамина хлоридом 2,5% по 2 мл внутримышечно 1 раз в день, чередуя, 10 дней;

— линекс по 1—2 капсулы 3 раза в день или хилак форте по 30 капель 3 раза в день перед едой, 10 дней;

— фестал или мезим форте 3 раза в день перед едой, 10 дней;

— настойка элеутерококка по 20—25 капель 2 раза в день, 10—15 дней.

Дополнительно пациенткам 2-й группы в курс включали фитоуросептики в течение 14 дней.

Всем женщинам наряду с восстановительно-реабилитационной терапией в 1-м и 3-м курсах лечения проводили влагалищные процедуры в следующей последовательности:

1. Инстилляция во влагалище 50 мл раствора мирамистина 0,01% или 0,05% раствора хлоргексидина биглюконата.

2. Гепариновую мазь (2,5—3 г) наносили на слизистую оболочку влагалищной части шейки матки, сводов влагалища и области уретры.

3. Тампон 25% димексида с растворенным в нем протеолитическим ферментом (10 мг трипсина) и 1 вагинальную капсулу метронидазола.

Курс лечения составил 10 дней, тампон (1 раз в день) оставляли во влагалище на 2—3 ч. После извлечения тампона слизистую оболочку влагалища обрабатывали кремом «Клотримазол».

Следует обратить внимание, что при проведении лечения женщин с воспалительным процессом трихомонадно-хламидийной этиологии обязательно придерживались индивидуального подхода, основанного на тщательном анамнезе, всестороннем клиническом и лабораторном обследовании. Считали целесообразным проводить одновременное лечение обоих половых партнеров, причем мужчины — у уролога. Рекомендовали устранить из пищевого рациона продукты, раздражающие ЖКТ (алкоголь, жирное, жареное, соленое, острое и копченое), исключить тяжелые физические нагрузки на весь период лечения.

При оценке результатов лечения различали клиническое и этиологическое выздоровление. Под этиологическим выздоровлением подразумевали стойкое исчезновение возбудителя из половых путей после проведенной терапии, доказанное при микроскопическом и ПЦР-исследованиях, а также в ряде случаев культуральным методом.

Выбранный подход позволил после проведения трех курсов противотрихомонадного лечения элиминировать возбудитель у пациенток 1-й группы в 96% случаев, во 2-й группе — в 91%, в 3-й — 95%. У всех женщин после проведенной терапии C.trachomatis не обнаружен. Клиническое выздоровление заключалось в регрессе воспалительного процесса: исчезли дизурические расстройства, боли внизу живота, нормализовалась температура тела, восстановилась бактериальная флора влагалища, исчезли эпидермальные высыпания. При дальнейшем наблюдении у 78% пациенток в течение 6—9 мес после окончания лечения наступила беременность, которая протекала без осложнений и закончилась нормальными срочными родами.

Таким образом, использование циклической этиотропной терапии для лечения женщин с трихомонадно-хламидийной инфекцией привело к элиминации T. vaginalis и C. trachomatis, исчезновению клинических признаков заболевания и восстановлению репродуктивной функции.

Следует подчеркнуть, что, несмотря на проведенную терапию, в среднем у 7,7% женщин T. vaginalis выявляли при лабораторном исследовании, но клинически пациентки отмечали улучшение: нормализовалось состояние слизистой оболочки влагалища, функция мочевыделительной системы, исчезли боли внизу живота, диспаурения. Неудачу в элиминации T. vaginalis можно связать с наличием сопутствующей вирусной инфекции (например, вирусов семейства Herpesviridae или Papovaviridae), а также с нечувствительностью к используемым препаратам. Не все пациентки смогли выдержать продолжительность лечения (3,5%), для некоторых стоимость лекарственных препаратов не всегда была доступна (2,7%). Некоторые женщины не выполняли назначения в полном объеме и не соблюдали дисциплину процедур (4,1%). В ряде случаев терапия осложнялась побочными эффектами противопротозойных препаратов. Иногда по этой причине приходилось прерывать лечение, проводить реабилитационную терапию, тем самым удлиняя время лечения.

Учитывая вышеизложенное, поиск и создание новых препаратов и методов противопротозойного лечения остается важным и актуальным для практической медицины.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бочкарев Е. Г., Сергеев Ю. В., Копылов В. М., Рюмин Д. В. // Иммунопатология. Аллергология. Инфектология.— 2000.— N 4.—С. 77—87.

2. Васильев М. М. Особенности клиники мочеполового трихомониаза, совершенствование диагностики и лечения (клинико-экспериментальные исследования): Автореф. дис. ... д-ра мед. наук.— М., 1990.

3. Захаркив Ю. Ф. Этиологическая структура воспалительных заболеваний урогенитального тракта среди социально адаптированных групп населения и роль Trichomonas vaginalis в их возникновении в связи с устойчивостью штаммов возбудителя к действию лекарственных препаратов: Автореф. дис. ... канд. мед. наук.— СПб., 2005.

4. Кисина В. И., Загребина О. С, Забиров К. И., Мешков В. В. // ИППП.— 2002.— N 1.— С. 9—17.

5. Киста В. И., Беднова В. Н., Погорельская Л. В. и др. Тактика обследования и терапия больных инфекционными урогенитальными заболеваниями, осложненными дисбактериозом: Пособие для врачей.— М., 1996.

6. Клименко Б. В., Авазов Э. Р., Барановская В. Б., Степанова М. С. Трихомониаз мужчин, женщин и детей.— СПб., 2001.

7. Козлюк А. С., Козлюк В. А. // ИППП.— 2001.— N 6.— С. 26—29.

8. Копылов В. М., Бочкарев Е. Г., Говорун В. М. и др. Урогенитальный трихомониаз. Актуальные вопросы диагностики и лечения: Пособие для врачей.— М., 2001.

9. Мавров И. И. Половые болезни.— Харьков, 2003.

10. Малевич К. И., Русакевич П. С. Лечение и реабилитация при гинекологических заболеваниях.— Минск, 1994.

11. Межевитинова Е. А. // Consilium medicum.— 1999.— N 7 (6).— С. 482—488.

12. Полещук Н. Н., Рубаник Л. В., Капитулец Н. Н. и др. // Здравоохранение.— 2004.— N 10.— С. 55—59.

13. Рациональная антимикробная фармакотерапия. Руководство для практикующих врачей / Под ред. В. П. Яковлева, С. В. Яковлева. — М., 2003.

14. Скворцова И. Ю., Воскресенский С. Л., Рубаник Л. В. и др. // Здравоохранение.— 2006.— N 1.— С. 29—32.