

## УРОГЕНИТАЛЬНЫЙ ТРИХОМОНИАЗ: СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ

**В. Кисина**<sup>1</sup>, доктор медицинских наук, профессор,  
**В. Вавилов**<sup>1</sup>, **А. Гуцин**<sup>2</sup>, кандидат биологических наук,  
<sup>1</sup>ММА им. И.М. Сеченова, <sup>2</sup>ЦНИИ эпидемиологии  
Роспотребнадзора, Москва  
**E-mail:** vladiluce@gmail.com

*Среди вновь регистрируемых ежегодно в Российской Федерации инфекций, передаваемых половым путем, 1-е место занимает трихомонадная инфекция. В связи с высоким уровнем заболеваемости и повсеместным распространением инфекции *Trichomonas vaginalis* большое значение имеет стандартизация методов ее диагностики и лечения.*

**Ключевые слова:** трихомониаз, инфекции, передаваемые половым путем, методика амплификации нуклеиновых кислот, метронидазол.

Официальное включение в группу инфекций, передаваемых половым путем (ИППП), урогенитального трихомониаза, впервые описанного как венерическое заболевание в середине XX века, было ознаменовано его внесением в МКБ-10. По данным ВОЗ, в мире ежегодно регистрируется не менее 174 млн больных урогенитальным трихомониазом [36]. В РФ численность ежегодно фиксируемых больных ИППП составляет >2 млн, и среди них больше всего лиц с трихомонадной инфекцией, которая диагностируется у 34,8% больных негонококковым уретритом и у 20–40% пациенток гинекологических клиник; число пациентов кожно-венерологических диспансеров с инфекцией, вызванной *Trichomonas vaginalis*, достигает 60% [5]. Примерно у 1/3 женщин и значительного числа мужчин урогенитальный трихомониаз протекает бессимптомно, в связи с чем его эпидемиологическое значение часто недооценивается. Между тем это заболевание клинически значимо для развития воспалительных заболеваний органов малого таза (ВЗОМТ) и неблагоприятных исходов беременности [31].

В целях лабораторной диагностики *T. vaginalis* применяются микроскопические, культуральные, иммунологические и молекулярно-биологические методы. Подвижные *T. vaginalis* легко обнаружить при микроскопическом исследовании нативного препарата. Большинство положительных результатов при исследовании нативного препарата получено у женщин с большой концентрацией *T. vaginalis* во влагалище, а пациенты с отсутствием симптомов заболевания редко попадают в сферу внимания венерологических клиник [32].

«Золотым стандартом» диагностики трихомонадной инфекции считается культуральный метод исследования, так как результаты его применения легко интерпретировать и для начала роста в культуре достаточно менее 300–500 простейших на 1 мл. В России широко используется в лабораторной диагностике трихомониаза. Подавляющее большинство (72,8%) лиц, инфицированных *T. vaginalis*, выявляются при использовании именно культурального метода с использованием жидкой питательной среды [2].

Развитие методики амплификации нуклеиновых кислот (МАНК) способствовало углублению представлений об эпи-

демиологии заболевания. Оказалось, что у 1/3 больных отсутствуют выраженные клинические симптомы. По данным ВОЗ, чувствительность микроскопического метода исследования нативного препарата – 60–80%, однако после внедрения МАНК стало ясно, что реально она значительно ниже (35–60%); это соотносится с общей недооценкой заболеваемости трихомониазом [21].

Несмотря на высокий уровень заболеваемости трихомониазом женщин различных популяций, четкие программы контроля инфекции до сих пор не разработаны, что, в частности, может быть связано с бытующим мнением о возможности самоизлечения. Однако в недавно проведенном исследовании *T. vaginalis* в отсутствие лечения определялись в течение 3 мес и более [31]. Кроме того, выявлена связь трихомонадной инфекции с ВЗОМТ, невынашиванием беременности, преждевременной отслойкой плаценты и низкой массой тела новорожденных [25]. Показано, что у мужчин не только заболеваемость трихомониазом, но и частота развития осложнений ниже, чем у женщин [32].

