

Орехов Д.В., Скидан Н.И., Евстигнеева Н.П., Кузнецова Ю.Н.

Папилломавирусная инфекция уrogenитального тракта у мужчин репродуктивного возраста

ФГУ «Уральский научно-исследовательский институт дерматовенерологии и иммунопатологии»
Минздравсоцразвития России, г. Екатеринбург

Orekhov D.V., Skydan N.I., Evstygneeva N.P., Kuznetsova U.N.

Human papillomavirus infection of urogenital tract male reproductive age

Резюме

Проведен анализ частоты встречаемости папилломавирусной инфекцией уrogenитального тракта у 174 мужчин репродуктивного возраста. Представлены данные о частоте встречаемости папилломавирусной инфекции и клинических особенностях ее течения в ассоциациях с условно-патогенными микроорганизмами.

Ключевые слова: папилломавирусная инфекция, клиническая картина, условно-патогенная микрофлора

Summary

Analysis of morbidity among 174 male patients with papillomaviral infection has been done. The data concerning of clinico-epidemiologic patterns and peculiarities of papillomaviral infection and its associations with other STI are presented.

Key words: papillomaviral infection, clinical features, is conditional-pathogenic microflora

Введение

Папилломавирусная инфекция (ПВИ) является одним из наиболее распространенных заболеваний, передаваемых половым путем, среди лиц репродуктивного возраста ввиду полового пути передачи и отличается как высокой контагиозностью, так и онкогенным потенциалом вирусов, склонностью к персистенции и рецидивированию. Установлено, что примерно 15 - 20% сексуально активных людей в возрасте 18 - 28 лет заражены вирусом папилломы человека (ВПЧ) [1]. Уровень инфицированности папилломавирусной инфекцией в развитых странах колеблется в диапазоне 5 - 45%, с устойчивой тенденцией к росту. Согласно последним статистическим данным, в Российской Федерации повсеместно происходит рост заболеваемости папилломавирусной инфекцией [2]. Так, по результатам федерального скрининга среди пациентов, обратившихся к дерматовенерологу, выявление ПВИ варьирует от 22 - 34% [3]. При этом ряд авторов считают, что данные о частоте ПВИ моче-половых органов в России недостаточно полны и основаны на статистике отдельных медицинских учреждений или врачей, занимающихся этой патологией [4, 5].

Наиболее часто уrogenитальный тракт поражают ВПЧ - 6, 11, 16, 18, 31, 35 типов. На основании способности ВПЧ индуцировать неопластические процессы их принято подразделять на разновидности низкого (типы 3, 6, 11, 13, 32, 34, 40, 41, 42, 43, 44, 51, 61, 72, 73), среднего (30, 35, 45, 52, 53, 56, 58) и высокого (16, 18, 31, 33, 39, 50, 59, 64, 68, 70) онкологического риска [6, 7].

Принято считать, что манифестные проявления папилломавирусной инфекции в области наружных половых органов обусловлены вирусом папилломы человека серотипов 6 и 11 (низкой степени онкогенности). Данные литературы также свидетельствуют и о том, что наряду с этими типами ВПЧ с элементов остроконечных кондилом у больных выделяют и ВПЧ высокого канцерогенного риска (типы 16 и 18) [8, 9]. Учитывая, что генитальная ВПЧ-инфекция имеет высокую контагиозность, заражение при однократном половом контакте происходит примерно в 60% случаев. Среди лиц, живущих активной половой жизнью, особенно в возрасте до 30 лет, ВПЧ-инфекция с одинаковой частотой отмечается у мужчин и женщин. При массовых исследованиях вирус папилломы человека обнаруживается у 40 - 50% женщин, вызывая хроническую инфекцию шейки матки, режю вульвы и влагалища. Эпидемиологические и вирусологические исследования подтверждают, что до 95% всех плоскоклеточных раков шейки матки содержат ДНК ВПЧ [8, 10]. Также заслуживают внимания эпидемиологические исследования рака предстательной железы (РПЖ), показавшие, что в развитии этого заболевания играет роль ВПЧ-инфекция, так как в ткани предстательной железы больных РПЖ была обнаружена ДНК ВПЧ, а в крови - антитела к ВПЧ 16 и 18 типа. При этом констатируется, что при ВПЧ-18 и ВПЧ-16 типов риск развития рака предстательной железы возрастал в 2,6 и 2,4 раза соответственно. В исследовании, посвященном роли ВПЧ в развитии злокачествен-

