

Agnieszka Beata Serwin<sup>1</sup>, Marta Koper<sup>2</sup>

## RZĘSISTKOWICA – ISTOTNY CZYNNIK UŁATWIAJĄCY ZAKAŻENIE LUDZKIM WIRUSEM UPOŚLEDZENIA ODPORNOŚCI

Klinika Dermatologii i Wenerologii Uniwersytet Medyczny w Białymstoku  
Wojewódzki Szpital Specjalistyczny im. K. Dłuskiego w Białymstoku

### STRESZCZENIE

Zakażenie rzęsistkiem pochwowym, *Trichomonas (T.) vaginalis*, jest najczęstszym niewirusowym zakażeniem przenoszonym drogą płciową. Liczba nowych przypadków rzęsistkowicy na świecie szacowana jest na 276,4 miliona. Poza wywoływaniem miejscowego stanu zapalnego dolnych odcinków dróg moczowo-płciowych *T. vaginalis* może odgrywać rolę w indukowaniu przedwczesnego porodu, być przyczyną niskiej masy urodzeniowej noworodków a także ułatwia nabycie zakażenia ludzkim wirusem upośledzenia odporności (HIV-1) drogą kontaktu seksualnego. W pracy przedstawiono podstawowe dane epidemiologiczne dotyczące zakażenia rzęsistkiem pochwowym, główne mechanizmy, poprzez które ułatwia on zakażenie HIV-1, zasady współczesnej diagnostyki oraz leczenia rzęsistkowicy

**Słowa kluczowe:** rzęsistek pochwoy, epidemiologia, HIV-1, diagnostyka, leczenie

### EPIDEMIOLOGIA ZAKAŻENIA *T. VAGINALIS*

Zakażenie rzęsistkiem pochwowym jest obecnie uważane za najczęstsze niewirusowe zakażenie przenoszone drogą płciową (zpdp) i stanowi około 1/3 wszystkich zpdp (1). Nie podlega ono obowiązkowej zgłaszalności i możliwa jest jedynie szacunkowa ocena liczby zachorowań. Według danych Światowej Organizacji Zdrowia w 2008 r. odnotowano 276,4 miliona (mln.) nowych zakażeń *T. vaginalis* (chorobowość wynosiła około 190 mln), co stanowiło wzrost o ponad 11% w stosunku do danych z 2005 r., a regionem świata, gdzie notuje się największą liczbę przypadków rzęsistkowicy jest Afryka (59,7 miliona nowych zachorowań w 2008 r.) (1). Zakażenie najczęściej występuje u kobiet w krajach rozwijających się oraz w środowiskach zaniedbanych ekonomicznie i społecznie (2). W krajach europejskich, w których rzęsistkowica występuje rzadziej, zakażenie stwierdza się częściej wśród imigrantów (3). Nieliczne publikacje w Polskiej Bibliografii Lekarskiej wskazują, między innymi, na wykrywanie zakażenia rzęsistkiem pochwowym u 3,8% kobiet ciężarnych bez żadnych dolegliwości ze strony narządów moczowo-płciowych (4).

Wykazano, że częstość zakażenia rzęsistkiem pochwowym rośnie systematycznie z wiekiem pacjentek,

co stanowi szczególną cechę, odróżniającą epidemiologię tego zakażenia od innych wyleczalnych zpdp (2). Średni okres trwania zaraźliwości nieleczonej infekcji trwa 3 - 5 lat u kobiet i tylko około cztery miesiące u mężczyzn, co przypisuje się głównie działaniu nieswoistych mechanizmów odpowiedzi immunologicznej oraz mechanicznemu oczyszczaniu u nich kanału cewki moczowej (2). Objawowo przebiega do 40% zakażeń u kobiet i najwyżej 50% u mężczyzn. Prawdopodobieństwo zakażenia mężczyzny od kobiety wynosi 4-80% a kobiety od mężczyzny – 85-100% i jest podobne podczas infekcji objawowych i bezobjawowych (2). Kobiety bez objawów klinicznych stanowią główny rezerwuuar zakażenia.

### OBRAZ KLINICZNY RZĘSISTKOWICY

Zakażenie rzęsistkiem pochwowym wywołuje miejscowy stan zapalny w obrębie dolnego odcinka dróg moczowo-płciowych. Główne objawy u kobiet to zapalenie pochwy, czasami, wtórnie, szyjki macicy, u obu płci – zapalenie cewki moczowej a u mężczyzn także zapalenie żołędzi i napletka. Objawem nieleczzonej rzęsistkowicy u kobiet może być stan zapalny narządów miednicy mniejszej, a u mężczyzn - gruczołu krokowego i najądrza. W ciąży, przypisuje się rolę *T.*

*vaginalis* w przedwczesnym odejściu wód płodowych, indukowaniu przedwczesnego porodu i niskiej masie urodzeniowej noworodków (5).