В последние годы появились публикации, свидетельствующие о повышенном риске ВИЧ-инфицирования больных урогенитальным трихомониазом, что объясняется рядом факторов. Во-первых, инфицирование *T. vaginalis* приводит воспалительному ответу в виде миграции CD4-лимфоцитов и макрофагов в слизистую оболочку влагалища и цервикального канала [22]. Во-вторых, *T. vaginalis* оказывают цитолитическое действие *in vitro*, приводящее к мелкоочаговым геморагиям, что нарушает механический барьер для пенетрации вируса [19]. В-третьих, трихомонадная инфекция способствует повышению концентрации вирусных частиц во влагалищном отделяемом и сперме [33], что наиболее значимо для инфицирования пар с разным ВИЧ-статусом. Контроль трихомонадной инфекции у мужчин может снизить риск передачи вируса от ВИЧ-инфицированного партнера.

В отечественной литературе нередко встречается упоминание о выявлении атипичных форм *T. vaginalis* [6–8]. Исходя из данных электронограмм и световой микроскопии нативного препарата, эти формы описывают, как грушевидные или амебовидные тела размерами до 30 мкм, а также атипично делящиеся (почкующиеся) клетки. Основными дифференциально-диагностическими критериями, отличающими атипичные трихомонады от клеток эпителия и лейкоцитов, авторы называют наличие в цитоплазме этих простейших выраженной зернистости и вакуолей, отсутствие хорошо различимого ядра, более крупные размеры, чем у сегментоядерных нейтрофилов. По размеру атипичные трихомонады могут быть сопоставимы с моноцитами, которые в отличие от них имеют четко выраженное ядро и никогда не встречаются в значительных концентрациях (несколько клеток в каждом поле зрения) [4]. Следует отметить, что указанные критерии трудно считать объективными, поскольку: такие морфологические признаки присущи всем клеткам воспаления; оценка результатов во многом зависит от личного восприятия и опыта исследователя и зачастую носит субъективный характер; игнорируется основной критерий, который должен учитываться при микроскопическом исследовании нативного препарата – подвижность микроорганизма. Безупречных аргументов в пользу наличия атипичных форм *T. vaginalis*, подтвержденных другими методами исследования (в частности, МАНК), нет. Таким образом, вопрос о существовании атипичных форм простейших подлежит дальнейшему изучению.

В связи с изложенным необходимы разработка и стандартизация методик лабораторной диагностики *T. vaginalis* и в первую очередь — оценка возможности широкого применения МАНК.

В отличие от «золотого стандарта» диагностики *T. vaginalis* — микроскопического исследования нативного препарата и культурального метода исследования — МАНК характеризуется высокой чувствительностью — 85–100% [14]. Так, в случае использования культурального метода при исследовании мочи частота выявления *T. vaginalis* не превышает 8%, в то время как в случае применения МАНК она составляет 70%. Исследование клинического материала из уретры и мочи с одновременным использованием культурального метода и МАНК позволяет выявить *T. vaginalis* у 72% мужчин, что превышает аналогичный показатель при использовании других методик. Исследование эякулята с помощью МАНК выявляет *T. vaginalis* в большем проценте случаев, нежели при культуральном или микроскопическом исследовании [22]. После лечения трихомонадной инфекции результаты МАНК негативируются в течение 2 нед [31]. Однако до настоящего времени МАНК не введена FDA в качестве стандарта лабораторной диагностики *T. vaginalis*.