ных образований полового члена, показана взаимосвязь между ВПЧ 16, 18 типов и чешуйчато-клеточной карциномой полового члена [3, 11].

Для внедрения вируса папилломы человека достаточно даже незначительного нарушения целостности эпителиального покрова. Обычно оно происходит на уровне базального слоя. Вслед за инвазией происходит репликация вируса и деление клеток, которое ведет к формированию доброкачественной папилломы [12]. Имеется теория о том, что ВПЧ вызывает локальный интраэпителиальный иммунодефицит. В основе его лежит угнетение лимфоцитов эпителия, селективное угнетение клеток CD4+ и достоверное изменение соотношения субпопуляций CD4+ и CD8+. Подобный иммунодефицит приводит не только к персистенции ВПЧ-инфекции, но и к быстрому прогрессированию клеточной дисплазии [13].

Вместе с тем имеются сообщения об участии в патогенезе неоплазий хламидий, гонококков, трихомонад и грибов, колонизирующих половые пути, а также качественного и количественного изменения микрофлоры урогенитального тракта при котором уровень условно-патогенной микрофлоры увеличивается с интраэпителиальной неоплазией. Возможно, по мнению авторов, что перечисленные агенты могут играть роль инициирующих кофакторов, взаимодействующих с вирусом папилломы человека, и вызывать диспластические поражения слизистых, приводящих к неоплазиям [14]. Диагностика типичных кондилом на современном этапе не вызывает затруднений, сложным является определение их на ранних стадиях, особенно латентных форм папилломавирусной инфекции, при которой, несмотря на наличие вируса папилломы человека, морфологических изменений в тканях не наблюдается. Основной метод диагностики атипичных разновидностей – это гистологическое исследование (с обнаружением койлоцитарных клеток в биоптате), а также метод полимеразной цепной реакции с определением типа вируса [15, 16].

Для терапии папилломавирусной инфекции используются несколько основных методов лечения, таких как деструктивные, цитостатические, противовирусные и иммунологические препараты, а также комбинированные (сочетание различных способов лечения). До настоящего времени ни один из современных методов лечения не гарантирует полного выздоровления или отсутствия рецидивов, которые в ближайшие 3 месяца после окончания лечения возникают у 20 – 30 % больных [17, 18].

Но, несмотря на значительное количество исследований, посвященных терапии ПВИ, все еще не выработаны четкие рекомендации по лечению и наблюдению за мужчинами с латентной папилломавирусной инфекцией мочеполовых органов, остается дискуссионным вопрос о назначении терапии при отсутствии клинических проявлений инфекции.

Целью данного исследования являлось: изучение частоты встречаемости вирусно-бактериальных инфекций урогенитального тракта у мужчин с воспалительными заболеваниями уретры у мужчин репродуктивного возраста и выявление клинических особенностей течения вирусно-бактериальных уретритов.

Материалы и методы

На базе ФГУ «Уральский НИИ дерматовенерологии и иммунопатологии» было проведено комплексное клинико-лабораторное обследование 174 мужчин с воспалительными процессами в уретре в возрасте от 18 до 45 лет (средний возраст которых составил 32,0±5,2) с жалобами со стороны органов урогенитального тракта.

Материалом для бактериоскопического и бактериологического исследования служило отделяемое уретры. Исследование проводилось в нативных препаратах и при микроскопии препаратов, окрашенных метиленовым синим и по Грамму.

