

НИИ ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ
Министерства здравоохранения РФ
Научно - производственная фирма “ЛИТЕХ”
Российская медицинская академия последипломного образования

Копылов В.М., Бочкарев Е.Г., Говорун В.М., Рюмин Д.В., Липова Е.В., Баткаев Э.А.

УРОГЕНИТАЛЬНЫЙ ТРИХОМОНИАЗ

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

(ПОСОБИЕ ДЛЯ ВРАЧЕЙ)

СОДЕРЖАНИЕ

Трихомониаз: этиология и эпидемиология.....	1
Общая микробиология	2
Патогенез	3
Клиническая картина урогенитального трихомониаза	4
Трихомонадоносительство	5
Моноинфекция трихомониаза	5
Смешанная трихомонадная инфекция	6
Сочетанная трихомонадная инфекция.....	6
Трихомониаз у мужчин.....	7
Трихомониаз у женщин.....	7
Особенности течения урогенитального трихомониаза	8
Лабораторная диагностика трихомонадной инфекции.....	9
Роль влагалищной трихомонады в формировании патогенных микробиоценозов	11
Лечение урогенитального трихомониаза.....	13
Комплексное лечение осложненного урогенитального трихомониаза.....	15
Критерии излеченности	16
Дискуссия	17
Литература.....	18

ТРИХОМОНИАЗ: ЭТИОЛОГИЯ И ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Трихомониаз - заболевание мочеполовой системы, вызываемое простейшим одноклеточным паразитом *Trichomonas vaginalis*. Заболевание передаётся половым путём и, в крайне редких случаях, возможно заражение через контаминированные поверхности. В мире трихомониазом страдает примерно 170 млн. человек [28]. Болезнь не имеет сезонного характера, поражает все слои населения. Несмотря на интенсивное изучение, имеются определённые трудности в диагностике трихомониаза и его лечении.

Инфекционным агентом трихомониаза человека (синонимы – трихомоноз, трихомонадоз) является исключительно *Trichomonas vaginalis*. По систематике одноклеточное простейшее *Trichomonas vaginalis* относится к царству высших процистов - *Protozoa*, классу жгутиковых - *Flagella*, семейству - *Trichomonadidae*, роду - *Trichomonas*. Человек может быть носителем трёх видов трихомонад: *Trichomonas tenax* (elongata), *Trichomonas hominis* (abdominalis), *Trichomonas vaginalis*. В ротовой полости на кариозных зубах обитает *Trichomonas tenax*. При диспепсических расстройствах, обычно у детей и реже у взрослых, выделяют комменсал толстого кишечника - *Trichomonas hominis*. Трихомонадой, живущей в урогенитальном тракте, считается исключительно *Trichomonas vaginalis*. Другие человеческие трихомонады, наблюдаемые при лабораторной диагностике, следует рассматривать как контаминацию во время забора материала. Такие ошибки в диагностике трихомониаза чаще случаются при обследовании детей.

Частота инфицирования трихомониазом клинически здоровых женщин в развитых странах составляет 2-10% и в развивающихся 15-40%. Причём в США ежегодно регистрируют примерно 3 млн новых случаев заболевания женщин (это приблизительно 2,4%) [29]. В России в 1996 году на 100 тыс. населения зарегистрировано 339 (0.34%) случаев заболевания трихомониазом.

Подробную характеристику заболеваемости трихомониазом московской популяции в возрастной группе от 14 до 59 лет мужчин и женщин дал М.М.Васильев [4]. Среди больных трихомониазом и смешанной гонорейно-трихомонадной инфекцией подавляющее число пациентов были незамужем/неженаты или разведены (практически 80%). Как правило, возраст больных трихомониазом и смешанной инфекцией женщин колебался в пределах 18-39 лет, мужчин- 15-39 лет. Последние данные подтверждают мировую практику - болезнь охватывает население, ведущее активную половую жизнь. Заболевание протекало с минимальными клиническими проявлениями, поэтому чаще трихомониаз выявлялся

при профилактических осмотрах и при привлечении к обследованию половых партнёров. При этом трихомонадное носительство выявлялось у 40-50% больных смешанной урогенитальной инфекцией.

То, что инфекция *Trichomonas vaginalis* передаётся от лица к лицу, как правило, при половых контактах подтверждается следующими фактами. Во-первых, высокая скорость инфицирования половых путей у мужчин-партнёров больных женщин; во-вторых, быстрая реинфекция у партнёра в случае отсутствия или неэффективного лечения одного из них. Данные статистики указывают на то, что до 40% женщин, посещающих учреждения дерматовенерологического профиля, являются носителями *T. vaginalis*. Зарубежные данные обследования проституток демонстрируют носительство *T. vaginalis* до 70%. Возбудитель заболевания крайне редко обнаруживается у женщин в постменопаузальном периоде и у девственниц.

Передача *Trichomonas vaginalis* не половым путём встречается крайне редко в следующих случаях: использование высококонтаминированных дужки душа (биде), сиденья унитаза и полотенца. Возможность инфицирования женщин паразитом при купании в естественных водоёмах, бассейне и бане при соблюдении правил личной гигиены в настоящее время полностью отвергается вследствие крайне низкой его концентрации в анализируемых образцах воды. Жизнеспособные *Trichomonas vaginalis* обнаруживаются в моче, сперме и необеззараженной воде спустя несколько часов после выхода из половых путей инфицированного лица, т. к. некоторое время микроорганизм защищён от высыхания и действия солнечного ультрафиолета.

ОБЩАЯ МИКРОБИОЛОГИЯ

В чистой культуре *Trichomonas vaginalis* имеет овальную или округлую форму длиной 10 мкм и шириной 7 мкм. Внешний вид клетки меняется в зависимости от физико-химических условий среды и роста. Когда трихомонада прикрепляется к эпителиальной клетке, она приобретает амёбовидную форму.

T. vaginalis - это одноклеточный простейший организм (Рис.1) Он имеет пять жгутиков, четыре из которых расположены в его передней части, а пятый жгутик располагается внутри ундулирующей мембраны, совершающей волнообразные движения. Жгутики и ундулирующая мембрана создают паразиту характерные дрожащие движения. Причём по длине ундулирующей мембраны при микроскопии можно отличить *T. vaginalis* от кишечной трихомонады *T. hominis*, которую иногда находят в моче у детей. При неблагоприятных условиях для роста *T. vaginalis* трансформируется из амёбовидной формы в овальную и прячет внутрь свои жгутики. Эти формы несколько напоминают псевдоцисты, но более вероятно, что они являются деградиционными формами возбудителя, т.к. в настоящее время отсутствуют сведения об их реверсии в активное состояние.

Рис 1. Трихомонада (Тр) на эпителиальной клетке (ЭК) [16]



Ядро *T. vaginalis* расположено в его передней части и, как у других эукариот, окружено пористой ядерной мембраной. Трихомонада имеет диплоидный набор хромосом $2n=6$. В 1997 г. было дано морфологическое описание каждой пары хромосом, что очень важно для генетического картирования и клонирования [38]. Тонкий гиалин палочкоподобной структуры, который начинается в ядре и пересекает вдоль всю клетку, называют аксостилем. Он находится в задней части паразита, заканчиваясь острым концом. Считается, что эта структура способствует первичному прикреплению паразита на эпителиальных клетках мочеполювых путей.

У живых клеток в световой микроскоп видны гранулы. Они продуцируют молекулярный водород и были названы гидрогеносомами. Существует два типа этих гранул: паракостальные и паракостильярные. Последние располагаются вдоль аксостиля тремя параллельными рядами, которые являются отличительной чертой *T. vaginalis*. Клеточный лизат имеет гидролазную активность и содержит лизосомо-подобные структуры, такие как фагосомы.

В настоящее время считается, что *T. vaginalis*, как и многие другие простейшие паразиты, существует только как трофозоид, утративший стадию цистообразования.

Существует несколько округлых форм влагалищных трихомонад наблюдаемых при делении и фазах роста в культуре: без жгутиков, со жгутиками и делящимся ядром, со жгутиками и множественными ядрами. Ранее полагали, что эти формы не являются стадиями жизненного цикла, а скорее возникают при неблагоприятных условиях. Однако, по последним данным, эти формы могут быть стадиями, предшествующими появлению одноядерных жгутиковых [30]. Круглые формы морфологически отличаются от меньших округлых жгутиковых форм. Возможно, они делятся

амитотическим почкообразованием, а не продольным делением, как типичные формы, участвующие в образовании организма.

T. vaginalis - это примитивный эукариотический организм. Хотя трихомонада похожа по многим характеристикам на другие эукариоты, она отличается по энергетическому метаболизму и демонстрирует заметное сходство с примитивными анаэробными бактериями. Гидрогеносомы являются аналогами митохондрий более совершенных эукариот и несут многие аналогичные метаболические функции.

Гидрогеносома, подобно митохондрии, имеет размер 0,5-1,0 мкм в диаметре и окружена двойной мембраной. Гидрогеносомы являются местом ферментативного окисления пирувата и образуют АТФ при фосфорилировании субстрата с образованием водорода, разлагая таким образом половину углеводов клетки, имея гомологичные ферменты (ферродоксин и амилазы) ранее обнаруженные в бактериях и эукариотах [31]. У гидрогеносом отсутствуют кристы, цитохромы и ДНК, которые обычно находят в митохондриях. Хотя гидрогеносомы являются характерными органеллами *T. vaginalis*, их функции для микроорганизма скорее всего не существенны, поскольку и без них трихомонады могут культивироваться *in vitro*.

Будучи одним из наиболее древних эукариотов, *T. vaginalis* демонстрирует черты, которые являются общими как для анаэробных бактерий, так и для высших эукариотических организмов в отношении углеводородного и энергетического метаболизма. Углеводородный метаболизм контролируется ферментами, работающими как в аэробных, так и в анаэробных условиях, потому что глюкоза окисляется не полностью. Продукты метаболизма включают ацетат, лактат, малат, глицерол, CO₂, а в анаэробных условиях водород.

T. vaginalis - это облигатный паразит, у которого потеряна способность синтезировать многие макромолекулы *de novo*, особенно пурины, пиримидины и многие липиды. Эти питательные компоненты микроорганизм получает из вагинального секрета или при фагоцитозе бактериальных клеток нормальной микрофлоры мочеполовых путей. Поэтому в культуральную среду для *T. vaginalis* необходимо включать все важнейшие макромолекулы, витамины и минералы. Для роста трихомонад особенно важна сыворотка крови, поскольку она содержит липиды, жирные кислоты, аминокислоты и следы металлов. Присутствие эукариотических клеток необходимо для культур без сыворотки.

In vitro T. vaginalis растёт оптимально при pH 6,0-6,3 и температуре 35-37 °C, хотя её рост осуществляется и в более широком диапазоне pH, особенно в изменяющейся среде влагалища.

ПАТОГЕНЕЗ

Изучить патогенез трихомониаза достаточно сложно [24]. Многие животные апробировались в качестве моделей инфекции *T. vaginalis* (мартышки, хомяки, морские свиньи, крысы, мыши, кошки и собаки). Большинство животных обычно не являются соответствующей моделью из-за неспособности поддерживать инфекцию гениталий, бессимптомности заболевания, слабого иммунного ответа, наличия своих собственных трихомонад из кишечника, ограничений при содержании и лечении отдельных видов. Отсутствие адекватной модели сильно ограничивает возможности вести стандартизованные, контролируемые исследования по передаче, патогенезу, иммунному ответу, лечению и созданию вакцины при трихомониазе.

Мышь стала наиболее популярным животным, используемым в экспериментальных моделях инфекции *T. vaginalis*. Недавно зарубежные исследователи, получили вагинальную инфекцию у белочной мартышки с симптомами заболевания в течение 3-х месяцев и с горизонтальным путём передачи инфекции. Однако эта информация предоставлена только одной лабораторией.

В настоящее время полагают, что все клинические изоляты *T. vaginalis* способны инфицировать человека и вызывать заболевание.