Имеются данные об информативности прямого определения специфических белков *T. vaginalis* в биопробах с использованием для быстрой диагностики трихомониаза моноклональных антител [28]. Применение моноклональных антител для выявления *T. vaginalis* из клинических образцов давало результаты, аналогичные получаемым при микроскопическом исследовании нативных препаратов. Прямой иммуноферментный и иммунофлюоресцентный анализ вагинальных образцов, в котором используют пероксидазо- и флюорохроммеченные смеси моноклональных антител к различным структурам *T. vaginalis*, имеет чувствительность 90% и специфичность 92,5%, что соответствует аналогичным показателям широко используемого культурального метода. К тому же время определения возбудителя трихомониаза методом моноклональных антител — 10 мин, и он позволяет выявить до 10 микроорганизмов в 0,5 мл клинического материала [24]. Один из одобренных FDA и развивающихся способов быстрой диагностики трихомонадной инфекции — метод иммунохроматографии, или OSOM Trichomonas Rapid Test, чувствительность которого — 78–83%. Метод позволяет выявить *T. vaginalis* уже через 10 мин после получения материала, что способствует быстрой и точной постановке диагноза [20].

Препаратами выбора для лечения урогенитального трихомониаза являются метронидазол (2 г однократно или 500 мг 2 раза в сутки в течение 7 дней) и его производные [26]. Особенность нитроимидазолов — воздействие на анаэробную микрофлору и отсутствие такового в отношении аэробной микрофлоры и клеток-эукариотов. Клеточное деление и подвижность *T. vaginalis* прекращаются в течение 1 ч, а элиминация простейших происходит примерно за 8 ч. По ряду признаков метронидазол и тинидазол существенно различаются. В частности, период полувыведения тинидазола — 12,5 против 7,3 ч для метронидазола [35]; концентрация тинидазола в сыворотке крови и тканях органов мочеполовой системы в 2 раза выше, чем метронидазола.

Рандомизированные контролируемые исследования, в которых сравнивали эффективность лечения двойной дозой тинидазола и метронидазола, продемонстрировали 86–100% эффективность тинидазола, что эквивалентно эффективности метронидазола или выше ее [34]. Мета-анализ рандо-

мизированных исследований, в которых сравнивали эффективность коротких курсов терапии тинидазолом и метронидазолом, показал, что метронидазол уступает тинидазолу по микробиологической элиминации *T. vaginalis* (относительный риск — ОР — 3,2), клинической эффективности (ОР — 3,8), а также уровню побочных эффектов (ОР — 1,65) [18]. Несмотря на то, что и метронидазол, и тинидазол одобрены FDA в качестве препаратов выбора для лечения урогенитального трихомониаза, высокая стоимость тинидазола делает метронидазол более предпочтительным.

В последние годы появляется все больше сообщений о неэффективности препаратов группы нитроимидазолов для лечения трихомонадной инфекции. Полагают, что неэффективность терапии мочеполового трихомониаза может быть обусловлена устойчивостью *T. vaginalis* к метронидазолу, нарушением всасываемости в желудочно-кишечном тракте, инактивацией метронидазола вагинальной микрофлорой (грамположительные кокки, *Escherichia coli*, *Str. fecalis* и др.), которая осуществляет захват нитрорадикала, низкой концентрацией в очаге поражения, локализацией простейших в железистом аппарате мочеполовой системы. Тем не менее результаты исследования, проведенного в штате Джорджия (США) и Испании, продемонстрировали низкие уровни устойчивости к метронидазолу — 2,2–2,5% (минимальная ингибирующая концентрация — МИК  $\geq 5$  мг/мл) [27, 29]. Авторами установлен хороший уровень клинической эффективности метронидазола. При неэффективности основной схемы лечения трихомонадной инфекции назначают повторный курс метронидазола (2 раза в сутки по 500 мг на срок более 7 дней). Если и эта схема лечения оказалась неэффективной, следует считать инфекцию резистентной к метронидазолу и назначать повышенные дозы препарата — 2 г на 1 прием в сутки на 3–5 дней [26].

Исследования *in vitro* продемонстрировали вероятность более высокой эффективности тинидазола в случае неэффективности лечения метронидазолом. При исследовании образцов материала, взятого у 104 пациентов с резистентными штаммами *T. vaginalis*, установлено, что МИК тинидазола — 1014,9 мг/мл, в то время как у метронидазола — 2618 мг/мл [15].

