

Комплексне лікування хворих на уrogenітальний трихомоніаз із застосуванням сучасного антипротозойного препарату секнідазолу

Дюдюн А. Д., Поліон Н. М., Горбунцов В. В., Башмаков Д. Г., Почка Є. О.

ДУ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»

КОМПЛЕКСНОЕ ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ УРОГЕНИТАЛЬНЫМ ТРИХОМОНИАЗОМ С ПРИМЕНЕНИЕМ СОВРЕМЕННОГО АНТИПРОТОЗОЙНОГО ПРЕПАРАТА СЕКНИДАЗОЛА

Дюдюн А. Д., Полион Н. М., Горбунцов В. В., Башмаков Д. Г., Почка Е. А.

На основании клинического наблюдения 67 больных урогенитальным трихомониазом была установлена высокая терапевтическая эффективность комплексного лечения этой патологии с применением антипротозойного препарата секнидазола.

COMPLEX TREATMENT OF PATIENTS WITH UROGENITAL TRICHOMONIASIS WITH USE OF MODERN ANTIPROTOZOAN MEDICATION SECNIDAZOLE

Dyudyun A. D., Polion N. M., Gorbuntsov V. V., Bashmakov D. G., Pochka Ye., O.

On the base of clinical observation of 67 patients with urogenital trichomoniasis high therapeutic efficiency of this pathology complex treatment with use of antiprotozoan medication Secnidazole has been ascertained.

На цей час інфекції сечостатевої системи відносяться до числа найпоширеніших захворювань, які широко зустрічаються як в амбулаторній практиці, так і у практиці лікарів стаціонарів. Вважається, що на їх частку в структурі внутрішньолікарняних інфекцій припадає більше 40 % випадків. До найпоширеніших і соціально значущих інфекцій сечостатевих органів відносяться гонококова, хламідійна, мікроба уреаплазма, а також трихомонадна інвазія. Сумарна кількість пацієнтів, що щорічно захворюють на уrogenітальні інфекції (УІ), у світі складає сотні мільйонів людей. УІ переважно передаються статевим шляхом; нестатевому шляху передачі таких інфекцій сприяє забруднення інфекційними виділеннями рук, предметів туалету, рушників, постільної білизни, ванни (біде), сидіння унітазу та ін. Складність клініко-лабораторної діагностики та лікування УІ полягає в наявності у хворих зазвичай асоціації одночасно 2-3 та більшої кількості патогенних збудників [1, 2, 4, 7, 11].

Запальний процес при УІ є комплексною судинно-мезенхімальною реакцією тканини на пошкоджуючу дію патологічного агента. Ця

реакція спрямована на знищення збудника, що спричинив це пошкодження, і на відновлення пошкодженої тканини. Запальний процес відноситься до захисно-приспосувальної реакції, результат якої дуже часто може призводити до несприятливих станів; так, УІ можуть призводити до розвитку:

- позаматкової вагітності;
- безплідності;
- невиношування вагітності;
- аномалій пологової діяльності;
- патології плаценти;
- антифосфоліпідного синдрому;
- аутоімунної патології;
- анти-ХГ-синдрому;
- інфікування новонародженого;
- мертвонародження;
- тазового болю;
- диспареунії;
- порушень менструального циклу;
- спасного процесу;
- післяопераційних запальних ускладнень;
- ектопії епітелію шийки матки;
- ендометріозу;
- поліпів цервікального каналу і ендометрію;

- міоми матки,
а також збільшенню ризику зараження ВІЛ [1, 3-5, 7, 11].

Найчастішими і грізнішими наслідками генітальної інфекції є безплідність і позаматкова вагітність; так, безплідність зустрічається [1, 3-5, 11]:

- за наявності хламідій – у 50 % інфікованих хворих;

- гонокока – у 30-40 %;

- уреоплазм – у 30 % і більш;

- при трихомонадній інвазії – у 45-50 % інфікованих хворих.