### ZAKAŻENIE *T. VAGINALIS* A ZAKAŻENIE HIV-1

Od lat 90. XX wieku zaczęto zwracać uwagę na możliwy synergizm zakażeń dystalnego odcinka układu moczowo-płciowego, przebiegających bez obecności ubytków (owrzodzeń lub nadżerek) i zakażenia ludzkim wirusem upośledzenia odporności (HIV-1) (6). Dane z obserwacji epidemiologicznych mówiły o dwu- a nawet trzykrotnym zwiększeniu ryzyka zakażenia HIV-1 przy współistniejącym zakażeniu *T. vaginalis* (nawet po uwzględnieniu czynników związanych z ryzykownymi zachowaniami seksualnymi) oraz, o tym, że aż 20% nowych zakażeń HIV-1 może być związanych z jednoczesnym zakażeniem *T. vaginalis* (6). Metaanaliza badań wykazała, że ryzyko wystąpienia zakażenia HIV-1 było 1,64 – raza wyższe przy współistniejącym zakażeniu rzęsistkiem (95% przedział ufności – 1,28 – 2,08) (7). Wśród kobiet HIV (+) infekcja *T. vaginalis* wiązała się ze zwiększonym wydzielaniem wirusa w drogach moczowo-płciowych, a skuteczne leczenie zakażenia pierwotniakowego zmniejszało wydzielanie wirusa przed rozpoczęciem terapii antyretrowirusowej (8). Stwierdzono ponadto, że zależność jest dwukierunkowa – zakażenie HIV-1 zwiększa prawdopodobieństwo zakażenia *T. vaginalis* (9).

Do zwiększenia ryzyka zakażeniem HIV-1 przy współistniejącej rzęsistkowicy przyczynia się co najmniej kilka czynników, w tym: zapalna odpowiedź w obrębie błony śluzowej dolnych odcinków dróg moczowo-płciowych, zahamowanie naturalnej odpowiedzi immunologicznej podczas infekcji pierwotniakowej, osłabienie lub przerwanie ciągłości błony śluzowej oraz zmiana prawidłowej flory pochwy (10).

Nadmiernie wyrażona odpowiedź zapalna może prowadzić do uszkodzenia tkanek i zwiększenia podatności na zakażenie HIV-1. Słaba lub niedostateczna odpowiedź immunologiczna może natomiast umożliwić przeżycie wirusa. Zakażenie *T. vaginalis* najczęściej przebiega subklinicznie, ale może także z w pełni wyrażonymi objawami i dolegliwościami ze strony dolnego odcinka dróg moczowo-płciowych. Odpowiedź zapalna, towarzysząca zakażeniu pochwy, powoduje rekrutację komórek docelowych dla HIV-1 (limfocytów CD4+, monocytów, makrofagów) w obrębie narządów płciowych, co najprawdopodobniej stanowi główny mechanizm, dzięki któremu zakażenie *T. vaginalis* jest kofaktorem zakażenia HIV-1 (11). Podczas infekcji wzrasta stężenie interleukin (IL): IL-1 $\beta$ , IL-8 oraz granulocytów obojętnochłonnych w wydzielinie

pochwy (12-14). IL-8 aktywuje replikację HIV-1 (14). Lipofosfoglikany *T. vaginalis* indukują w sposób dawko-zależny ekspresję chemokina, IL-8 i cząstki MIP-3 $\alpha$  (*ang. macrophage inflammatory protein*, czyli CCL20). Jest to chemokina rekrutująca na powierzchni błony śluzowej komórki, przypominające komórki Langerhansa CD34+, mogąc ułatwiać zakażenie HIV-1 (15).

Kationowe polipeptydy antybakteryjne, w tym  $\beta$ -defensyny i inhibitor wydzielniczej leukoproteazy, są głównymi substancjami odpowiedzialnymi za wrodzoną, naturalną odporność błony śluzowej narządów płciowych w stosunku do bakterii, wirusów (także wirusobójcze w stosunku do HIV-1) i grzybów w dolnych odcinkach dróg moczowo-płciowych. W przebiegu zakażenia *T. vaginalis* dochodzi do zmniejszenia stężenia tych substancji (16).