Исследование урогенитальной микрофлоры выполнялось в соответствии с методическими указаниями по применению унифицированных микробиологических (бактериологических) методов исследования в клинико-диагностических лабораториях утвержденными приказом Минздрава СССР № 535 от 22 апреля 1985 г. «Об унификации микробиологических (бактериологических) методов исследования, применяемых в клинико-диагностических лабораториях лечебно-профилактических учреждений». Идентификацию выделенных дрожжеподобных грибов проводили на среде Candiselect, для определения чувствительности к антимикотикам использовали фунги тест Bio-RAD (Франция). Для идентификации *U.urealyticum* и *M.hominis* был использован культуральный метод исследования, с использованием набора Mycoplasma IST 2 фирмы Bio-Merieux (Франция) с подсчетом колониеобразующих единиц и определением чувствительности к антимикробным препаратам. Полимеразная цепная реакция использовалась для выявления *S. trachomatis*, *M. genitalium*, *Cytomegalovirus*, *Herpes simplex I* и *II* типов и *Human Papillomavirus 16/18, 31/33, 35/45* типов.

Результаты и обсуждение

Диагноз вирусно-бактериальных уретритов был установлен у 73 (42,0%) пациентов. При первичном обращении основными жалобами пациентов были дискомфорт в мочепускающем канале (78,0%), выделения из уретры слизистого или слизисто-гнойного характера (74,0%), гиперемия и отечность губок уретры (67,0%), гиперемия кожи головки полового члена (46,5%), зуд в уретре (43,8%). Высыпания на половом члене в виде остроконечных кондилом наблюдались у 18 (24,6%) пациентов (табл. 1).

При проведении ПЦР-диагностики у 73 (42,0%) один тип ВПЧ был выявлен у 29 (39,7%) пациентов, сочетание двух типов ВПЧ было выявлено у 16 (22,0%) и трех типов ВПЧ – у 28 (38,3%) пациентов. Наиболее часто выявлялся 16 тип ВПЧ в 41,0 % случаев, 18 тип определялся в 32,0%, 31 тип – в 14,0%, 33 тип – в 12,0%, 35 тип – в 8,0%, 45 тип – в 5,0% случаев (рис. 1).

При исследовании отделяемого урогенитального тракта у 67 (91,7%) обследованных пациентов кроме вируса папилломы человека методом ПЦР были выявлены другие инфекции, передающиеся половым путем. Наиболее часто выявлялось сочетание ВПЧ и *S. trachomatis* –

Таблица 1. Жалобы больных с вирусно-бактериальными уретритами (n=73)

Жалобы больных	Число пациентов	
	абс.	%
Выделения из уретры	54	74,0
Дискомфорт в уретре	57	78,0
Дискомфорт в области промежности	9	12,3
Рези в уретре	21	28,7
Зуд в уретре	32	43,8
Жжение в уретре	30	41,0
Наличие остроконечных кондилом	18	24,6
Гиперемия кожи головки полового члена	34	46,5
Налет на головке полового члена	24	32,8
Гиперемия и отечность губок уретры	49	67,0

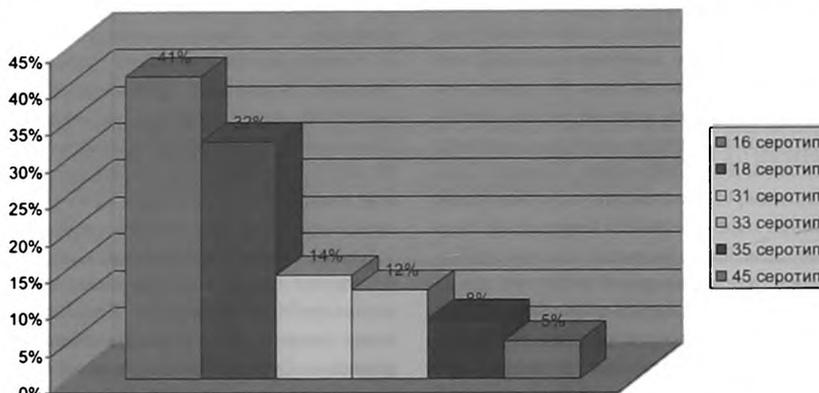


Рис. 1. Частота выявления различных типов вируса папилломы человека

Таблица 2. Сочетание папилломавирусной инфекции и других инфекций передаваемых половым путем (n=73)