Трихомоніаз є найпоширенішим захворюванням сечостатевої системи і займає одне з перших місць серед захворювань, що передаються статевим шляхом. В світі щорічно реєструється близько 200 млн. випадків трихомоніазу. Хвороба не має сезонного характеру і вражає всі верстви населення [1-5, 7, 11].

Рівень захворюваності на трихомоніаз серед жінок складає:

- у загальній популяції – 5-10 %;

- серед вагітних – 12,6 %;

- серед тих, що звернулися з приводу виділень з піхви, – 18-50 %;

- серед ув'язнених і повій – 50-60 %.

Рівень захворюваності чоловіків в загальній популяції не визначений, оскільки коливається від 0 до 58 %; у той же час серед тих, що звернулися до лікаря-дерматовенеролога, він складає більш, ніж 6 % (підвищуючись до 10 % при використуванні сучасних методів діагностики). У США щорічно реєструється приблизно 3 млн. нових випадків захворювання жінок на трихомоніаз. Серед зареєстрованих хворих співвідношення чоловіків і жінок складає 1 : 4 [1-5, 7, 11].

Трихомоніаз – протозойна інвазія, що має патогенетичні, клінічні і мікроекологічні особливості. Етіологічним агентом трихомоніазу є *T. vaginalis* - протозойний паразит, який має досить складну будову і своєрідний метаболізм. За систематикою, одноклітинне найпростіше – *Trichomonas vaginalis* відноситься до царства вищих процистів – *Protozoa*, класу джгутикових – *Flagella*, сімейству – *Trichomonadidae*, роду – *Trichomonas*. До цього часу відомо більше 50 різновидів трихомонад, більшість з яких є коменсалами шлунково-кишкового тракту ссавців і птахів.

T. vaginalis має п'ять джгутиків і внутріклітинну опорну структуру, яка складається з кости і аксостилію. Аксостиль є дуже важливим елементом опорної системи паразита. Проходячи уздовж тіла, аксостиль розділяє паразита на дві нерівні частини, виходячи за його межі, формує спікулу. Вважається, що ця структура сприяє первинному прикріпленню паразита до епітеліальних клітин і виділення в зовнішнє середовище «клітинного роз'єднуючого чинника»

(КРЧ). КРЧ розглядається як засіб, за допомогою якого паразит руйнує епітеліальні клітини і проникає в міжклітинний простір [2, 7, 8, 10].

T. vaginalis вражає:

- у чоловіків:

1) уретру;

2) сім'яні міхурці;

3) передміхурову залозу;

4) сечовий міхур;

5) ниркові миски;

- у жінок:

1) передвір'я піхви і саму піхву;

2) придатки яєчників;

3) маткові труби;

4) матку.

При трихомоніазі нерідко розвивається висхідна інфекція сечовивідних шляхів.

У даний час встановлено, що урогенітальний трихомоніаз (УТ) топічно частіше є багатогнищовою інфекцією, при якій збудник може вражати як органи сечостатевої системи, так і інші органи і системи. Наявність у трихомонад специфічних рецепторів естрадіолу і дегідротестостерону при хронізації інфекції може служити чинниками, сприяючими розвитку гіперпластичних процесів у гормонально-залежних тканинах.

У значної частини хворих (від 25 до 50 %) спостерігаються латентні або стерті форми, а також відсутність скарг; тому часто трихомонади виявляються при профілактичних оглядах або активному залученні до обстеження статевих партнерів, хворих на трихомоніаз. У 50 % таких жінок клінічні ознаки можуть з'явитися через 6 місяців після інфікування.

Трихомонадне носійство зустрічається у 40-50 % хворих із змішаною УІ. Вік хворих трихомоніазом і змішаною інфекцією жінок коливається в межах 18-59 років.

З погляду морфології трихомонад, збільшилася кількість атипичних форм. Ці форми трихомонад відрізняються малою рухливістю і мають амебоїдну або кулясту форму, що утрудняє бактеріоскопічну діагностику, а значить, – є причиною гіподіагностики трихомоніазу.