Integralność nabłonka narządów moczowo-płciowych jest główną barierą dla zakażenia HIV-1 drogą kontaktu seksualnego. Taką barierą jest prawidłowy wielowarstwowy nabłonek nierogowaciejący pochwy. Zakażenie rzęsistkiem osłabia łączenia pomiędzy komórkami nabłonka, ułatwiając przechodzenie komórek Langerhansa poprzez nabłonek (17). Punktowe krwawienia w obrębie tarczy szyjki macicy towarzyszące zakażeniu (*colpitis maculosa*, *ang. strawberry cervix*) przyczyniają się do inwazji wirusa. Badania *in vitro* wykazały, że zakażenie spolaryzowanych komórek nabłonka szyjki macicy przez *T. vaginalis* indukuje przerwanie integralności nabłonka, produkcję TNF- $\alpha$  i zapoczątkowuje łańcuch, prowadzący do replikacji HIV-1 (17).

### WSPÓLCZESNA DIAGNOSTYKA ZAKAŻEŃ *T. VAGINALIS*

Wybór metody diagnostycznej zakażenia rzęsistkiem pochwowym uzależniony jest przede wszystkim od możliwości laboratorium i rodzaju badanego materiału.

Potwierdzenie rzęsistkowicy uzyskuje się wykrywając patogen w materiale klinicznym następującymi metodami: w bezpośrednim rozmazie mikroskopowym (tzw. badanie w „kropki wiszącej”, *ang. „wet mount”*), hodowlą, wykrywaniem materiału genetycznego lub antygenów *T. vaginalis*. Materiałem do badań u kobiet jest wydzielina z tylnego sklepienia pochwy, pobrana samodzielnie lub przez lekarza, może być nim wymaz z kanału szyjki macicy lub próbka pierwszej porcji moczu (*ang. first catch urine – FCU*), której badanie cechuje się mniejszą czułością niż wymazy z dróg rodnych; u mężczyzn - wymaz z cewki moczowej lub FCU.

Najpowszechniejszą metodą diagnostyki rzęsistkowicy, ze względu na prostotę, szybkość uzyskania wyniku i niski koszt, jest wykonanie bezpośredniego

rozmaży mikroskopowej wydzieliny z tylnego sklepienia pochwy lub z osadu pierwszej porcji moczu. Żywe rzęsistki, gruszkowatego kształtu, często z widocznymi wtkami, poruszają się ruchem szarpanym lub wahadłowym. U mężczyzn badanie to nie jest zalecane, gdyż wydzielina z cewki moczowej zawiera niewiele żywych mikroorganizmów. Bezpośrednie badanie mikroskopowe należy wykonać w ciągu maksymalnie 30 minut po pobraniu materiału (18). Czulość w przypadku zapalenia pochwy waha się od 38% do 82% (w porównaniu z wynikiem hodowli) ale już po 10 minutach może zmniejszyć się do 20% (19).

Metodami umożliwiającymi wykrycie *T. vaginalis* u kobiet mogą być także badanie mikroskopowe preparatu utrwalonego i barwionego metodą Giemzy lub Grama oraz ocena rozmazu cytologicznego barwionego metoda Papanicolaou.

Hodowla, przeprowadzana najczęściej na podłożu Diamonda lub jego modyfikacjach, uważana jest od ponad 40 lat za złoty standard w diagnostyce *T. vaginalis*. Czulość wynosi około 95% (20, 21). Pobrany materiał (wymaz z pochwy, cewki moczowej lub osad FCU) inkubuje się od 2 do 7 dni w temp. 37 °C, najlepiej w atmosferze 5% CO<sub>2</sub>, codziennie poszukując żywych rzęsistków w preparacie w mikroskopie świetlnym. Metodą łączącą hodowlę i badanie bezpośrednie jest system InPouch TV (BioMed Diagnostics, White City, USA) (22). Hodowla jest metodą diagnostyki z wyboru u mężczyzn oraz u kobiet, u których nie wykryto *T. vaginalis* w preparacie bezpośrednim, a objawy kliniczne sugerują rzęsistkowicę, ponadto u pacjentów, u których utrzymują się objawy po leczeniu innych chorób przenoszonych drogą płciową (18).