Возбудители	абс.	%
ВПЧ + условно-патогенная микрофлора в количестве более 10 ⁴ КОЕ	52	71,2
ВПЧ + <i>C. trachomatis</i>	18	24,6
ВПЧ + <i>U. urealyticum</i>	15	20,5
ВПЧ + <i>M. genitalium</i>	14	19,1
ВПЧ + <i>C. trachomatis</i> + <i>U. urealyticum</i>	7	9,5
ВПЧ + <i>C. trachomatis</i> + <i>M. genitalium</i>	8	10,9
ВПЧ + <i>C. trachomatis</i> + ВПГ	5	6,8

18 (24,6%) пациентов, ВПЧ и *U. urealyticum* – 15 (20,5%) больных, ВПЧ и *M. genitalium* – 14 (19,1%) пациентов. Кроме того у ряда больных было выявлено сочетание ВПЧ с инфекциями, передающимися половым путем и условно-патогенной микрофлорой, результаты которых представлены в таб. 2.

Анализ данных бактериальной микрофлоры уретры мужчин с папилломавирусной инфекцией показал, что в большинстве случаев в отделяемом уретры высеивались представители семейства *Micrococcaceae* - *Staphylococcus epidermidis* (2,7%), *Staphylococcus aureus* (10,9%), *Staphylococcus haemolyticus* (9,6%) и семейства

Streptococcaceae - Enterococcus spp. (13,7%), Streptococcus agalactiae (8,2%), негемолитический Streptococcus (4,1%). При этом небольшую группу составили факультативные грамотрицательные палочки, бактерии семейства Enterobacteriaceae представленные E.coli (9,6%) и Klebsiella spp. (1,4%). Из группы прочих возбудителей высевались Gardnerella vaginalis (4,1%), Corynebacterium spp. (2,7%), Mycoplasma hominis (4,1%), Ureaplasma urealyticum (20,5%).

Выполняя исследование, мы обратили внимание на взаимосвязь между характером бактериальной микрофлоры уретры и клиническими проявлениями заболевания при папилломавирусной инфекции у мужчин с жалобами со стороны урогенитального тракта. Наблюдая за клинической картиной уретрита, мы установили, что жалобы (зуд, жжение, рези, чувство дискомфорта в уретре) чаще всего отмечались у тех пациентов с папилломавирусной инфекцией, у которых в бактериологическом посеве отделяемого уретры высевались условно-патогенные микроорганизмы в концентрации выше 10^4 КОЕ.

Выводы

Таким образом, подводя итог проведенного исследования, нами установлено, что папилломавирусная ин-

фекция при воспалительных процессах в урогенитальном тракте у мужчин репродуктивного возраста встречается в 42,0% случаев, при этом чаще всего протекает в латентной форме (75,4% случаев), а наличие жалоб со стороны мочеполовых органов и клинической симптоматики уретритов обусловлено сочетанием ВПЧ-инфекции с условно-патогенной микрофлорой. ■

Орехов Д.В., научный сотрудник научного клинического отдела инфекций, передаваемых половым путем ФГУ "УрНИИДВиИ" Минздравоохранения России, г. Екатеринбург; Скидан Н.И., к.м.н., старший научный сотрудник научного клинического отдела инфекций, передаваемых половым путем ФГУ "УрНИИДВиИ" Минздравоохранения России, г. Екатеринбург; Евстигнеева Н.П., д.м.н., руководитель клинко-диагностического отделения ФГУ «УрНИИДВиИ» Минздравоохранения России, г. Екатеринбург; Кузнецова Ю.Н., к.м.н., руководитель научного клинического отдела инфекций, передаваемых половым путем ФГУ «УрНИИДВиИ» Минздравоохранения России, г. Екатеринбург; Автор, ответственный за переписку - Орехов Дмитрий Витальевич, e-mail: orehovd@mail.ru.