Считается, что резистентность *T. vaginalis* к высоким дозам метронидазола остается на низком уровне, однако в некоторых исследованиях, проведенных после 2000 г., описаны 24 случая неэффективности терапии метронидазолом. При назначении тинидазола в дозе 2,0 г 1 раз в сутки на 2–3 дня внутрь в сочетании с введением 500 мг препарата интравагинально в течение 14 дней получены положительные результаты у 8 из 10 пациенток с урогенитальным трихомониазом [34], при этом отмечена хорошая переносимость высоких доз тинидазола с незначительной долей побочных эффектов [30].

Важный аспект — лечение трихомонадной инфекции у беременных. Когортные исследования и мета-анализ не выявили тератогенного и канцерогенного эффектов метронидазола [17]. О применении тинидазола у беременных данных недостаточно, а препарат отнесен FDA к категории С. Исследование типа случай–контроль не выявило повышенного риска врожденных аномалий у детей при использовании тинидазола у беременных с трихомониазом, однако число наблюдений в исследовании — всего 10 [16]. Таким образом, метронидазол остается по-прежнему единственным препаратом выбора для лечения трихомонадной инфекции у беременных.

Считается, что на эффективность лечения урогенитальным трихомониазом могут влиять нарушение абсорбции лекарственного средства, его низкая концентрация в очаге поражения, инактивация препарата микрофлорой влагалища, низкая концентрация цинка в сыворотке крови. В связи с этим в отечественной практике при урогенитальном трихомониазе наряду с этиотропной терапией с целью повышения эффективности лечения используются препараты других групп, в частности ферменты [13]. До начала основного курса лечения, в среднем за 5 дней, авторы предлагают назначать трипсин кристаллический по 10 мг 1 раз в сутки ежедневно внутримышечно или вводить гиалуронидазу по 64 ЕД ежедневно или через день, на курс — от 10 до 20 инъекций [4]. Предлагается также вводить трипсин и гиалуронидазу с помощью электрофореза, на курс — 10–15 сеансов. Следует отметить, что указанные исследования выполнялись без соблюдения принципов доказательной медицины, в связи с чем их результаты не могут считаться безупречными.

Достаточно часто в отечественной литературе можно встретить термин «хронический урогенитальный трихомониаз», хотя, по нашему мнению, целесообразнее использовать термин «осложненная форма урогенитального трихомониаза» (ВЗОМТ или, например, простатит трихомонадной этиологии). Для лечения данных форм воспалительного процесса к настоящему времени разработаны соответствующие курсовые и комбинированные схемы терапии, предусматривающие назначение антимикробных препаратов широкого спектра активности. Применение же симптоматических и патогенетических лекарственных средств базируется на наличии индивидуальных клинических симптомов, а не на этиологии воспалительного процесса.

Некоторые авторы рекомендуют назначать при хронических формах трихомониаза иммунотерапию, в частности циклоферон, галавит и др. Основные фармакологические эффекты галавита обусловлены способностью воздействовать на функционально-метаболическую активность макрофагов. Препарат применяется внутримышечно, инъекционная терапия рекомендована до начала основного лечения. Циклоферон принадлежит к числу низкомолекулярных индукторов синтеза интерферона (ИФН), индуцирует синтез ИФН в тканях и органах, содержащих лимфоидные элементы [3, 10, 11]. При хроническом простатите предлагают использовать ректальные суппозитории с вифероном,  $\alpha 2b$ -ИФН. В качестве средства иммунотерапии трихомониаза у женщин используется вакцина СолкоТриховак — суспензия инактивированных микроорганизмов *Lactobacillus acidophilus*. Препарат вводят внутримышечно, трехкратно, по 0,5 мл с интервалами в 2 нед на фоне этиотропной терапии с ревакцинацией через год [1]. Важно отметить, что эффективность перечисленных методик лечения урогенитального трихомониаза не подтверждена исследованиями, проводимыми с соблюдением принципов доказательной медицины.