Metody oparte na amplifikacji i wykrywaniu materiału genetycznego wydają się być najlepszą współczesną metodą diagnostyczną rzęsistkowicy, przydatną zarówno do badań przesiewowych (np. wśród kobiet z grup ryzyka), jak i w diagnostyce indywidualnych przypadków. Cechują się wyższą czulością i swoistością niż „wet mount” i hodowla (21, 23). W pierwszej opisanym metodzie wykorzystującej polimerazową reakcję łańcuchową do diagnostyki zakażeń *T. vaginalis* amplifikowano fragment określony jako TVA5-A6, zawierający 102 par zasad, stały i wysoce swoisty dla różnych szczepów drobnoustroju (24). Od tej pory opracowano różne systemy do diagnostyki rzęsistkowicy w oparciu o polimerazową reakcję łańcuchową (ang. *polimerase chain reaction* – PCR) z wykorzystaniem różnych primerów, których średnia czulość wynosi 95% (89-100%) a swoistość – 98% (95-100%) (21, 23). Jedyny, jak dotąd, zatwierdzony przez Food and Drug Administration, dostępny komercyjnie zestaw do diagnostyki molekularnej rzęsistkowicy u kobiet (AP-TIMA® *T. vaginalis* assay, GenProbe Inc., San Diego, CA, USA) umożliwia wykrycie rybosomalnego RNA

patogenu, czulość metody w badaniu różnych materiałów biologicznych (wymazu z pochwy, kanału szyjki macicy, moczu) wynosi ponad 95% a swoistość 99% (25). Innymi zaletami metod genetycznych są niewielka ilość materiału potrzebna do badania, możliwość przechowywania próbek przez długi okres oraz jednoczesne wykrywanie kilku patogenów w jednej próbce (25).

Mniejsze znaczenie praktyczne mają metody wykrywające antygeny lub przeciwciała przeciwko antygenom *T. vaginalis*: immunoenzymatyczna, immunofluorescencyjna bezpośrednia, immunofluorescencyjna pośrednia, immunobloting, których czulość i swoistość jest niższa niż hodowli czy PCR (24). Na uwagę zasługuje szybki test lateksowy (np. Kalon TV Latex Agglutination Test, Kalon Biological, Guildford, UK), o czulości i swoistości porównywalnej z kombinacją hodowli i preparatu bezpośredniego, którego wynik dostępny jest po kilku minutach, w trakcie wizyty u specjalisty, co umożliwia natychmiastowe wdrożenie leczenia (26).

## LECZENIE ZAKAŻEŃ *T. VAGINALIS*

Wskazaniem do wdrożenia leczenia rzęsistkowicy jest wykrycie obecności pierwotniaka dowolną z omówionych powyżej metod, bez względu na obecność objawów lub ich brak. Leczeniu powinni podlegać także aktualni partnerzy seksualni osoby zakażonej (27). Preparatami z wyboru są leki z grupy nitroimidazoli. Schematy terapeutyczne obejmują: metronidazol (400 mg lub 500 mg dwa razy dziennie przez 5 – 7 dni lub w dawce jednorazowej 2 g) lub tynidazol 2 g jednorazowo. Niezalecane są preparaty metronidazolu do stosowania miejscowego. W leczeniu ciężarnych metronidazol ma kategorię B, a tynidazol C. Około 2-5% szczepów *T. vaginalis* może wykazywać oporność na zalecane dawki metronidazolu, ale zwykle są wrażliwe na tynidazol oraz wyższe dawki metronidazolu (np. 3 x 400 mg przez 5 - 7 dni). Badania laboratoryjne po leczeniu uważa się za zbędne u pacjentów bez objawów klinicznych przed leczeniem oraz u tych, u których objawy ustąpiły po terapii.

Podsumowując, ze względu na rozpowszechnienie zakażenia rzęsistkiem pochwowym stanowi ono prawdopodobnie ważny, niedoceniany i rzadko zgłaszany czynnik ułatwiający zakażenie HIV-1 drogą kontaktu seksualnego. Brak wiarygodnych danych na temat epidemiologii zakażenia oraz ograniczona diagnostyka laboratoryjna infekcji *T. vaginalis* w Polsce, mają w tym kontekście szczególne znaczenie i wymagają poprawy.

Otrzymano: 8.10.2012 r.

Zaakceptowano do druku: 19.11.2012 r.

**Adres do korespondencji:**

Dr hab. n. med. Agnieszka B. Serwin  
Klinika Dermatologii i Wenerologii UMB  
Ul. Żurawia 14  
15-540 Białystok  
Tel. 85 7409572, fax. 85 7409406  
e-mail: agabser@umb.edu.pl