T. vaginalis in vitro более склонна к паразитированию на клеточных линиях влагалищного эпителия, чем на других типах клеток. Это не является неожиданностью, поскольку паразит *in vivo* взаимодействует с ними. Поверхность трихомонадной клетки - это мозаичные адгезины, рецепторы к хозяйским внеклеточным матриксным белкам и углеводородам, которые создают основу для лиганд-рецепторного взаимодействия. Амёбовидная трансформация *T. vaginalis* после контакта с эпителиальной клеткой, вызывающая образование псевдоподий, в дальнейшем приводит к синтезу адгезинов. Адгезия паразита к эпителиальной клетке, обусловлена адгезивными белками: **AP65**, **AP51**, **AP33** и **AP23**. Генетическая экспрессия четырёх адгезинов координированно регулируется на транскрипционном уровне ионами железа. Амёбовидная трансформация *T. vaginalis* после контакта с эпителиальной клеткой, вызывающая образование псевдоподий, в дальнейшем приводит к синтезу адгезинов.

Однако соединение с эпителиальными клетками хозяина не коррелирует прямо с вирулентностью, поскольку вирулентные штаммы, изолированные от больных, имеют большие различия по их способности присоединяться к клеткам хозяина.

Слизистая влагалища является бедной питательной средой для паразита. А так как трихомонада не способна синтезировать некоторые липиды то, вероятно, эритроциты могут быть первичным источником жирных кислот необходимых паразиту. В дополнение к липидам, железо является важнейшим продуктом для *T. vaginalis* и также может потребляться через лизис эритроцитов. Трихомонада фагоцитирует эритроциты, в связи с чем гемолитическая активность паразита коррелирует с вирулентностью.

T. vaginalis имеет от 11 до 23 различных протеиназных активностей, большинство из которых являются лизосомальными. Среди паразитирующих простейших, клеточные протеиназы *T. vaginalis* являются наиболее многочисленными. Клеточные протеиназы вовлечены в качестве вероятных литических факторов в гемолиз эритроцитов. Активность клеточных протеаз дополнительно требуется для присоединения *T. vaginalis* к эпителиальным клеткам. Предварительное лечение трихомониаза с помощью Na-тозил-L-лизина хлорометил кетона HCl (TLCK), -ингибитора клеточных протеаз, - вызывает заметное снижение их способности присоединяться к эпителиальным клеткам.

Клеточные протеазы *T. vaginalis* также способны разрушать иммуноглобулины G и A, присутствующие во влагалище.

Ранее было известно, что уровень лейкоцитарного ингибитора протеаз у женщин, инфицированных трихомонадами, составляет 26% от нормы. В 1998 году обнаружен возможный механизм проникновения вируса иммунодефицита человека в клетки при трихомониазе. Было показано, что трихомонадная цистеиновая протеиназа разрушает лейкоцитарный ингибитор протеаз и тем самым способствует инфицированию моноцитов вирусом *in vitro*.

Хотя контакт-зависимые механизмы играют значительную роль в патогенезе трихомониаза, контакт-независимые механизмы также включены в его патогенез. Давно известно, что *T.vaginalis* вызывает цитопатическое действие в клеточной культуре. Сравнительно недавно определили большой гликопротеид (200 кДа), вызывающий отсоединение монослоя клеток в культуре. Этот гликопротеид получил название "клеточный разъединяющий фактор" (КРФ). Он рассматривается как условно-патогенный фактор, с помощью которого паразит проникает в межклеточное пространство, и, разрыхляя ткань, способствует проникновению туда бактерий и формированию очага воспаления. Было показано, что уровни КРФ коррелируют с выраженностью симптомов вагинита.

Очищенный КРФ активен при pH 5,0-8,5 с оптимумом активности при pH 6,5 и потерей её ниже pH 4,5. Этот факт является интересным с клинической точки зрения, поскольку при минимальной разнице значений pH в норме и при трихомониазе (0,5) начинается активная колонизация влагалища трихомонадами. Повышение влагалищного pH при трихомониазе может стать критическим в патогенезе заболевания.

Вероятно продукция КРФ эстрогенозависима. *In vitro* показано, что концентрация КРФ снижается в присутствии бета-эстрадиола. Максимальное снижение уровня бета-эстрадиола до 10^{-7} и 10^{-8} М является клинически значимым, поскольку обычно у человека уровни этого эстрогена выше. Эта находка может объяснить некоторую логику течения заболевания - усиление клинической симптоматики во время менструации, когда снижается уровень эстрогенов, и возможное субъективное улучшение при местном применении эстрадиол-содержащих препаратов.

Следующим фактором сохранения паразита в изменяющейся среде влагалища является его способность избегать комплемент и клеточно-опосредованных реакций иммунного ответа хозяина, что является важнейшим аспектом патогенеза заболевания. Избегание контакта с комплементом - это стратегическая тактика *T.vaginalis*, которая в процессе эволюции нашла свою экологическую нишу. Неожиданностью стало определение низкого содержания комплемента в слизистой влагалища. Только менструальная кровь представляет собой источник комплемента в вагине. Интересно, что его активность в менструальной крови вдвое ниже венозной, а одна треть менструальной крови не имеет активного комплемента вообще. Менструальная кровь имеет выраженную цитотоксичность, связанную с комплементом для защиты от *T.vaginalis*, и хотя в менструацию концентрация паразита в половых путях снижается, сама трихомонадная инфекция продолжает оставаться как во время, так и после нее. В этот период численность трихомонад в вагине снижается, а факторы вирулентности, многие из них требуют наличия железа в среде, наоборот увеличиваются. Это приводит к обострению заболевания во время менструации и, особенно, сразу после её окончания.

Устойчивость влагалищной трихомонады к комплементу зависит от высокой концентрации железа, в избытке присутствующего в менструальной крови. По-видимому, железо регулирует экспрессию протеазных белков, которые, как обнаружено, разрушают С3с-компонент комплемента на поверхности микроорганизма, что позволяет паразиту избежать комплемент-зависимой нейтрализации.

T.vaginalis имеет также и другие пути ухода от иммунной системы. Многочисленные клеточные протеазы, секретрируемые *T.vaginalis*, разрушают IgG, IgM и IgA, что позволяет паразиту выжить при иммунном ответе макроорганизма. Более конкретно это было показано на примере действия очищенной 60 кДа цистеиновой протеиназы *T.vaginalis*, которая разрушает IgA, IgG и гемоглобин в дозово- и временно-зависимой манере.

Влагалищная трихомонада подобно другим паразитам секретирует высокоиммуногенные растворимые антигены. Освобождение этих антигенов может нейтрализовать антитела или цитотоксические Т-лимфоциты. *T.vaginalis* может сорбировать хозяйские белки плазмы и этот слой не даёт возможность иммунной системе хозяина идентифицировать паразита как чужеродный организм. Поэтому механизмы иммунной системы, такие как презентация антигена и комплемент-зависимый лизис, не будут функционировать.

Таким образом, показано, что трихомонадная инфекция не приводит к развитию выраженного иммунитета. Выявленные у больных или переболевших трихомониазом лиц сывороточные и секреторные антитела являются лишь свидетелями существующей или перенесённой инфекции, но не способны обеспечить стойкий иммунитет. Реинфекция *T.vaginalis* у человека не вызывает иммунной защиты.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА УРОГЕНИТАЛЬНОГО ТРИХОМОНИАЗА

Клинические проявления урогенитального трихомониаза отличаются большим разнообразием, от острых форм с ярко - выраженными симптомами воспаления до мало - и асимптомного течения заболевания. Патогномоничных клинических (субъективных и объективных) признаков трихомониаза не существует, также как не существует специфических морфологических изменений в пораженных органах и тканях. Вопрос о специфичности воспаления, вызванного влагалищной трихомонадой также остается открытым до настоящего времени.

Определяющую роль в развитии клинической симптоматики играет формирование различных ассоциаций влагалищной трихомонады с патогенными и условно- патогенными микроорганизмами урогенитального тракта и формирование ответной реакции макроорганизма. Если сила ответной реакции макроорганизма превышает "агрессивность" инфекционного агента, то клиника острого воспаления, как правило, не развивается, и напротив слабый иммунный ответ способствует реализации патогенных и вирулентных свойств возбудителя. Как известно, в ассоциации патогенность каждого "участника" претерпевает определенные изменения и в большинстве случаев усиливается. Кроме того, роль того или иного ассоцианта при хроническом течении заболевания определить практически невозможно, поэтому при смешанной или сочетанной инфекции наблюдаются самые разнообразные варианты клинического течения заболевания.

Урогенитальный трихомониаз может протекать в виде моноинфекции, смешанной или сочетанной инфекции. Смешанная инфекция подразумевает заболевание, вызванное одновременно двумя или более возбудителями.

Сочетанная инфекция – "это последовательное развитие двух или более инфекционных болезней, причем их максимальные проявления могут наблюдаться как в одном, так и в разных органах" (Серов В.В., 1995г.). Таким образом, клинические симптомы трихомониаза определяются, прежде всего, количеством микробных агентов, обуславливающих развитие воспаления и последовательностью вовлечения их в инфекционный процесс с учетом степени патогенности и вирулентности каждого из них. Не менее важен возраст инфицированного пациента, поскольку в различные физиологические периоды жизни человека состояние иммунологической реактивности имеет свои особенности, оказывающие влияние на течение воспалительных процессов.

Соответственно, клиническое течение урогенитального трихомониаза (УТ) определяется совокупностью разнообразных причин, включающих влияние инфекционного агента на макроорганизм с одной стороны, и активность иммунного ответа макроорганизма с другой стороны. В свою очередь "агрессивность" инфекционного агента, в данном случае влагалищной трихомонады, зависит от:

- 1.инфицирующей дозы возбудителя;
- 2.патогенности и вирулентности штамма влагалищной трихомонады;
- 3.наличия смешанной или сочетанной инфекции.

Ответная реакция макроорганизма на внедрение патогенного агента развивается в зависимости от:

- 1.исходного состояния иммунитета (общего и местного);
- 2.наличия реинфекции или рецидива;
- 3.преморбидного фона;
- 4.физиологического состояния эпителия мочеполового тракта и соответственно pH влагалища.

В связи с данными теоретическими предпосылками клиническое течение урогенитального трихомониаза у различных больных протекает с различной клинической симптоматикой – от бессимптомного носительства до ярко выраженных симптомов воспаления. Рассмотрим некоторые особенности клинического течения УТ в зависимости от этиологического фактора заболевания.

ТРИХОМОНАДОНОСИТЕЛЬСТВО

Клиническая (субъективная и объективная симптоматика) отсутствуют, однако результаты лабораторных исследований позволяют обнаружить влагалищные трихомонады в клиническом образце мочеполовых органов пациентов. Данное состояние может рассматриваться как временное носительство возбудителя с последующим самоизлечением, или в дальнейшем разворачивается клиническая картина воспалительного процесса различной степени выраженности. Длительность и исход периода бессимптомного носительства невозможно прогнозировать, так как его временные параметры целиком и полностью определяются состоянием равновесия между макроорганизмом и простейшим. При pH 4 среды происходит массовое разрушение трихомонад, потеря факторов патогенности, снижается способность разлагать сахара с образованием кислоты и газа и, следовательно, не происходит раздражение слизистых оболочек продуктами метаболизма трихомонад. В таких случаях пациенты не предъявляют жалобы на чувство жжения и зуда в области гениталий, появление выделений из влагалища, а данные объективного осмотра констатируют отсутствие воспаления. Учитывая то, что влагалищная трихомонада преимущественно паразитирует на поверхностных слоях эпителия, повторяя рельеф клеток, и редко проникает в подлежащие слои эпителиального покрова, становится понятным отсутствие воспалительной реакции со стороны слизистых оболочек. Диагностика трихомонадоносительства представляет сложную проблему: с одной стороны отсутствует клиника воспаления, с другой – традиционные методы лабораторной диагностики (нативный препарат, мазки, окрашенные метиленовым синим или по Граму) малоэффективны в силу незначительного количества влагалищных трихомонад, присутствующих на слизистых и доступных для исследования.