Один з найважливіших кофакторів *Trichomonas vaginalis* – здатність посилення передачі ВІЛ. На думку багатьох зарубіжних авторів, *Trichomonas vaginalis* може впливати на епідеміологію ВІЛ. Розповсюдженню ВІЛ при трихомоніазі багато в чому сприяє пошкодження слизових оболонок (геморагічний пунктат), дозволяючи вірусу проникати у кровотік.

Трихомонада відрізняється загальнобіологічним феноменом до захоплення (фагоцитозу) і резервування різних патогенних і умовно-патогенних мікроорганізмів, що може обумовлювати персистенцію різних патогенів і призводити до розвитку рецидивів ППСШ, пов'язаних

з незавершеним фагоцитозом мікроорганізмів і недоступністю антибіотиків всередину вагінальних трихомонад.

Відсутність патогномічних клінічних проявів сечостатевого трихомоніазу, частий перебіг захворювання з мінімальними клінічними проявами ставлять лабораторні методи дослідження в основу діагностики цього інфекційного захворювання. Для підвищення виявлення трихомонадної інвазії необхідно одночасно використовувати декілька методів лабораторної діагностики, спрямованих на виявлення патогенного агента і антитіл до патогену, вироблених макроорганізмом. Для діагностики УТ зазвичай використовують мікроскопічні, культуральні, молекулярно-біологічні і серологічні методи дослідження, що показали досить високу інформативність, чутливість та специфічність [1-3, 10].

Якість ефективної і своєчасної терапії хворих на трихомоніаз багато в чому впливає на розповсюдження, перебіг та прогноз захворювання. Успіх лікування залежить від правильного індивідуального підбору лікарського засобу, його фармакокінетики і фармакодинаміки.

Неефективність терапії хворих на трихомоніаз часто пов'язана з недотриманням рекомендованого режиму лікування або реінфекцією. Деякі випадки невдалої терапії трихомоніазу пояснюються виробленням трихомонадами протеолітичних ферментів і ферментів, що інгібують антипротозойні препарати; не виключена також й інактивація етіотропних препаратів супутньою бактерійною мікробіотою.

Треба зазначити, що хоча сучасні схеми терапії УТ ізомерами 5-нітроїмідазолу достатньо ефективні (ефективність досягає 76-90 %), нерідко навіть тривале застосування трихомонацидних засобів не дозволяє досягти клінічного і мікробіологічного вилікування. Встановлено, що штами урогенітальних трихомонад, що виділяються від різних хворих, можуть мати різну чутливість до противотрихомонадних препаратів. Ряд авторів встановив підвищення резистентності трихомонад до метронідазолу у тих осіб, які лікувалися їм кілька разів. Вважається, що виникнення відносної резистентності до метронідазолу пов'язане з лікуванням недостатніми дозами препарату та недотриманням його режиму прийому. Стійкість вагінальних трихомонад до звичайних засобів етіотропної терапії також може бути наслідком трансформації аеробного метаболізму на анаеробний [1, 8, 9].

Трихомонади з високим рівнем резистентності до препаратів метронідазола насилу піддаються ерадикації. Складні клінічні випадки, при яких стандартні схеми лікування захворювання неефективні, можуть бути виліковані вищими дозами метронідазолу. У подібних обставинах

для ефективного лікування потрібен дуже високий токсичний рівень концентрації препарату, що часто призначається одночасно всередину і інтравагінально або внутрішньовенно.

Очевидно, що для ерадикації стійких штамів трихомонад необхідні нові протистотичні засоби.

Незважаючи на велике число антимікробних препаратів, їх число постійно збільшується. В основу розробки нових препаратів покладено:

- розширення антимікробного спектру;
- підвищення активності відносно певних мікроорганізмів;
- пошук засобів з високою активністю відносно проблемних збудників;
- поліпшення фармакокінетичних властивостей;
- зниження токсичності та ін.