Литература:

- Bernard H.U. The clinical importance of nomenclature, evolution and taxonomy of human papillomaviruses. J. Clin. Virol. 2005; 2: 1-6.
- Кубанова А.А. Анализ эпидемиологической ситуации по заболеваемости инфекциями, передаваемыми половым путем, болезнями кожи и подкожной клетчатки населения Российской Федерации, по данным официальной государственной статистики. Вестник дерматологии и венерологии. 2008. №5. С. 8-19.
- Баткаев Э.А., Рюмин Д.В., Дроздова И.С., Кучеров В.А. Дифференцированный подход к иммунотерапии в комплексном лечении папилломавирусной инфекции гениталий. Вестн. последипл. мед. образов. 2010; 2: 72-74.
- Адаскевич В.П. Заболевания, передаваемые половым путем. - Витебск, 1997.
- Тихонова Л.И. Забол., перед. пол. путем. 1999; 1: 15-17.
- Дубенский В.В. Урогенитальная папилломавирусная инфекция (обзор литературы). Российский журнал кожных и венерических болезней. 2000. №5. С. 50-55.
- Козлова В.И., Пухнер А.Ф. Вирусные, хламидийные и микоплазменные заболевания гениталий. Руководство для врачей. М.: Изд-во «Триада-Х», 2003. 439 с.
- Подистов Ю.И. Роль вируса папилломы в развитии предрака и рака шейки матки (обзор литературы). Клиническая лабораторная диагностика. 2003. №5. С. 44-50.
- Кунцевич Л.Д., Никулин Н.К., Шибаева Е.В. Частота выявления ВПЧ высокой, средней и низкой онкогенности в различных очагах поражения у мужчин и женщин. Российский журнал кожных и венерических болезней. 2005. №2. С. 49-51.
- Кубанов А.А. Комплексная иммунологическая и молекулярная диагностика папилломавирусной инфекции у больных и определение формирования злокачественной трансформации эпителиальных тканей. Автореф. дисс. ... д-ра мед. наук. М. 2005. 44 с.
- Киселев В.И., Дмитриев Г.А., Кубанова А.А. Взаимосвязь вирусных инфекций, передаваемых половым путем, и онкологических заболеваний урогенитального тракта. Вестн. дерматол. и венерол. 2000; 6: 20-22.
- Bekkers R., Meijer C., Massuger L. et al. Effects of HPV detection in population-based screening programmes for cervical cancer; a Dutch moment. Gynecol Oncol. 2006. Mar. 100 (3). P. 451-454.
- Ludicke F., Stalberg A., Vassilokos P. et al. High and intermediate risk human papillomavirus infection in sexually active adolescent females. J. Pediatr. Adolesc. Gynecol. 2001. Vol. 14. №4. P.171-174.
- Багирова М.Ш., Коршунова О.В., Кафарская Л.И., Минкина Г.А. Журн. Микробиол. - 1995. - №3. - С. 113-116.
- Ключарева С.В., Лялина Л.В., Данилов С.И., Катквичене Е.В. Современные методы диагностики и лечения папиллом человека в целях профилактики их озлокачествления. Рос. журн. кож. вен. бол. 2007; 4: 66-71.
- Евстигнеева Н.П., Кузнецова Ю.Н., Герасимова Н.М. Критерии диагностики урогенитальной персистирующей папилломавирусной инфекции. Инфекция, передаваемые половым путем. 2009. №3-4. С. 25-31.
- Европейское руководство по заболеваниям, передаваемым половым путем. М.; 2004.
- Handley G., Dinsmore W. / J. Eur. Acad. Dermatol. Venerol. - 1996. - Vol. 3 - P. 251-265.