МОНОИНФЕКЦИЯ ТРИХОМОНИАЗА

При моноинфекции трихомониаза отсутствуют другие классические заболевания, передаваемые половым путем (гонорея, хламидиоз и др.). Моноинфекция трихомониаза, как правило протекает без субъективных ощущений или с минимальными признаками воспаления. Инфицирование слизистых оболочек мочеполового тракта влагалищной трихомонадой в силу ее морфофункциональных особенностей не сопровождается развитием выраженной воспалительной реакции в очагах поражения. В редких случаях, по-видимому, в результате дисбаланса в микробиоценозе того или иного эпитопа мочеполовой системы, возникающего в ответ на внедрение влагалищной трихомонады, наблюдаются незначительные воспалительные явления, нередко описываемые многими исследователями. Однако, степень выраженности их настолько слаба, что провести дифференциацию между вариантом нормы для данной пациентки и патологией довольно сложно. Клиническое течение моноинфекции трихомониаза отличается отсутствием клинических признаков воспаления. Обнаружение влагалищной трихомонады с помощью лабораторных методов исследования является своего рода находкой исследователя, поскольку в большинстве случаев такие пациенты считают себя абсолютно здоровыми, и обращаются к дерматовенерологу или гинекологу с целью профилактического осмотра. Соответственно момент инфицирования определить не представляется возможным, а значит выделять свежую и хроническую формы инфекции, основанные на факторе времени, также нецелесообразно. В связи с вышеизложенным можно провести аналогию или даже объединить трихомонадоносительство и моноинфекцию трихомониаза с определенной степенью условности. Если при осмотре регистрируются симптомы воспалительного процесса, необходимо повторить клинико-лабораторное обследование пациента для выявления смешанной или сочетанной инфекций урогенитального тракта и выбора адекватной тактики ведения больного.

СМЕШАННАЯ ТРИХОМОНАДНАЯ ИНФЕКЦИЯ

Клиническое течение заболевания определяется взаимодействием двух или более инфекционных агентов, одним из которых является влагалищная трихомонада. Как уже было упомянуто, в ассоциации патогенность и вирулентность каждого из ассоциантов претерпевает определенные изменения – от усиления факторов агрессии до их утраты. В зависимости от того, какой из инфекционных агентов играет ведущую роль, преобладают те или иные клинические симптомы воспаления. Смешанная трихомонадная инфекция может протекать в острой, хронической формах и бессимптомно. В первых двух случаях существует возможность установить время инфицирования и предполагаемый источник инфицирования, а также с определенной степенью вероятности выделить ведущий микроорганизм, ответственный за развитие данной клинической картины, основываясь при этом на результатах клинико-лабораторных сопоставлений. При хроническом и бессимптомном течении воспаления сроки заражения и возможный источник инфицирования в большинстве случаев остаются не установленными, а выделить наиболее значимые "агенты-ассоцианты" практически невозможно. Следовательно, специфические клинические симптомы при смешанной трихомонадной инфекции отсутствуют и, более того, в динамике заболевания меняются в зависимости от усиления или ослабления патогенных свойств различных ассоциантов, что клинически выражается обострением или стиханием уже имеющихся симптомов воспаления. Таким образом, смешанная трихомонадная инфекция может протекать бессимптомно изначально, хронически с периодами обострения и ремиссии, с незначительными или ярко выраженными признаками воспаления. При этом развитие острых воспалительных реакций со стороны слизистых оболочек урогенитального тракта вызывают микроорганизмы, ассоциированные с влагалищной трихомонадой.

СОЧЕТАННАЯ ТРИХОМОНАДНАЯ ИНФЕКЦИЯ

Клиническое течение заболевания определяется последовательным развитием воспалительного процесса, обусловленного двумя или более возбудителями, один из которых влагалищная трихомонада, причем максимальные проявления могут наблюдаться как в одном, так и в разных органах. Сочетанная трихомонадная инфекция также как и смешанная может протекать бессимптомно, хронически с периодами обострения и ремиссии, с незначительными и ярко выраженными признаками воспаления. В динамике заболевания меняются не только степень выраженности симптомов воспаления, но и появляются новые и исчезают ранее имевшиеся клинические признаки заболевания, что определяется конкурентными взаимосвязями между сочленами паразитоценоза, одним из которых является влагалищная трихомонада. В связи с этим, крайне важным представляется тщательное выяснение жалоб пациента при обращении и последовательность их появления в динамике настоящего заболевания.

Реализация патогенных и вирулентных свойств ассоциированных с влагалищной трихомонадой микроорганизмов в значительной степени зависит от исходного состояния макроорганизма, которое определяется совокупностью множества факторов, включающих функции нервной, эндокринной, иммунной и других систем.

При своевременном формировании и сохранении в полном объеме защитно-барьерных механизмов на всех системных, органных и тканевых уровнях организма внедрение инфекционного агента, в данном случае влагалищной трихомонады и ассоциированных с ней микроорганизмов не приводит к развитию воспалительной реакции, и заболевание протекает в виде трихомонадоносительства или протекает с так называемыми "незначительными симптомами воспаления". При повреждении, недоразвитии или инволюции защитно-биологических барьеров макроорганизма формируется очаг воспалительной реакции разной степени выраженности. Дефект защитно-биологических барьеров может носить физиологический и патологический характер. К физиологическим причинам относят:

1. детский возраст и период до менархе
2. пре-мено- и постменопауза
3. беременность
4. послеродовой период
5. послеабортный период
6. период овуляции и менструации

Патологическим причинами следует считать:

1. патологическая гипостроения
2. эндокринные заболевания
3. заболевания крови
4. гиповитаминозы
5. иммунодефицит
6. хронические воспалительные заболевания генитального и экстрагенитального происхождения
7. злокачественные новообразования
8. гематологические синдромы
9. смешанные и сочетанные инфекции урогенитального тракта

При любой форме урогенитального трихомониаза в воспалительный процесс могут вовлекаться абсолютно все органы мочеполовой системы, а также нижние отделы кишечного тракта. Появляется все больше сообщений о трихомонадных проктитах, тонзиллитах и др. Однако характерным является вовлечение в воспалительный процесс определенных органов мочеполовой системы в зависимости от возраста пациента и физиологического состояния.

Таким образом, при постановке диагноза необходимо основываться на данных клинико-лабораторных исследований, позволяющих оценить степень вовлечения органов мочеполовой системы в воспалительный процесс, а также верифицировать этиологический диагноз заболевания.

Согласно международной статистической классификации болезней X пересмотра (МКБ-X) представлены следующие формы трихомониаза.

А 59.0 Урогенитальный трихомоноз

Бели (вагинальные)

Простатит (№ 51) вызванные *Trichomonas vaginalis*

A 59.8 Трихомоноз других локализаций

A 59.9 Трихомоноз неуточненный

Данная классификация является статистической, утверждающей наличие этиологического фактора, она не позволяет отразить многообразие клинического течения УГТ

УГТ. Кафедра дерматовенерологии РМАПО предлагает в рамках МКБ-Х более полную классификацию с учетом локализации воспалительного процесса и степени его выраженности.

Классификация по степени выраженности воспалительного процесса:

- острый
- хронический
- трихомонадоносительство (латентная форма)

Классификация по локализации воспалительного процесса

1. УГТ нижних отделов мочеполовой системы:

- Вульвит
- Кольпит
- Экто - и эндоцервицит
- Уретрит
- Бартолинит
- Баланопостит

2. УГТ органов малого таза и других отделов мочеполовой системы:

- Эндомиометрит
- Сальпингит
- Сальпингоофорит
- Эпидидимит
- Цистит
- Простатит
- Везикулаит

3. Трихомониаз других локализаций (фарингит, тонзиллит, проктит др.)

ТРИХОМОНИАЗ У МУЖЧИН

При заражении трихомониазом у мужчин первично инфицируется эпителий слизистой оболочки дистальной части уретры. Трихомонады, активно двигаясь, распространяются по слизистой передней уретры, а затем задней части уретры. Из задней уретры возбудитель проникает в ткань предстательной железы, семенные пузырьки, придатки яичек и мочевого пузыря. Заболевание может протекать с клинической симптоматикой различной степени выраженности или бессимптомно. В последнем случае трихомонада длительное время персистирует в мочеполовой системе, вызывая ряд осложнений со стороны репродуктивной функции мужчины. По данным ряда авторов, трихомонадный уретрит у мужчин в 30% случаев протекает в острой форме, в 60-70% - в хронической или бессимптомно. У 30-50% больных диагностируются осложнения в виде простатитов, везикулитов, эпидидимитов, баланопоститов.

ТРИХОМОНИАЗ У ЖЕНЩИН

Заболевание, как известно, протекает с поражением нескольких топических очагов мочеполовой системы, а ряде случаев в воспалительный процесс вовлекается ампула прямой кишки. Мочевыделительная система может инфицироваться на всем протяжении – от уретры до паренхимы почек, хотя в большинстве случаев диагностируется уретрит и реже цистит. Половая система женщин может также подвергаться заражению на всем протяжении - от вульвы до яичников и далее по протяжению до брюшины, но преимущественно воспаление ограничивается внутренним зевом шейки матки. При осмотре обнаруживают явления вульвита, кольпита, экто – и эндоцервицита. Общепринятые методики забора клинического материала позволяют исследовать образцы, полученные из уретры, наружных половых органов, нижнего отдела внутренних половых органов и ампулы прямой кишки. Таким образом, лабораторная диагностика трихомонадной инфекции вышележащих отделов половой и мочевыделительной систем становится возможной с использованием специальных урологических и гинекологических методик обследования. Диагноз трихомонадного цистита, эндомиометрита и т.д. устанавливается на основании жалоб и данных объективного осмотра, являясь по существу клиническим. Для подтверждения этиологической роли влагалищной трихомонады в развитии данной патологии необходимо выделить возбудитель непосредственно из отделяемого инфицированных органов. Следует подчеркнуть, что подобные манипуляции в условия дерматовенерологической службы не проводятся, и, следовательно, диагноз, например, "трихомонадный эндомиометрит" является достаточно условным с точки зрения этиологии воспалительного процесса. По- видимому, именно в этой связи в доступной литературе отсутствуют реальные показатели инфицирования влагалищной трихомонадой вышележащих отделов мочеполовой системы.

Изолированное поражение того или иного участка мочеполовой системы наблюдается крайне редко. Трихомонады наиболее часто выявляются в цервикальном канале (81%), реже – в уретре (62%), влагалище – (18%), крайне редко – в ампуле прямой кишки (5%) У 93% обследованных женщин трихомонады обнаружены в уретре.

Как было установлено, у женщин репродуктивного возраста вне беременности наиболее часто поражается цервикальный канал, уретра и влагалище. Значительно реже воспалительный процесс охватывает органы мочевыделительной системы, лежащие выше сфинктера мочевого пузыря и органы половой системы, расположенные выше внутреннего маточного зева, а также ампулу прямой кишки.

ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ УРОГЕНИТАЛЬНОГО ТРИХОМОНИАЗА В ДЕТСКОМ ВОЗРАСТЕ

В силу анатомо-физиологических особенностей детского организма заболеваемость трихомониазом и его течение меняются и зависят от возраста инфицированного ребенка. Самые высокие показатели заболеваемости регистрируются в пубертатном возрасте (от наступления менархе до 16 лет). В этом периоде активность яичников резко возрастает, повышается уровень эстрогенов крови, претерпевает физиологические изменения эпителий влагалища, происходит накопление гликогена, необходимого для обеспечения процессов жизнедеятельности влагалищных трихомонад. Заражение в большинстве случаев происходит половым путем, хотя нельзя полностью исключать варианты бытового заражения при несоблюдении правил личной гигиены. Развивается трихомонадный вульвовагинит. Течение заболевание, как правило, острое с выраженными клиническими признаками воспаления. Девочки жалуются на обильные выделения, зуд, жжение в области наружных половых органов. При осмотре слизистая оболочка вульвы и гименального кольца при сохраненной девственности ярко гиперемированы, отечны. Отмечаются свободно стекающие обильные выделения из влагалища. Результаты вагиноскопии продемонстрировали вовлечение в воспалительный процесс слизистой оболочки влагалища, эктоцервикса. Эндоцервикс в пубертатном возрасте, наряду с маткой и придатками относится к внутренним половым органам девочек и девушек, которые крайне редко вовлекаются в инфекционный процесс в связи с узостью внутреннего и наружного маточного зева. Однако воспаление быстро распространяется на другие отделы мочеполовой системы – уретру и мочевой пузырь, ампулу прямой кишки, инфицируются бартолиновые железы и железы Skene. Особенность течения трихомониаза в данном возрастном периоде заключается в снижении общей способности к отграничению воспалительного очага, обусловленной дисбалансом иммунной системы на фоне пика роста и дифференцировки всех тканей детского организма. Те же процессы наблюдаются в периоде новорожденности и первых двух лет жизни. В тоже время заболеваемость трихомониазом в данные периоды жизни девочки невысока, что объясняется особенностями эпителиального покрова вульвы и влагалища, не содержащего гликоген в достаточном количестве. Инфицирование происходит бытовым путем при отсутствии элементарных правил гигиены или интранатально (во время прохождения плода через инфицированные родовые пути). Трихомонадный вульвовагинит протекает остро, с выраженными признаками воспаления. Наблюдаются яркая гиперемия, отек слизистой оболочки области наружных половых органов, гименального кольца. Характерны обильные, гнойные, желто-зеленые выделения, которые раздражают кожу промежности и бедер. Дети возбуждены, беспокойны.