Перспективним сучасним препаратом для лікування захворювань, спричинених *Trichomonas vaginalis*, є секнідазол – антипротозойний і антибактеріальний препарат групи нітроїмідазолів. Секнідазол – похідне 5-нітроїмідазолу, препарат останнього покоління, який має високу активність відносно трихомонад та інших найпростіших. Проникаючи в клітину мікроорганізму, секнідазол активується через відновлення 5-нітрогрупи і взаємодіє з клітинною ДНК, руйнуючи її структуру і приводячи до загибелі найпростіших. У Україні секнідазол зареєстрований під назвою Секнідокс [6].

Мета клінічного дослідження – вивчення ефективності, переносимості і комплаєнтності застосування Секнідоксу в комплексному лікуванні хворих на УТ.

Матеріали і методи дослідження. Під нашим спостереженням знаходилося 67 хворих з урогенітальним трихомоніазом (33 жінки та 34 чоловіки у віці від 18 до 57 років); діагностовано:

- свіжий УТ – у 21 пацієнта (31,34 %);
- хронічний УТ – у 46 (68,65 %) пацієнтів.

Діагноз УТ встановлювався на підставі скарг хворих, анамнестичних даних, клінічних проявів і виявлення *T. vaginalis* в досліджуваних біологічних матеріалах. Для виявлення *T. vaginalis* використовували бактеріоскопічні, бактеріологічні, імунологічні і молекулярно-біологічні методи дослідження. Усім спостережуваним хворим до і після лікування проводилися загальноклінічні дослідження.

Комплексна терапія хворих на УТ включала застосування Секнідоксу як етіотропного препарату, а також призначення гепатопротекторів, адаптогенів і місцеве лікування, адекватне топічному діагнозу. Секнідокс призначали:

- хворим зі свіжим УТ – по 2,0 г одноразово;
- хворим з хронічним УТ – по 2,0 г у 1, 3 і 5-й день лікування.

Секнідазол – протимікробний і протипротозойний засіб є синтетичним похідним 5-нітро-

імідазолу; препарат активний відносно:

- облигатних анаеробних бактерій (споро- та неспороутворюючих);
- збудників деяких протозойних інфекцій:
 - 1) *Trichomonas vaginalis*;
 - 2) *Giardia lamblia*;
 - 3) *Entamoeba histolytica*.

Секнідазол має високий степінь абсорбції і високий ступінь біодоступності (біодоступність секнідазолу складає 80 %). Метаболізується секнідазол в печінці. Максимальна концентрація секнідазолу досягається через 4 години після одноразового прийому препарату всередину (2,0 г). Виводиться секнідазол переважно нирками. Протягом 72 ч відбувається метаболізм 16 % від прийнятої дози препарату. Виділяється секнідазол також з грудним молоком і проникає через плацентарний бар'єр, що необхідно враховувати при призначенні препарату вагітним та матерям-годувальницям.

Показання до призначення Секнідоксу:

- трихомонадні уретрити і вагініти;
- бактеріальний вагіноз;
- амebіаз кишечника;
- амebіаз печінки;
- лямбліоз.

Секнідокс призначається для прийому всередину; доза складає:

- для дорослих – 2 г,
- для дітей – 30 мг/кг в один або декілька прийомів.

Курс лікування – від 1 до 5 днів.

Небажані побічні дії препарату виявляються у вигляді:

- диспептичних симптомів (зокрема нудоти, болів у епігастральній області);
- металевого присмаку в порожнині рота;
- глоситу, стоматиту;
- помірної лейкопенії;
- алергічних реакцій.

Дуже рідко можуть виникнути запаморочення, порушення координації, атаксія, парестезії, поліневропатія. У експериментальних дослідженнях тератогенної дії секнідазолу виявлено не було.