Таким образом, ввиду высокого уровня заболеваемости и повсеместного распространения инфекции *T. vaginalis* необходимо пристальное внимание к стандартизации методов ее диагностики и лечения. В нашей стране имеется документ, регламентирующий порядок оказания медицинской помощи больным урогенитальным трихомониазом. Это — стандарт, утвержденный приказом Минздравсоцразвития № 173 от 28.02.05 [12]. Раздел стандарта «Лечение из расчета 1 месяца» рекомендует для лечения урогенитального трихомониаза метронидазол в ориентировочной дневной дозе (ОДД)

1,0 г и эквивалентной курсовой дозе (ЭКД) 7,0 г, что соответствует международным стандартам. Наряду с этиотропным препаратом метронидазолом в стандарте указаны клотримазол (ОДД — 150 мг, ЭКД — 1350 мг) и средство для дезинфекции — 2% раствор хлоргексидина (ОДД — 50 мл, ЭКД — 500 мл). В связи с этим возникает вопрос: каким образом в стандарте оказались клотримазол и хлоргексидин, не имеющие отношения к трихомонадной инфекции? Кроме того, данный стандарт имеет ограниченное применение, так как предназначен для организаторов здравоохранения, а не для клиницистов. Невозможно в практической деятельности использовать документ, в котором не указаны четкие алгоритмы и последовательность определенных действий врача, не отражены особенности назначения медицинских препаратов в зависимости от возраста, физиологического состояния (беременность), соматического статуса и т.д. С помощью данного стандарта (если не принимать во внимание указанные грубейшие ошибки) можно лишь приблизительно рассчитать финансовые затраты на оказание медицинской помощи больным урогенитальным трихомониазом.

В связи с важностью проблемы урогенитального трихомониаза и в соответствии с планом на 2008 г. Технического комитета № 466 «Медицинские технологии» при Ростехрегулировании (ранее — Госстандарт) группой ведущих российских специалистов в области ИППП и репродуктивного здоровья разработан проект Национального стандарта «Урогенитальный трихомониаз» [9]. Настоящий документ устанавливает виды, объем и индикаторы качества медицинской помощи гражданам при урогенитальном трихомониазе и предназначен для применения медицинскими организациями и учреждениями федеральных, территориальных и муниципальных органов управления здравоохранением, систем обязательного и добровольного медицинского страхования, другими медицинскими организациями различных организационно-правовых форм, занимающимися оказанием медицинской помощи. В стандарте определен спектр диагностических и лечебных вмешательств при трихомониазе, представлены алгоритмы обследования (включая интерпретацию лабораторных результатов) и лечения в зависимости от возраста или физиологического состояния пациента (беременность), приведены критерии мониторинга и оценки эффективности выполнения национального стандарта. К сожалению, процесс внедрения указанного и других, уже разработанных национальных стандартов по ИППП в настоящее время приостановлен, что не может не отразиться на качестве оказания медицинской помощи больным ИППП и, в частности, урогенитальным трихомониазом.

*Список литературы см. на сайте [www.rusvrach.ru](http://www.rusvrach.ru)*

#### UROGENITAL TRICHOMONIASIS: THE PRESENT VIEW OF THE PROBLEM

**A. Danilov, MD**

*Professor V. Kisina, MD<sup>1</sup>, V. Vavilov<sup>1</sup>, A. Gushchin, Candidate of Biological Sciences<sup>2</sup>*

*<sup>1</sup>I.M. Sechenov Moscow Medical Academy; <sup>2</sup>Central Research Institute of Epidemiology, Russian Inspectorate for the Protection of Consumer Rights and Human Welfare, Moscow*

*Among the sexually transmitted infections that have been newly recorded in the Russian Federation, Trichomonas infection holds the lead. Due to the high morbidity and universal prevalence of Trichomonas vaginalis infection, standardization of the methods of its diagnosis and treatment is of great importance.*

**Key words:** trichomoniasis, sexually transmitted infections, nucleic acid amplification procedure, metronidazole.