В МЕНОПАУЗАЛЬНОМ ПЕРИОДЕ

Менопаузальный период характеризуется началом и нарастанием инволютивных изменений в организме женщины, заключающихся в снижении неспецифической резистентности и иммунной недостаточности. Данные процессы определяют особенности клинического течения воспалительных заболеваний – стертое, вялое, мало – или асимптомное течение, быстро развивающиеся тяжелые осложнения. Трихомонадная инфекция у женщин в пре - мено – и постменопаузальном периодах характеризуется отсутствием выраженных клинических признаков заболевания. Нередко обнаружение влагалищных трихомонад с помощью лабораторных методов обследования является находкой исследователя. В тоже время топика поражений отличается от таковой женщин репродуктивного возраста – в воспалительный процесс чаще вовлекаются уретра и мочевой пузырь, ампула прямой кишки. Необходимо тщательное обследование органов малого таза с целью своевременного выявления воспалительных процессов в области почек, матки и придатков матки, и назначения соответствующей этиопатогенетической терапии. Особо следует подчеркнуть необходимость онкологической настороженности врача при обследовании женщин с трихомонадной инфекцией и патологией шейки матки, предъявляющих жалобы на посткоитальные кровотечения. В таких случаях показана расширенная кольпоскопия и цитологическое исследование мазков из экто- и эндоцервикса.

В ПЕРИОД БЕРЕМЕННОСТИ

В течение беременности воспалительные процессы протекают, как правило, остро, а хронические имеют тенденцию к обострению. Трихомонадная инфекция у беременных женщин многоочаговое заболевание - инфицируется уретра, нередко мочевой пузырь, вульва, влагалище и прямая кишка. Возможность трихомонадной инвазии внутренних половых органов зависит от срока беременности, в который произошло инфицирование. Все анатомо-физиологические процессы, происходящие во время беременности, направлены на защиту плода от восходящей инфекции. Резко возрастает активность материнских иммунных механизмов, включая стимуляцию фагоцитарного ответа. С самых ранних сроков беременности формируются дополнительные защитно-биологические барьеры. В первую очередь меняется характер цервикальной слизи, она становится вязкой, трудно проходимой для инфекционных агентов. Начиная с 16-ой недели, функционирует второй барьер – хориоамнионические оболочки, которые закрывают внутренний маточный зев канала шейки матки. Если заражение произошло до формирования хориоамниотических оболочек, вероятность восходящего пути распространения инфекции достаточно велика, развивается трихомонадный эндомиоцитит. Беременность в таком случае в большинстве наблюдений прерывается в результате самопроизвольного выкидыша. Если заражение трихомониазом произошло позже, восходящая инфекция развивается редко, и своевременно назначенная специфическая терапия приводит к клинико-этиологическому излечению, нормальному течению беременности, родов и послеродового периода.

ПОСЛЕАБОРТНОМ И ПОСЛЕРОДОВОМ ПЕРИОДЕ

В эти периоды течение трихомониаза отличается высоким риском инфицирования органов малого таза и быстрым развитием осложнений. Этому способствуют два момента:

1. Физиологические входные ворота для инфекционного процесса: в послеродовом периоде – это отторжение децидуальной оболочки, в послеабортном – повреждение мягких тканей.
2. Физиологический дисбаланс нейрогуморальной регуляции организма, приводящий к временной утрате общей и местной сопротивляемости.

Заражение трихомониазом в послеродовом и послеабортном периодах приводит к инфицированию сразу нескольких отделов мочеполовой системы, включая нижний отдел прямой кишки. Снижение общей и местной сопротивляемости организма женщины создает предпосылки для развития восходящего процесса с поражением органов малого таза. Нередко диагностируются эндомиометриты, сальпингиты, циститы, возможен тазовый перитонит.

ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА ТРИХОМОНАДНОЙ ИНФЕКЦИИ

Диагностика урогенитального трихомониаза основывается на выявлении клинических признаков заболевания и обнаружении в исследуемом материале *T. vaginalis*.

Другие человеческие трихомонады, наблюдаемые при лабораторной диагностике, в основном, следует рассматривать как контаминацию во время забора материала. Такие ошибки в диагностике трихомониаза чаще случаются при обследовании детей. Однако в связи с изменением стереотипов сексуального поведения в последнее время (промискuitет, увеличение частоты орально-генитальных и анально-генитальных контактов) необходимо учитывать возможность определения в урогенитальном тракте больных трихомониазом других видов трихомонад – *Trichomonas tenax* (elongata), *Trichomonas hominis* (abdominalis). Например, отечественными авторами при электронно-микроскопическом исследовании материала прямой кишки при мочеполовом трихомониазе были обнаружены *T. vaginalis*, что подтверждает возможность смены простейшими привычной среды обитания и колонизации новой экологической ниши [10].

Диагностика трихомониаза основывается на классических симптомах, включающих жёлтозелёные пенные выделения, зуд, дизурию, диспарению и "клубничным" вид шейки матки и вагины, представляющий собой точечные геморрагии. Тем не менее, диагноз не может быть поставлен исключительно на основании клинической картины по нескольким причинам:

- указанные клинические симптомы могут быть проявлениями других инфекций урогенитального тракта;
- классический и патогномичный для трихомониаза "клубничный" симптом встречается только у 2% пациенток;
- пенные выделения, которые можно связать с активным ростом трихомонад, наблюдаются примерно у 12% инфицированных женщин.

Ещё в 1980 году Фатс и Краус представили данные, свидетельствующие о том, что если диагноз трихомониаза ставился только на основании одной клиники, то у 88% инфицированных *T. vaginalis* женщин заболевание не было обнаружено, а у 29% неинфицированных женщин диагноз трихомонадное носительство был выставлен ошибочно [37].

В связи с тем, что клинические симптомы довольно часто не отражают реальной картины заболевания, в обязательном порядке необходимо применение лабораторных методов диагностики.

В настоящее время в России и за рубежом применяют четыре лабораторных метода определения *Trichomonas vaginalis*: микроскопический, культуральный, иммунологический и генодиагностический.

Микроскопический метод включает две методики. Первая - это определение трихомонад в нативном препарате при фазовом контрастировании. Необходимо найти овальное или грушевидное тело, чуть больше лейкоцита, имеющее жгутики и совершающее характерные толчкообразные поступательные движения. Такое исследование следует делать практически "не отходя от пациента", иначе в течение нескольких минут влагилищная трихомонада может прекратить свои движения. Вторая методика - это окрашивание препарата метиленовым синим (как вариант: раствором бриллиантовой зелени) или по Граму. Ведётся поиск известной формы трихомонады с правильно очерченным асимметричным ядром на фоне нежно ячеистой структуры цитоплазмы. Для выявления жгутиков и ундулирующей мембраны препарат следует окрашивать по Романовскому-Гимзе.

Чувствительность метода микроскопии по данным литературы варьирует от 38% до 82%. Несмотря на то, что этот метод среди диагностических тестов является определённо экономически наиболее целесообразным и простым, он имеет низкую чувствительность и специфичность. Это может быть обусловлено, в первую очередь, потерей трихомонадами характерной подвижности после того, как простейшее уже извлечено из среды человеческого организма. Особенно большая доля субъективизма проявляется в случае препаратов с низким титром или препаратов, содержащих огромное количество клеток эпителия, лейкоцитов и различного деструктивного материала из очага поражения. В очаге поражения влагилищная трихомонада часто представлена округлыми формами, напоминающими полиморфоядерные лейкоциты, и естественно, типичные морфологические признаки теряются во время фиксации и окрашивания, создавая трудность для этиологической идентификации.

Метод выращивания трихомонад в бульонной культуре - "золотой стандарт" для диагностики, потому что это простой в интерпретации метод и требует менее чем 300-500 трихомонад/мл инокулюма для начала роста в культуре. Тем не менее, для него существуют ограничения, присущие культуральным методам. Для диагностики необходим инкубационный период от 5 до 7 дней, являющийся слишком длительным из-за возможности инфицированного пациента к распространению инфекции. В связи с этим он не получил широкого применения в клинической практике в качестве прямого диагностического метода.

Для улучшения восприятия культурального метода, за рубежом был разработан метод пластикового конверта, с помощью которого можно выполнить как немедленную проверку присутствия трихомонады, так и сохранить дальнейший рост трихомонад в одной самоподдерживающейся системе. Полученные результаты сравнимы с таковыми при исследовании мазка и культур. Аналогично пластиковому конверту используется система InPouch в виде двухкамерного мешка, позволяющая выполнить быструю проверку культуры путём микроскопии через стенку мешка.

Технология роста патогена на клеточной культуре использует свойства клеточных линий восстанавливать рост *T.vaginalis* из клинических образцов. Было продемонстрировано, что этот метод даёт лучшие результаты- относительно культивирования в бульоне и приготовления влажной камеры, поскольку способен определять *T.vaginalis* в концентрациях менее 3 организмов в 1 мл. Однако культивирование в культуре - это не простой рутинный метод; он дорог и неудобен для быстрой диагностики.

В России культуральный метод широко используется в лабораторной диагностике трихомониаза. Проведенный в 1990 г. анализ качества диагностики трихомониаза в ЦНИКВИ МЗ РФ, показал, что подавляющее число больных трихомониазом (72,8%) как среди женщин, так и среди мужчин были выявлены при использовании именно культурального метода [4]. Из отечественных стандартных сред, не уступающих по качеству зарубежной среде Джонсона-Трасселя, можно рекомендовать в практическое здравоохранение среду, изготавливаемую по инструкции ЦНИКВИ МЗ РФ: в 1л дистиллированной воды вносится белковый порошок 12,5г (ТУ 64-3-204-84, получаемый из отхода при производстве лизоцима), хлорид калия 0,1г, хлорид кальция 0,1г, двууглекислый натрий 0,1г, аскорбиновая кислота 0,6г, лимонная кислота 0,12г, оротоновая кислота 0,075г, лактат кальция 1,0г, мальтоза 10,0г. Смесь стерилизуется при 0,5 атмосферы в течение 30 мин в атмосфере текучего пара. После охлаждения стерильно вносится 220 мл лошадиной сыворотки и антибиотики (из расчёта 1000 Ед/мл пенициллина, 1000 мкг/мл стрептомицина и 40 Ед/мл амфоглюкамина или 4000 Ед/мл линкомицина).

Ограничения культуральных и микроскопических методов для выявления *T.vaginalis* заставили учёных разрабатывать альтернативные методы, которые могут определять антиген, антитело или нуклеиновые кислоты в уретральном или вагинальном экссудате. Иммунологические методы не получили должного распространения в России из-за отсутствия качественных отечественных наборов реагентов. Вследствие этого мы можем сослаться на опыт зарубежных авторов [24].

Существует восемь известных серотипов *T.vaginalis*. Однако иммуоблот показывает широкое варьирование антигенных маркеров. Используются различные методы определения антитрихомонадных антител: агглютинация, фиксация комплемента, непрямая гемагглютинация, диффузия в геле, флюоресценция антител и иммуноферментный анализ. Однако сыворотка или местный иммунный ответ на патоген зависит от нескольких факторов: характер субстанции антигена или патогена, его живой или убитой форм, концентрации, частоты и длительности стимуляции иммунной системы. Всё это обуславливает работу таких систем ряд недостатков. В некоторых случаях иммунный ответ не наблюдается потому, что система либо слишком мало чувствительна для выявления низкого уровня специфических антител, либо потому что не был вызван гуморальный ответ. Поскольку антитрихомонадные антитела могут циркулировать в сыворотке крови в течение длительного времени после лечения, то практически невозможно дифференцировать текущую и пролеченную формы инфекции.