У період застосування секнідазолу необхідно уникати вживання алкоголю. При одночасному застосуванні секнідазолу з антикоагулянтами (похідні кумарину або інданідіону) дія останніх може посилюватися, тому слід періодично контролювати протромбіновий час і при необхідності коректувати дози антикоагулянтів. При одночасному застосуванні секнідазолу з дісульфірамом можливий розвиток параноїдальних реакцій і психозу; з етанолом – можливий розвиток ефектів, схожих з дією дисульфіраму (спазми в животі, нудота, блювота, головний біль, раптовий прилив крові до обличчя). Не рекомендується поєднувати з недеполяризую-

чими міорелаксантами (векуронію бромід). При одночасному прийомі з препаратами літію секнідазол підвищує його концентрацію в плазмі.

Протипоказання для застосування секнідазолу:

- органічні ураження ЦНС;
- патологічні зміни картини периферичної крові (в т. ч. в анамнезі);
- вагітність, період лактації (грудного вигодування);
- підвищена чутливість до похідних імідазолу.

Ефективність проведеного лікування оцінювали на підставі позитивної динаміки перебігу патологічного процесу і, надалі, на підставі відсутності клінічних проявів УТ, а також аналізу результатів комплексу лабораторних методів дослідження.

Про переносимість препаратів судили на підставі суб'єктивних відчуттів хворих і об'єктивних даних під час лікарського огляду. Частоту і ступінь вираженості небажаних явищ оцінювали впродовж усього періоду клінічного спостереження. Статистичну обробку одержаних даних проводили загальноприйнятими методами статистичного аналізу.

Результати і їх обговорення. Клінічні прояви трихомонадної інфекції у спостережуваних нами чоловіків носили малосимптомний характер, з помірною набряклістю і гіперемією губок уретри, мізерними уретральними виділеннями. У 14 спостережуваних хворих було констатовано появу відчуття печії шкіри головки статевого члена після статевого контакту.

У 20 обстежених жінок запальний процес носив гострий характер, а клінічні прояви характеризувалися рясними жовто-зеленими виділеннями із статевих шляхів з неприємним запахом. Превалюючими суб'єктивними симптомами у обстежуваних жінок з трихомоніазом були свербіння, дизурія, диспареунія, а у 5 хворих – біль у нижній частині живота. При фізикальному обстеженні відмічалася гіперемія, набряклість слизової оболонки, у 14 жінок – невелика кількість ерозійних елементів у області промежини. У 13 спостережуваних нами жінок специфічний запальний процес мав хронічний характер і характеризувався помірною гіперемією слизової оболонки, свербінням у області зовнішніх статевих органів, диспареунією (при цьому вагінальні виділення були мізерними і мали слизистий характер).

При кольпоскопічному дослідженні у 5 пацієнток на слизовій оболонці піхви і вагінальної частини шийки матки мали місце точкові геморагії; при цьому вогнища ураження при забарвленні 3-відсотковим розчином Люголю були йодонегативними.

Про ефективність застосування Секнідоксу в комплексному лікуванні спостережуваних хворих з УТ указувало зменшення кількості ви-

ділень і зміна їх характеру, а також зникнення суб'єктивних відчуттів.

Побічні ефекти під час прийому Секнідоксу у спостережуваних нами хворих були такі:

- диспептичні розлади - у трьох пацієнтів;
- металевий присмак – у двох;

проте ці явища були слабо вираженими і не вимагали відміни препаратів або призначення додаткового лікування, а по закінченню курсу етіотропного лікування безслідно проходили. Переносимість секнідазолу у спостережуваних нами хворих була хорошою.

Додатковою особливістю Секнідоксу є висока біодоступність, яка досягає більш ніж 80 %; це дозволяє забезпечити високу концентрацію діючої речовини в тканинах. А тривалий період напіввиведення – більше 25 годин дає можливість максимально спростити схему прийому препарату. Таким чином, за показниками ефективності/зручності застосування, секнідазол перевершує інші препарати 5-нітроїмідазольної групи (наприклад, метронідазол), які звичайно застосовуються при лікуванні трихомоніазу сечостатевої системи.

Найближчі і віддалені результати ефективності комплексного лікування хворих на УТ із застосуванням етіотропного препарату Секнідокс показали повне клініко-мікробіологічне зцілення у 65 (97 %) хворих.