Определённое клиническое значение имеет прямое определение специфических белков *T.vaginalis* в биопробах с использованием моноклональных антител в качестве быстрого метода диагностики трихомониаза. Моноклональные антитела для выявления *T.vaginalis* из клинических образцов давали аналогичные результаты с влажными препаратами для микроскопии. Более того, использование моноклональных антител к белкам, таким как КРФ и цистеиновая протеаза, являющихся иммуногенами всех наблюдавшихся изолятов *T.vaginalis*, могло бы обеспечить альтернативный метод определения влажной трихомонады.

Прямой иммуноферментный и иммунофлюоресцентный анализ мазков вагинального соскоба, например, коммерческий метод фирмы California Integrated Diagnostics, Benicia, Calif., использующий пероксидазо- и флюорохром-меченные смеси моноклональных антител к различным структурам *T.vaginalis* был таким же чувствительным и специфическим, как и используемый культуральный метод. К тому же результаты определения возбудителя трихомониаза данным методом достигаются в течение одного часа, что позволяет осуществлять контрольно-диагностическую функции.

С начала 90-х годов в лабораторную клиническую практику стали внедряться технологии определения видоспецифических нуклеотидных последовательностей областей ДНК (мишеней) геномов вирусов, бактерий и клеток высших организмов. Сначала это была ДНК-гибридизационная технология. Например, в коммерческой тест-системе Affirm VP (Micro Prob Corp, Bothwell, Wash.) используются синтетические зонды для выявления как *Gardnerella vaginalis*, так и *T.vaginalis* из одного вагинального соскоба. Данная методика лучше, чем метод влажной камеры. Тем не менее, встречались ложноотрицательные результаты при её сравнении с культуральным методом (80% чувствительности относительно положительных образцов в культуре).

Одна из гибридизационных методик - "дот-блот" гибридизация, в которой использовался фрагмент 2,3 т.п.о. ДНК *T.vaginalis* в качестве зонда, могла определить ДНК *T.vaginalis* в вагинальном экссудате. Однако нестабильность зонда, выполнение специфических технических приёмов, особенно использование радиоактивной метки являлись большими недостатками этой методики. После того как радиоактивно меченный зонд заменили на флюоресцентно-меченный ДНК-зонд, эта методика сразу нашла своё применение при выявлении бессимптомного носительства *T.vaginalis*.

Новая генодиагностическая технология - "ПЦР-технология" в последнее время опережает остальные методы генодиагностики трихомониаза и наравне с культуральным методом широко используется в клинической практике. Ниже приводится более подробный материал исследований зарубежных авторов.

Лин П.Р. с соавт. [32] в 1997 году предложили одностадийную "нестед"-ПЦР методику определения ДНК *T.vaginalis* из отделяемого вагины. Они определяли последовательность мишени в семействе повторов длиной 650 пар оснований. Перекрёстной реакции не отмечалось с ДНК человека и таких патогенов как *Pentatrichomonas hominis* и *Giardia lamblia*.

Диагностический процесс занимал 6 часов. Из 165 клинических образцов, исследованных с помощью ПЦР, культуральным методом и микроскопией влажного препарата, 16 оказались положительными на наличие *T. vaginalis* по данным ПЦР и росту в культуре. Микроскопия выявила только 9 положительных образцов из 16. Ни один из ПЦР-отрицательных образцов не был положительным в других методиках. Интересно, что впоследствии эти авторы дополнили свою методику калориметрической детекцией специфических ампликонов вместо электрофореза, что помогло при исследовании образцов от 113 пациентов с отсутствием клинических симптомов выявить 9 случаев инфицирования *T. vaginalis*, не выявлявшихся другими методиками.

Мадико с соавт. [33] в 1998 г. разработали ПЦР - тест, определяющий консервативную часть гена бета-тубулина влажной трихомонады. Эта последовательность амплифицировалась у всех 15 лабораторных штаммов *T. vaginalis* и не амплифицировалась у *Trichomonas tenax*, *Trichomonas gallinea*, *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Giardia lamblia*, *Chilomastix sulcatus*, *Dientamoeba fragilis*, *Entamoeba histolytica*. Из 350 мазков, взятых от женщин с вагинитом, с помощью культурального метода (среда Inpouch TV) определили 23 случая трихомониаза. Из них 22 были подтверждены методом ПЦР и только 12 случаев подтвердились при микроскопии влажного препарата. 17 случаев было ПЦР-положительных и культурально-отрицательных, среди них в дальнейшем 10 случаев подтвердилось при обследовании других областей ДНК *T. vaginalis* методом ПЦР. Таким образом было признано, что данный ПЦР-тест имеет чувствительность 97% и специфичность 98% в сравнении с 70% чувствительности культурального метода и 36% метода микроскопии.

Риу Дж С. с соавт. [35] в 1999 г. предложили ПЦР методику идентификации ДНК влажной трихомонады с праймерами для амплификации повторяющегося фрагмента TV-E650. Они сравнили свой метод с другими наиболее часто используемыми методиками диагностики трихомониаза: микроскопией влажного препарата, микроскопией Пап-приготовленного мазка (метод Папаниколау), культуральной, а также с клиническими данными. Они считают, что предложенный метод на 100% чувствителен и специфичен, т.к. не давал перекрестной реакции с другими простейшими и *Candida albicans*. Используемая ими методика ПЦР в два раза чаще выявляла трихомонаду, чем другие сравниваемые лабораторные методики.

Проводились и другие интересные исследования по определению *T. vaginalis*, связанные с использованием ПЦР технологии. Так, например, японские исследователи (Окияма с соавт. [36]) сумели подтвердить правомерность постановки диагноза "трихомониаз" в 19-ти случаях у женщин и в одном случае у мужчины методом ПЦР. Эти случаи были архивированы в мазках по методу Папаниколау. Австралийские исследователи Табрези С.Н. с соавт. [34] в 1998 г. проанализировали сравнительную выявляемость *Neisseria gonorrhoeae*, *Chlamydia trachomatis* и *T. vaginalis* при взятии образца мочи и с тампона методом ПЦР. Они обнаружили, что ПЦР в случае исследования тампона одинаково часто выявляет хламидии, но в 2 раза чаще гонококки и трихомонады. Причём в дальнейших исследованиях они подтвердили эти данные и показали, что наиболее распространённая клиническая методика выявления трихомонад - микроскопия Пап-приготовленного мазка, принятая у них в клинической лаборатории, давала 59% положительных ответов относительно ПЦР при взятии образца тампоном.

В настоящее время в России отдельные медицинские центры начинают применять в лабораторной практике генодиагностику, ПЦР технологию, при постановке диагноза "трихомониаз".

РОЛЬ ВЛАГАЛИЩНОЙ ТРИХОМОНАДЫ В ФОРМИРОВАНИИ ПАТОГЕННЫХ МИКРОБИОЦЕНОЗОВ

Сложность патогенеза урогенитального трихомониаза (УТ) обусловлена наряду с состоянием клеточного и гуморального иммунитета, симбионтными и антагонистическими взаимоотношениями различных патогенных микроорганизмов, формирующих индивидуальный микробиоценоз половых путей.

Известно, что трихомонады в уретре или влагалище при помощи жгутиков, колебательных движений клетки и ундулирующей мембраны способны к адгезии на клетках эпителия. За счет присущей им пластичности, трихомонады полностью повторяют рельеф эпителиоцитов, на которых они паразитируют.

В зоне прикрепления простейших к эпителиальным клеткам наблюдается разрушение плазматических мембран клеток с последующим формированием в кортикальном слое трихомонад пищеварительных вакуолей, содержащих детрит разрушенных трихомонадами эпителиоцитов.

Установлено, что в процессах пищеварения трихомонад, а также в их способности проникать глубоко в субэпителиальные слои важная роль принадлежит выделяемому ими комплексу ферментов и, в первую очередь, гиалуронидазе и нейраминидазе, что может приводить к значительному разрыхлению тканей и проникновению в межклеточные пространства токсических продуктов обмена трихомонад и бактерий сопутствующей флоры.

УТ как моноинфекция встречается сравнительно редко и представляет собой большей частью смешанный протозойно-бактериальный процесс, поэтому топография и выраженность поражений органов мочеполовой системы во многом определяется именно смешанной инфекцией.

Точка зрения на УТ, как протозойно-бактериальную инфекцию, в настоящее время не является дискуссионной. Предметом для обсуждения служит лишь вопрос о частоте выявления различных микроорганизмов в ассоциациях с *Trichomonas vaginalis* и патогенезе возникновения такого микробиоценоза.

Отечественные авторы дали ответ на первую часть поставленного вопроса. Худайбердиев Н.А. [13,14] в 1989 г. выявил УТ как моноинфекцию у 35,9% больных, в то время как смешанная трихомонадно-бактериальная инфекция констатирована им в 64,1% случаев, причем была показана прямая корреляция между частотой микст-инфекции и давностью заболевания. Межевитинова Е.А. с соавт. [12] отмечает, что УТ как моноинфекция встречается только у 10,5% больных трихомониазом, а его смешанные формы в ассоциациях с другими инфекциями передаваемыми половым путем наблюдаются у 89,5% пациентов. Трихомонады могут быть ассоциированы с микоплазмами (47,3%); гонококками (29,1%); гарднереллами (31,4%); уреоплазмами (20,9%); хламидиями (18,2%) и грибами (15,7%).

По данным Делекторского В.В. с соавт.[15] наиболее частыми членами микробиоценоза с влагалищными трихомонадами являлись микоплазмы (66,3%), среди которых чаще всего выявляются *Ureaplasma urealyticum* (53,9%) и *Mycoplasma hominis* (8,3%). Микробные ассоциации *Trichomonas vaginalis*, *Ureaplasma urealyticum* и *Mycoplasma hominis* были обнаружены авторами у 4,1% больных.

Особого внимания заслуживает отмеченный многими отечественными и зарубежными исследователями [9, 16, 17] общебиологический феномен - способность влагалищных трихомонад к захвату и резервированию различных патогенных и условно-патогенных микроорганизмов (рис. 2)(по данным [16]).



Рис 2а.

Одну микробную клетку (МК) поглотила грушевидная трихомонада, другую хватают псевдоподии (ПС); Ультратонкий срез x800

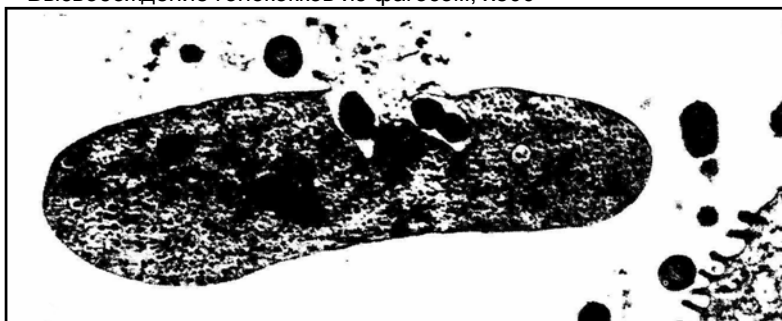


Рис 2б.

Фрагмент трихомонады, в фагосомах которой выявляются интактные гонококки и делящиеся экземпляры (опыт *In vitro*). x800

Рис 2в.

Высвобождение гонококков из фагосом; x800



В таких случаях воспалительный процесс приводит к выраженной реакции тканей, что сопровождается повреждением, деструкцией и дисплазией эпителия. При микст-инфекции, в условиях снижения иммунитета и выраженном воспалительном процессе, развиваются кровоизлияния, повреждаются слои гладкой мускулатуры, прилегающие непосредственно к пораженной слизистой оболочке, образуются грануляции. Данные патологоанатомические изменения отражают

развитие кольпита, эндоцервицита, цистита, проктита, способствующих формированию эктопий шейки матки - фоновым предраковым состоянием, тубовариальным гнойным образованиям, миомам матки. Наличие у трихомонад специфических рецепторов эстрадиола и дигидротестостерона при хронизации инфекции может служить факторами, способствующими развитию гиперпластических процессов в гормонально-зависимых тканях: у женщин - гиперплазия эндометрия и миомы матки; у мужчин - аденомы предстательной железы [18].

Способность урогенитальных трихомонад к фагоцитозу гонококков, хламидий, микоплазм, грибов и вирусов способствует количественному уменьшению последних в половых путях, что может приводить к снижению антигенного и токсикогенного воздействия на организм, уменьшению фагоцитарной реакции и снижению иммунного ответа организма на инфекционный фактор.

Именно резервирующая роль влагалищных трихомонад, которым, на наш взгляд, принадлежит приоритет в формировании патогенных микробиоценозов урогенитального тракта, может обуславливать персистенцию различных патогенов в организме человека.

In vitro давно доказана возможность резервирования влагалищными трихомонадами хламидий, которые в течение 24 - 48 часов способны сохранять свою жизнеспособность. Утрата инфекционности хламидиями спустя 1 - 2 суток может отражать как их последовательную инактивацию, так и отсутствие у них продуктивного цикла развития [9].

Последнее обстоятельство может быть ключевым звеном в цепи логических рассуждений о механизмах персистенции хламидий и других

ИППП в организме человека, что во многом объясняет возможные причины их рецидивов, связанные с незавершенным фагоцитозом микроорганизмов внутри влагалищных трихомонад (Рюмин Д.В. Диссерт. канд. мед. наук. М., 1999).

Хотя в настоящее время, по нашему мнению, многими исследователями недооценивается роль влагалищных трихомонад в патогенезе персистенции и рецидиве ИППП. Следствием чего часто является "слепая" (без должного лабораторного контроля и анализа данных) массивная антибиотикотерапия, приводящая к увеличению в популяции удельного веса такого полиэтиологического синдрома, как бактериальный вагиноз.

При изучении процессов дисбиоза при урогенитальном трихомониазе, рассматривая торпидное течение заболевания как вариант бактерионосительства, необходимо отметить роль условно-патогенной микрофлоры в формировании патогенного микробиоценоза у пациентов с трихомониазом.

Доказано, что при трихомониазе наблюдается выраженная обсемененность половых путей разнообразной условно-патогенной микрофлорой: стрептококками и энтерококками - 47,2%, реже грибами рода *Candida* - 30,1% и стафилококками (эпидермальный, сапрофитный, золотистый) - 28,1% [19]. Аналогичные данные сообщает Худайбердиев Н.А. [14] В 1989 году он при культуральном посеве выявил у больных трихомонадным простатитом различные стрептококки (негемолитический, гемолитический, пиогенный, фекальный) - в 24,3% случаев и несколько чаще стафилококки (сапрофитный, эпидермальный, гемолитический, золотистый) - 35,8% случаев.

Обнаружено, что в условиях совместного культивирования при разных формах микробного биоценоза наблюдаются изменения не только количественного и видового состава микроорганизмов, но и их отдельных биологических характеристик, в частности факторов патогенности [3]. Кроме того, различные нарушения состава микрофлоры, в свою очередь, резко увеличивает длительность бактерионосительства. Авторы полагают, что регуляция микробиоценоза обеспечивается, в основном, явлением микробного антагонизма, когда продуцируются биологически активные вещества как штаммами аутохтонной микрофлоры - бактериоцины, лизоцим и др, так и внедряющимся патогеном. Кроме того, важная роль во взаимоотношениях микроорганизмов отводится обмену генетической информации между членами симбиоза, что создает оптимальные условия для быстрого распространения в популяции нужных признаков и селекции клонов с высокой степенью адаптации в экологической нише.

Необходимо отметить, что в содержимом половых путей у больных трихомониазом женщин практически никогда не определяются лактобациллы, которые служат биологическим "барьером" для роста и распространения условно-патогенной микрофлоры и являющиеся одним из основных критериев нормоценоза.

Как сообщалось ранее [3], помимо общеизвестного механизма бактерицидного действия лактобацилл, который заключается в расщеплении ими гликогена влагалищных эпителиальных клеток с высвобождением молочной кислоты, а также образовании перекиси водорода, препятствующих размножению анаэробных и других микроорганизмов во влагалище, лактобациллы обладают выраженной лизоцимной активностью, определяющей их антагонистическое действие по отношению к условно-патогенной микрофлоре.

Отсутствие или сниженное содержание лактобацилл в урогенитальном тракте у женщин с трихомониазом, свидетельствует не только об отсутствии адекватной защиты половых путей от агрессии извне, но и, очевидно, объясняется тем, что трихомонады способны утилизировать лактобациллы даже без образования фаголизосом, что подтверждается данными электронно-микроскопического исследования [20].

С учётом выше изложенного следует признать приоритетную роль *Trichomonas vaginalis* в формировании патогенных микробиоценозов при смешанной урогенитальной инфекции. При этом в их образовании можно условно выделить несколько этапов:

- * колонизация трихомонадами экониши половых путей;
- * уничтожение аутохтонной микрофлоры гениталий (лактобациллы, бифидобактерии и др.);
- * изменение механизмов неспецифической защиты половых путей;
- * интенсивное размножение условно-патогенной микрофлоры, создание оптимальных условий для формирования патогенного микробиоценоза;
- * сохранение малого количества патогенных микроорганизмов внутри трихомонад (незавершенный фагоцитоз).

Безусловно, исследование патогенеза УТ и особенностей иммунологической перестройки организма в условиях многокомпонентной смешанной урогенитальной инфекции не может дать однозначного ответа на все, возникающие у исследователей, вопросы. Поэтому изучение смешанной инфекции с приоритетным рассмотрением резервирующей роли влагалищной трихомонады, как одного из основных факторов в формировании патогенных микробиоценозов, представляется нам наиболее актуальной и перспективной задачей.

ЛЕЧЕНИЕ УРОГЕНИТАЛЬНОГО ТРИХОМОНИАЗА

До 1959 года местные вагинальные препараты, включая лекарственные средства принятые в народной медицине, воздействующие на трихомонаду, давали незначительное улучшение при определённых клинических проявлениях болезни, но не вызвали полного уничтожения (эрадикации) паразита в мочеполовых путях человека. Применяемые в то время препараты не saniровали эпителий влагалища и уретры, бартолиниевые железы и простату, которые были основной средой обитания возбудителя трихомониаза. Даже если женщины лечились успешно, то их половые партнёры ввиду скудности клинической симптоматики, как правило, не лечились вообще или лечились недостаточно, следствием чего являлась реинфекция.

Большинство современных интравагинальных препаратов также паллиативны в отношении *T.vaginalis* и их эффективность в качестве главного лечебного средства не является выраженной.

Новая эра в терапии урогенитального трихомониаза началась в 1959 году, когда впервые было синтезировано нитроимидазольное производное антибиотика "азомицина" из *Streptomyces* - высокоэффективное синтетическое средство для лечения данного заболевания. Полное химическое название этого антибиотика альфа, бета-гидроксиэтил-2-метил-5-нитроимидазол под общим названием "метронидазол" и продаваемого под торговым наименованием "Флагил" или "Трихопол" в России. Другие нитроимидазолы разрешённые для клинического применения в разных странах мира - это тинидазол, орнидазол, секнидазол, флюнидазол, ниморазол, карнидазол.

Нитроимидазолы сами по себе не являются цитотоксичными для *T.vaginalis*, но их метаболические продукты оказывают летальное действие на возбудителя заболевания. Метронидазол поступает в клетку диффузией и активируется в гидрогеносомах влагалистных трихомонад. Здесь нитрогруппа препарата отщепляется посредством пируват-ферродоксин-оксиредуктазы, в результате чего цитотоксические нитро-радикальные ионные интермедиаты ращепляют нити ДНК. Ответ возникает быстро. Клеточное деление и подвижность клетки прекращается в течение 1 часа, а сама клетка (по данным культурального исследования) погибает в течение примерно 8 часов.

В настоящее время стандартное лечение трихомониаза (в США) - это 250-500 мг метронидазола, принимаемого внутрь дважды или трижды в день, в течение 7-10 дней или в виде однократной дозы 2,0 г. Инфицированный пациент и его сексуальный партнёр, несмотря на наличие или отсутствие у него симптомов заболевания, подлежат безусловному лечению в целях профилактики реинфекции. Метронидазол хорошо сорбируется на большинстве мембран слизистых; эффективность его поступления в клетки эпителия вагины при приёме внутрь доказана, но, тем не менее, недостаточно изучена у женщин с отсутствием эффекта при лечении. Успех при применении различных схем антитрихомонадной терапии обычно наступает в 82-88% случаев и более, что, в первую очередь, зависит от проведения аналогичного и адекватного лечения сексуального партнёра.

Интересные данные по динамике концентрации метронидазола в сыворотке крови у больных мочеполовым трихомониазом в процессе лечения и его терапевтическому эффекту приводит М.М.Васильев [4]. После приёма препарата по схеме: 0,5г x 2 раза в сутки (1-й день); 0,25г x 3 раза в сутки (2-й день) и 0,25г x 2 раза в сутки (3-6-й день) его уровень в сыворотке крови через 1 час составил 21,6; через 24 часа - 11,6; через 48 часов - 10,9; через 72 часа - 9,6; через 96 часов - 8,9 мкг/мл. После однократного приёма 2,0 г препарата его уровень через 1 час достигал - 40,1; через 24 часа - 18,6; через 48 часов - 4,2; через 72 часа - 1,2 мкг/мл. Спустя 96 часов метронидазол в сыворотке крови больных уже не обнаруживался. При первом курсе лечения полный регресс воспалительных явлений отмечался у 76,8% пациентов. Повторный курс антитрихомонадной терапии приводил к излечению в 93,4% случаев.

Препарат проходит через плацентарный барьер и, хотя врождённые аномалии плода в настоящее время не связываются непосредственно с его употреблением, метронидазол всё-таки не показан для применения у женщин в первом триместре беременности. Большинство российских и зарубежных авторов считают, что риск появления врождённых дефектов у плода после употребления метронидазола большими матерями в период беременности незначителен.

Беременные, имеющие выраженные симптомы заболевания, могут лечиться суппозиториями с клотримазолом в дозе 100 мг интравагинально на ночь в течение 6-12 дней. Этим методом излечение достигается в 50% случаев. При наличии клинической картины болезни и необходимости дальнейшего лечения, его надо задержать, по крайней мере, до наступления второго или третьего триместра беременности и провести противотрихомонадный курс по одной из общепринятых схем.

Лечение женщин, кормящих грудью, осуществляется, в основном, интравагинальными средствами, а прием внутрь нитроимидазольных препаратов желательно проводить после полного прекращения естественного вскармливания.

Трихомониаз новорожденных зависит от уровня материнского эстрогена, который начинает убывать после 3-6 недель жизни новорожденного. После этого инфекция может исчезнуть. Поэтому лечение новорожденных следует отсрочить до 6-8 недель и начинать после развития симптомов трихомониаза.

Неэффективность лечения чаще всего связана с несоблюдением его режима или реинфекцией. Другие причины - это плохая абсорбция препарата, его низкая концентрация в очаге поражения, инактивация препарата бактериями вагины, низкая концентрация цинка в сыворотке. В настоящее время увеличивается число публикаций о возрастании устойчивости трихомонад к метронидазолу. В 1989 году Центром контроля за заболеваемостью США показано, что примерно 5% всех штаммов *T.vaginalis*, изолированных от пациентов, имели определенный уровень устойчивости к метронидазолу. Аналогичные данные получены и в России.

Устойчивость влагалистных трихомонад к проводимому лечению может быть следствием мутаций, воздействующих как на аэробный, так и на анаэробный метаболизм. Тесты на чувствительность *in vitro* для *T.vaginalis* лучше отражены при аэробном культивировании, поскольку при анаэробном культивировании наблюдается некоторое снижение чувствительности. Следует подчеркнуть, что минимальная летальная концентрация лекарственного вещества в сыворотке крови при анализах на чувствительность не отражает реальную концентрацию препарата, необходимую для излечения, но может помочь в определении дозы препарата.