Усі спостережувані нами хворі вказали на

високу комплаєнтність – одноразовий прийом етіотропного препарату.

Таким чином, результати проведеного дослідження свідчать про доцільність і адекватність використання Секнідоксу в комплексному лікуванні хворих на УТ. За ефективністю лікування препарат Секнідокс значно перевершує препарати метронідазолу. Висока ефективність, безпечність і комплаєнтність використання секнідазолу є підставою для рекомендації його до ширшого застосування як етіотропного препарату в комплексному лікуванні хворих на УТ.

Висновки

1. Препарат Секнідокс – 2 пігулки по 1,0 г, покриті оболонкою, у блістері, виробництва *World Medicine*, Франція, показав високу ефективність при лікуванні хворих на урогенітальний трихомоніаз.

2. Препарат Секнідокс добре переносився хворими, не спричиняв будь-яких серйозних побічних реакцій і змін лабораторних показників крові і сечі.

3. Враховуючи високу ефективність і хорошу переносимість препарату Секнідокс – 2 пігулки по 1,0 г, виробництва *World Medicine*, Франції, можна рекомендувати його для ширшого застосування в комплексному лікуванні хворих на урогенітальний трихомоніаз.

ЛІТЕРАТУРА

1. Кисина В. И. Урогенитальный трихомониаз: проблемы и пути их решения / В. И. Кисина // ИППП. - 2001. - № 6. - С. 14-17.
2. Васильев М. М. Современные проблемы диагностики и лечения гонорейной и трихомонадной инфекций / М. М. Васильев // Вестн. дерматол. и венерол. - 1998. - № 4. - С. 39-42.
3. *Дерматовенерология. Учебное пособие* / Под редакцией В. П. Федотова, А. Д. Дюдюна, В. И. Степаненко. - Изд-е 2., рус. – Днепропетровск-Киев: Изд-во «Свидлер А. Л.», 2011. – 652 с.
4. Дюдюна А. Д. Клінічні прояви та перебіг захворювань, що передаються статевим шляхом / А. Д. Дюдюна // Медичні перспективи. - 2000. - Т. 5, № 5. - С.103-105.
5. Дюдюна А. Д. Комплексное лечение торпидных форм урогенитального трихомониаза / А. Д. Дюдюна, Н. Н. Полион, А. Т. Казачинская // Укр. журн. дерматологии, венерологии и косметологии. - 2005. - №.1. - С. 101-104.
6. *Компендиум 2003 – лекарственные препараты* // Под ред. В. Н. Коваленко, А. П. Викторова. - К.: Морион. - 2003. - 1388 с.
7. Bowden F. J. *Trichomonas vaginalis epidemiology: parameterising and analyzing a model of treatment interventions* / F. J. Bowden, G. P. Garnett // Sex. Transm. Inf. -2000. - Vol. 76. - P. 248-256.
8. Gillis J. C. Secnidazole. A review of its antimicrobial activity, pharmacokinetic properties and therapeutic use in the management of protozoal infections and bacterial vaginosis / J. C. Gillis, L. R. Wiseman // Drugs. - 1996. - Vol. 51, No 4. - P. 621-638.
9. Guaschino S. New perspective in antibiotic prophylaxis for obstetric and gynecological surgery / S. Guaschino, D. De Santo, F. De Seta // J. Hosp. Inf. - 2002. – No 50 (Suppl. A). - S13-S16.
10. Sackett D. L. Evidence based medicine: what it is and what it isn't / D. L. Sackett, M. C. Rosenberg, Y. A. M. Gray, R. B. Haynes, W. S. Richardson // BMJ. - 1996. - Vol. 13. - S. 312(7023). - P. 71-72.
11. Bowden F. J. Why is *Trichomonas vaginalis* ignored? / F. J. Bowden, G. P. Garnett // Sex. Transm. Inf. - 1999. - Vol. 75, No 6. - P. 372-374.