Сложные клинические случаи, при которых стандартные схемы лечения заболевания неэффективны, могут быть излечены более высокими дозами метронидазола (часто двойными) в установленный период. Отмечено, что эффективность при таком подходе к антитрихомонадной терапии составляет не более 80%. Трихомонады с высокими уровнями резистентности к препаратам метронидазола с трудом поддаются эрадикации. В подобных обстоятельствах для эффективного лечения требуется очень высокий, токсичный уровень концентрации препарата, часто назначаемого одновременно внутрь и интравагинально, или (для снижения частоты побочных эффектов) внутривенно. Очевидно, что для эрадикации устойчивых штаммов микроорганизмов необходимы новые противотрихомонадные средства. Более того, актуальность их создания и производства диктуется тем обстоятельством, что все нитроимидазолы имеют аналогичные механизмы антимикробной активности, и, следовательно, имеющаяся устойчивость влагалистных трихомонад к метронидазолу часто подразумевает устойчивость возбудителя к другим нитроимидазольным препаратам. По этой причине целесообразно рассмотреть другие потенциальные лекарственные средства для лечения трихомониаза, включая фуразолидон ("трихофуран"), мебедазол, бутоконазол, бензоизотиазолинон и гиналгин.

Естественно, что наряду со специфической химиотерапией необходимо проводить традиционное местное лечение хорошо известными в гинекологической практике препаратами, особенно при непереносимости группы нитроимидазолов. Следует также проводить специфическую иммунотерапию вакциной "Солкотриховак" у женщин и "Солкоуровак" у мужчин, и неспецифическую иммунотерапию. Это, как правило, позволяет снизить удельный вес рецидивов заболевания и обязательно показано при торпидном и хроническом течении болезни. О возможности профилактики указанными вакцинами реинфицирования трихомониазом в настоящее время нельзя говорить однозначно, так как среди различных исследователей не существуют единого мнения по данному вопросу.

КОМПЛЕКСНОЕ ЛЕЧЕНИЕ ОСЛОЖНЕННОГО УРОГЕНИТАЛЬНОГО ТРИХОМОНИАЗА

Слабая выраженность клинических симптомов трихомониаза, его частые рецидивы и склонность к персистенции инфекции обуславливают необходимость разработки комплексного подхода к лечению заболевания. Особенно очевидным это становится после выявления коррелятивной связи дисбиоза влагалища и желудочно-кишечного тракта, в основе которых лежат нарушения местного и общего иммунитета, аутохтонной микрофлоры и, как следствие, замещение нормальной флоры половых путей (лактобацилл) на патогенную.

В связи с этим, наряду с традиционной этиотропной химиотерапией ЦНИКВИ МЗ РФ, НИИ урологии МЗ РФ и кафедра инфекционных болезней РМАПО МЗ РФ предложили оригинальную методику лечения инфекций мочеполовых путей, включая трихомониаз, осложнённых дисбактериозом кишечника и дисбиозом урогенитального тракта [6].

Перед началом лечения необходимо произвести оценку состояния микробиоценоза влагалища (табл.1).

Состояние микробиоценоза	Характеристика показателей	Клинические проявления или нозологические формы	Величина pH влагалища
Нормальное состояние биоценоза	Доминирование лактобактерий, отсутствие грамотрицательной микрофлоры, спор, мицелия, псевдогрибов, наличие единичных лейкоцитов и единичных "чистых" эпителиальных клеток соответственно фазе менструального цикла.	Состояние характерно для здоровой женщины репродуктивного возраста.	3,7 - 4,5
Пограничное состояние биоценоза	Умеренное или незначительное количество лактобактерий, наличие грамположительных кокков, грамотрицательных палочек. Обнаруживаются лейкоциты, моноциты, макрофаги, эпителиальные клетки. Часто наблюдается у здоровых женщин, редко сопровождается субъективными жалобами и клиническими проявлениями.	Субъективные жалобы и клинические проявления регистрируются редко.	3,7 - 4,5
Дисбиоз влагалища	Незначительное количество или полное отсутствие лактобактерий, обильная полиморфная грамотрицательная и грамположительная палочковая и кокковая микрофлоры; наличие "ключевых" клеток. Количество лейкоцитов варьиabelно, отсутствие или незавершенность фагоцитоза. Полимикробная картина мазка.	Клинико-микробиологическая картина бактериального вагиноза.	5,5 - 7,0
Неспецифический вагинит	Большое количество лейкоцитов, макрофагов, эпителиальных клеток, выраженный фагоцитоз, морфологический пейзаж воспалительного процесса на фоне полного отсутствия лактобактерий.	Неспецифический вагинит.	4,5 - 5,5
Специфический вагинит	При обнаружении гонококков, трихомонад, мицелия, псевдогрибов, спор выставляется соответствующий этиологический диагноз - гонорея, трихомониаз, микотический вагинит и т.п.	Микоз. Гонорея. Трихомониаз. Хламидиоз. Смешанная инфекция.	4,5 - 5,5 < 4,5 5,0 - 6,0 < 4,5 < 4,5

Комплексное лечение урогенитального трихомониаза помимо антимикробных препаратов должно включать иммуномодуляторы и средства, стимулирующие процессы репарации эпителия.

При выборе антибиотиков для лечения неспецифических воспалительных заболеваний урогенитального тракта следует учитывать их негативное действие на уже сложившийся микробиоценоз организма, особенно при обнаружении у пациента дисбактериоза кишечника. В связи с этим у женщин при воспалительных заболеваниях, обусловленных условно-патогенной флорой, целесообразно использовать препараты бактериофагов, обладающих высокой специфичностью в отношении гомологичной микрофлоры. При этом известно, что бактериофаги не влияют на нормальную микрофлору организма и его иммунореактивность, а также не обладают токсическим воздействием. Из антибактериальных препаратов следует отдать предпочтение группе фторхинолонов, оказывающих незначительное влияние на анаэробное звено микрофлоры влагалища и кишечника. Данная методика лечения осуществляется поэтапно.

При определении уретрита, цистита, вагинита, цервицита, эндоцервицита, где в качестве этиологического фактора выступают условно-патогенные микроорганизмы в количестве более 10^3 КОЕ/мл, показаны к применению гомологичные бактериофаги: колифаг, протейный, коли-протейный, стафилококковый, стрептококковый, клебсиеллезный, синегнойный и пиобактериофаг, состоящий из названных монофагов.

Внутри бактериофаги назначаются в суточной дозе 100 мл, разделённой на 3 приёма за 1,5 часа до еды в течение 7-10 суток.

Местно бактериофаги применяются в виде инстилляций в уретру: 2,0-3,0 мл, в мочевого пузыря - 50 мл; в форме тампонов или свечей во влагалище 1-2 раза в день в течение 7-10 суток. Противопоказания к назначению бактериофагов отсутствуют.

Фторхинолоны - пефлоксацин, офлоксацин, ципрофлоксацин, ломефлоксацин и др. применяются по общепринятым схемам.

При наличии у пациентов нарушений микробиоценоза желудочно-кишечного тракта осуществляется его коррекция по следующей схеме:

* Восстановление моторно-секреторной функции желудка и кишечника проводится в течение 4 недель и заключается в назначении ферментных, желчегонных, спазмолитических препаратов и витаминов группы "В" в обычных терапевтических дозировках.

* Одновременно (в течение первой недели терапии) осуществляется селективная деконтаминация кишечника в целях удаления вторичной условно-патогенной микрофлоры, не характерной для кишечника здорового человека (стафилококковой, протейной и др.). Для этого применяются препараты гомологичных бактериофагов в суточной дозе 100 мл, разделённой на три приёма и обычно назначаемых за 1,5 часа до еды.

* В течение первой и второй недель терапии ежедневно проводится энтеросорбция естественными или синтетическими энтеросорбентами: полифенан, полисорб, смекта, энтерогель, карболен. Суточная доза одного из сорбентов применяется однократно на ночь спустя 1,5 часа после еды и приёма лекарств. Целесообразно включение в комплекс лечения адаптогенов - настойки корня родиолы розовой (элеутерококка) в утренние часы.

* Со второй по четвёртую недели осуществляется коррекция аутохтонной (индигенной) микрофлоры с помощью пробиотиков (эубиотиков) в зависимости от характера выявленных нарушений микробиоценоза кишечника: колибактерин, бифидумбактерин, бификол, ацилакт. Наступление клинико-лабораторного эффекта при их приёме следует ожидать не ранее, чем через 2-4 недели от начала эубиотической терапии. Пробиотики следует применять до полного восстановления нормальной микрофлоры даже при отсутствии клинических проявлений дисфункции кишечника.

Завершающим этапом терапии инфекционно-воспалительных заболеваний мочеполовых органов независимо от этиологического агента, обусловившего патологический процесс, является коррекция дисбиоза влагалища.

Назначение тампонов (по 5 доз препарата на тампон) или свечей с пробиотиками (чередую): бифидумбактерин, ацилакт или лактобактерин 1-2 раза в день в течение 10-12 суток.

Введение вакцины солкотриховак (женщины) или солкоуровак (мужчины) внутримышечно: 3 инъекции с интервалом 2 недели между каждой инъекцией.

Установление критериев излеченности инфекционно-воспалительных заболеваний урогенитального тракта осуществляется не ранее, чем через 10-14 дней после завершения комплексной терапии. Проведение корригирующей эубиотической терапии повышает эффективность лечения инфекционного заболевания, способствует предотвращению его рецидивов и различного рода осложнений.

КРИТЕРИИ ИЗЛЕЧЕННОСТИ

При установлении критериев излеченности трихомониаза необходимо различать этиологическое и клиническое выздоровление. Под этиологическим выздоровлением подразумевается стойкое исчезновение *T.vaginalis* из мочеполовых путей пациента после проведённой терапии, которое подтверждается при микроскопии, культуральным методом и ПЦР [1].

После окончания лечения на 7-10 день у мужчин проводят пальпаторное исследование предстательной железы и семенных пузырьков, производят микроскопию их секрета. Спустя 12-14 дней после окончания терапии осуществляют провокацию (алиментарную, местную, медикаментозную или комбинированную). В том случае, если после провокации в отделяемом секрете или соскобе со слизистой уретры и в первой порции свежесобранной мочи трихомонады не обнаружены, а также отсутствуют симптомы уретрита (простатита) - больному рекомендуется через месяц произвести повторное микроскопическое исследование, уретроскопию и, при необходимости, повторную провокацию.

Первые контрольные исследования у женщин проводят через 7-8 дней после окончания антитрихомонадного лечения. В дальнейшем обследование проводится в течение трёх менструальных циклов. Лабораторный контроль осуществляется непосредственно перед менструацией или через 1-2 дня после её окончания. Материал для исследования следует брать из всех возможных очагов поражения.

Больные считаются этиологически излеченными, когда после окончания комплексного лечения при неоднократных повторных обследованиях не удаётся обнаружить трихомонады в течение 1-2 месяцев у мужчин и 2-3 месяцев у женщин. У ряда мужчин, несмотря на стойкое этиологическое выздоровление после применения противотрихомонадных средств, клинического излечения не наступает. У больных продолжают оставаться воспалительные явления: скудные выделения из уретры, патологические изменения в моче. Наиболее часто посттрихомонадные воспалительные процессы наблюдаются у мужчин с осложнёнными, хроническими формами трихомониаза. Отсутствие полного регресса симптомов заболевания при этиологическом излечении трихомониаза у женщин и мужчин скорее всего свидетельствует о наличии других инфектов, передаваемых половым путём, или об активации условно-патогенной флоры урогенитального тракта, ассоциированных с трихомонадами.

ДИСКУССИЯ

Вместо заключения мы поддерживаем дискуссию по проблемам диагностики и лечения трихомониаза, открытую М.М.Васильевым в своей работе [5]. В данной публикации приводятся статистические данные по удельному весу заболеваемости некоторыми ИППП на 100 тыс. человек населения России в 1996 году: трихомониаз (339,5); сифилис (264,5); урогенитальный кандидоз (184,0); гарднереллёз (152,1); гонорея (139,0); хламидиоз (105,6); уреаплазмоз (67,3). Однако по наблюдениям практических врачей и диагностических лабораторий, осуществляющих ПЦР-диагностику инфекционных заболеваний, порядок выявления первых четырёх ИППП выглядит по другому - хламидиоз, микоплазмоз, уреаплазмоз, трихомониаз. По крайней мере, такова эпидемиологическая картина указанных инфекций в московской популяции. Возможно, что это - локальная особенность распространения заболеваний в данном регионе, или условий диагностики у определенного контингента лиц, имеющего возможность платного обследования и лечения ИППП.

Действительно, по данным Европейского отделения ВОЗ, в современных общественно-политических условиях при обнищании (и наоборот) части населения России и стран Восточной Европы обозначилась чёткая тенденция к широкой диссеминации ИППП. Недостаточное бюджетное финансирование здравоохранения повлекло за собой ухудшение диспансеризации населения, а значит и снижение процента выявляемости ИППП, таких как трихомониаз и гонорея, которые в настоящее время выявляются почти в 50% случаев только по контакту. Важным фактором, влияющим на учёт больных, является самолечение или лечение у специалистов, не имеющих необходимого образования (экстрасенсы, гомеопаты и др.) без должного лабораторного контроля, чему способствует свободная продажа антибактериальных средств в аптечной сети.

В целом по стране лабораторная диагностика урогенитального трихомониаза часто ограничивается только микроскопией мазка и, в некоторых случаях, культуральным исследованием. Поэтому внедрение современного метода генодиагностики (ПЦР) становится выходом из тупиковой ситуации при постановке диагноза - трихомониаз. При этом рекомендуется дополнительно проводить контроль за излеченностью культуральным методом, т.к. традиционное лечение трихомониаза препаратами нитроимидазольной группы становится всё чаще неэффективным.

Одним из наиболее актуальных вопросов диагностики трихомониаза методом ПЦР является его правильная трактовка при получении ложноположительных результатов одновременно проводимого микроскопического исследования. В связи с этим, на примере научно-медицинского центра "Мединкур" (Москва), имеющего 4-х летний опыт выявления влагалищных трихомонад микроскопией и методом ПЦР, можно отметить, что в 1999 году (10 месяцев) при микроскопическом обследовании 14 тыс. пациентов трихомонады были выявлены в 0,7% случаев. В клинико-диагностической лаборатории НПФ "Литех" трихомониаз был выявлен методом ПЦР в 1,7% случаев (637 исследований в 1999 г.). Данное соотношение разрешающих способностей ПЦР/микроскопия как 2,5:1 соответствует данным мировой литературы и демонстрирует преимущество метода ПЦР при диагностике трихомониаза по сравнению с традиционным обследованием.

Рассматривая отдельный раздел данной работы, посвященный резервирующей функции влагалищных трихомонад и незавершенному фагоцитозу в *T.vaginalis*, возникает вопрос - так ли уж уникальна эта её способность в различных микробных сообществах в организме человека?

Аналогичные взаимоотношения простейших с бактериями встречаются и в других природных микробиоценозах. Амебы родов *Acantamoeba* и *Naegleria* фагоцитируют легионеллы, которые способны размножаться в их эндоплазматических вакуолях, достигая при этом чрезвычайно высоких концентраций, до 1000 клеток в одной амебе [21, 23, 24, 27].

Изучение популяционной динамики иерсиний, псевдомонад, листерий, легионелл и ряда других бактерий в ассоциации с инфузориями *Tetrahymena pyriformis* и анализ механизмов взаимодействий на клеточном и ультраструктурном уровнях выявило интересный факт. Возникающие вначале отношения по типу "хищник - жертва" (поедание бактерий инфузориями), в дальнейшем преобразуются в отношения "паразит - хозяин" (гибель инфузорий) благодаря селекции микроорганизмов, устойчивых к фагоцитозу [7].

В настоящее время установлены общие закономерности механизма блокирования фагоцитоза макрофагов теплокровных и легионеллами, поглощенными амебами и инфузориями. Считается, что легионеллы эволюционно адаптированы к выживанию именно в амебах, а их попадание в легочные макрофаги и моноциты - не что иное, как "ошибка" легионелл из-за большого сходства иммунокомпетентных клеток с первичными хозяевами легионелл - амебами [25, 26].

Очевидно, что во всех вышеперечисленных примерах межмикробных взаимоотношений действует один и тот же общий биологический закон - поглощение бактерий простейшими с последующей резервацией и фагоцитозом, который при этом может быть незавершенным, что способствует выживанию резистентных к нему штаммов бактерий в фагосомах простейших.

В заключение можно отметить, что проблемы диагностики и лечения трихомонадной инфекции в России в целом схожи с общемировыми, несмотря на особенности, обусловленные социально-экономической ситуацией в нашей стране. Необходимо дальнейшее продолжение открытой дискуссии с целью выработки четких рекомендаций для лабораторных работников и врачей-клиницистов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Адашкевич В.П. Инфекции, передаваемые половым путем. - Нижний Новгород: Издательство НГМА, Москва: Медицинская книга, 1999, 416 с.
2. Беднова В.Н., Погорельский Л.В., Васильев М.М. и др. Тактика обследования и терапии больных инфекционными урогенитальными заболеваниями, осложненными дисбактериозом (пособие для врачей). М., 1996, 14 с.
3. Бухарин О.В., Усвяцов Б.Я. Бактерионосительство (медико - экологический аспект).- Екатеринбург: УрО РАН, 1996, 206 с.
4. Васильев М.М. Особенности клиники мочеполового трихомониаза, совершенствование диагностики и лечения (клинико-экспериментальные исследования). Диссертация д.м.н., М., 1990.
5. Васильев М.М. Современные проблемы диагностики и лечения гонорейной и трихомонадной инфекции. Вестник дерматологии и венерологии.1998.,т.4.,с.39.
6. Кисина В.И., Беднова В.Н., Погорельская Л.В.,и др. Тактика обследования и терапии больных инфекционными урогенитальными заболеваниями, осложненными дисбактериозом. Пособие для врачей. - М., 1996.,14 с.
7. Пушкарева В.И., Литвин В.Ю., Константинова Н.Д. и др. Анализ механизмов межпопуляционных взаимодействий иерсиний с инфузориями *Tetrachytrium rufiformis* на клеточном и субклеточном уровнях. ЖМЭИ.1990.№ 1.с.3-8.
8. Реброва Р.Н. Грибы рода *CANDIDA* при заболеваниях негрибковой этиологии. - 2-е изд., перераб. и доп. - М.: Медицина, 1989. 128 с.
9. Щербакова Н.И., Брагина Е.Е. Моделирование смешанной хламидийно - трихомонадной инфекции "in vitro". Хламидии (гальпровии) и хламидиозы.- М.,1982, с.19-22.
10. Беднова В.Н. и др. Выявление влагилистной трихомонады в прямой кишке больных мочеполовым трихомониазом. Вестник дерматологии и венерологии. 1990.№3.с.12-15.
11. Хаммерсилаг М.Р. Заболевания передаваемые половым путём у детей. ИППП, 1999, т.3, с.4-11.
12. Межевитинова Е.А. Трихомонадный вульвовагинит: клиника, диагностика и лечение. Гинекология. 1999. т.1.с.17-22.
13. Худайбердиев Н.А.Влияние хронического мочеполового трихомониаза на репродуктивную функцию мужчин. Вопросы патогенеза и терапии кожных и венерических заболеваний. - Сб. науч. тр., Ташкент. 1989, с.86-88.
14. Худайбердиев Н.А. Копулятивная дисфункция при хроническом простатите трихомонадно-бактериальной этиологии. Врач. дело. 1989. №3. с.85-87.
15. Делекторский В.В., Яшкова Г.Н., Джалилов Д.Х. Смешанные трихомонадно-микоплазменные инфекции у женщин. Вестн. дерматол. т венерол. 1985. №8. с.28-32.
16. Овчинников Н.М., Делекторский В.В. Ультраструктура возбудителей венерических заболеваний и ее клиническое значение.- М.: Медицина, 1986. 224.
17. Мешков А.М. Комплексный метод лечения больных с воспалительными заболеваниями урогенитального тракта хламидийной и уреоплазменной этиологии: Автореф. канд.мед. наук.- М., 1987.12с.
18. Тихомиров А.Л. Тиберах в лечении заболеваний, передаваемых половым путем. Больница.- 5: 1997.
19. Юдина И.Ф., Имшенецкая Л.П., Добровольская Л.И. и др. Вестн. дерматол. т венерол.1988. №1.-с.71-74.
20. Яшкова Г.Н. Автореф. канд.мед. наук.- М., 1977.- 28 с.
21. Anand C.M., Scinner A.R., Malic A. et al. Interaction of *L. pneumophila* and a free living amoeba (*Acanthamoeba palestinensis*).J. Hyg.1983. V.91, N2.p.167-178.
22. Holden E.P., Winkler H.H., Wood D.O. et al. Intracellular growth of *Legionella pneumophila* within *Acanthamoeba castellanii*.Infect. Immunol.1984.V.45, p.18-24.
23. Nagington J., Smith D. Pontiac fever and amoebae. Lancet.1980.N6, p.1241.
24. Petrin D., Delgaty K., Bhatt R., Garber G. Clinical and microbiological aspects of *Trichomonas vaginalis*. Clin. Microb. Reviews. 1998.,v.11.,No 2., 300-317.
25. Richmond C. Why Legionnaires bacteria are hardy. New.Sci.-1985.-V.108, N1487, p.28.
26. Richmond C. Human legionnaires disease a case of mistaken identify Med. Dig. Asia.-1987.v.5, no1.p.19-21.
27. Rowbotham T.J. Preliminary report on the pathogenicity of *Legionella pneumophila* for freshwater and soil amoebae. J. Clin. Pathol.1980.N33, p.1179-1183.
28. World Health Organization. 1995. An overview of selected curable sexually transmitted diseases, p.2-27, In Global program on AIDS. World Health Organization, Geneva, Switzerland.
29. Wolner-Hansen P.J at al.. Clinical manifestations of vaginal trichomoniasis. JAMA., 1989. v.261, p.571-576.
30. Abonyi A. Examination of nonflagellate and flagellate round forms of *Trichomonas vaginalis* by transmission electron microscopy. Appl. Parasitol. 1995, v.36, p.303-310.
31. Lindmark D.G at al. Carbohydrate, energy and hydrogenosomal metabolism of *Trichomonas foetus* and *Trichomonas vaginalis*. J.Protozool. 1989, v.36, p.214-216.
32. Lin P.R., Shao M.F., Liu J.Y. One-tube, nested - PCR assay for the detection of *Trichomonas vaginalis* in vaginal discharges. Ann. Trop. Med. Parasitol. 1997, v.19, 6, p.437-440.
33. Madico G., Quinn T.C., Rompalo A. et al. Diagnosis of *Trichomonas vaginalis* infection by PCR using vaginal sw. samplas. J. Clin. Microbiol. 1998, v.36, 11, p.3205-3210.

34. Tabrezi S.N., Paterson B.A., Fairley C.K. et al. Comparison of tampon and urin as self-admonistered method of specimen collection in the detection of Chlamidia trachomatis, Neisseria gonorrhoeae and Trichomatis vaginalis in women. Int. J. STD AIDS. 1998, v.9, 6, p.347-349.
35. Ryu J.S., Chung H.L., Min D.Y. et al. Diagnosis of trichomoniasis by polymerase chain reaction. Yonsei Med. J. 1999, v.40, 1, p.56-60.
36. Okayama T., Takahashi R., Mori M et al. Polymerase chain reaction amplyfication of Trichomonas vaginalis DNA from Papanicolau strain smeas. Diagn. Cytopathol. 1998, v.19, 6, p.437-440.
37. Fouts A., and S.J.Kraus. Trichomonas vaginalis : reevaluation of its clinical presentation and laboratory diagnosis. J.Infect. Dis., 1980, v.141, p.137-143.
38. Yuh YS, Liu JY, Shaio MF Chromosome number of Trichomonas vaginalis. J Parasitol 1997, v.83(3), p.551-553.
39. Paterson BA, Tabrizi SN, Garland SM, et al. The tampon test for trichomoniasis: a comparison between conventional methods and a polymerase chain reaction for Trichomonas vaginalis in women. Sex Transm Infect 1998, v.74(2), p.136-139.