

УДК 14.00.11

**ДИФФЕРЕНЦИРОВАННЫЙ ПОДХОД К ВЫБОРУ ТАКТИКИ ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ВИРУСНО-БАКТЕРИАЛЬНЫМИ УРЕТРИТАМИ, АССОЦИИРОВАННЫМИ С ВПЧ-ИНФЕКЦИЕЙ****Скидан Н.И., Орехов Д.В., Горбунов А.П., Евстигнеева Н.П., Кузнецова Ю.Н.***ФГБУ «Уральский научно-исследовательский институт дерматовенерологии и иммунопатологии» Минздрава России, Екатеринбург, e-mail: orehovd@mail.ru*

Проведен анализ частоты встречаемости папилломавирусной инфекцией урогенитального тракта у 360 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**DIFFERENTIAL APPROACH IN MANAGEMENT OF PATIENTS WITH VIRAL-BACTERIAL URETHRITIS ASSOCIATED WITH HPV INFECTION****Skidan N.I., Orekhov D.V., Gorbunov A.P., Evstigneeva N.P., Kuznetsova J.N.***Federal State Institution «Ural Scientific Research Institute of Dermatology and Venereology and immunopathology», Ministry of Health of Russia, Ekaterinburg, e-mail: orehovd@mail.ru*

The analysis of the incidence of HPV infection in the urogenital tract of 360 men of reproductive age. The data on the incidence of human papillomavirus infection and clinical features of its course in association with opportunistic pathogens.

**Keywords:** papillomaviral infection, a clinical picture, is conditional-pathogenic microflora

В последние годы большое внимание исследователей и практикующих специалистов привлекают вопросы своевременной диагностики и эффективного лечения папилломавирусной инфекции (ПВИ) человека, что связано с неуклонным ростом ее распространенности, высокой контактируемостью и доказанной онкогенностью [9, 10]. Вирус папилломы человека (ВПЧ) обуславливает многообразие поражений кожи и слизистых оболочек. Полагают, что папилломавирусная инфекция носит оппортунистический характер, и манифестация болезни происходит на фоне изменений в иммунной системе, которая становится несостоятельной в распознавании и элиминации трансформированных вирусом клеток [1, 2, 5, 9]. В то же время, несмотря на широкое распространение инфекции и большое количество посвященных ей исследований, до настоящего времени мало изучены факторы, лежащие в основе рецидивирования ПВИ [6, 7].

Вирус папилломы человека широко распространен в популяции. У мужчин, как и у женщин, доминирующим кофактором, способствующим развитию ВПЧ-инфекции, является сексуальная активность. В целом, рак гениталий, как и выявление ВПЧ, регистрируется чаще среди пациентов, рано начавших половую жизнь и имеющих большое количество половых партнеров [2, 3, 4]. Так, высок процент обнаружения этого вируса у сексуально активных подростков и молодых людей, не использующих ба-

рьерные методы контрацепции. Вторым важнейшим кофактором инфицирования, снижающим местный иммунитет является урогенитальная инфекция: хламидии, уреоплазмы, микоплазмы и условно-патогенная микрофлора [8]. Данные о частоте ПВИ урогенитального тракта в России недостаточно полны и основаны на статистике отдельных медицинских учреждений или врачей, занимающихся этой патологией [10]. Диагностика ПВИ представляет определенные трудности, особенно ее латентной формы, при которой, несмотря на наличие вируса папилломы человека (ВПЧ), морфологических изменений в ткани не наблюдается [9].

Отягчающим фактором является длительная персистенция ВПЧ, на фоне которой развивается интраэпителиальная неоплазия, в 15,0 – 20,0% случаев приводящая к carcinoma in situ и инвазивному раку [4, 6, 7]. Потенциальный риск озлокачествления эпителия при длительно существующей (персистирующей) папилломавирусной инфекции диктует необходимость обязательной санации при выявлении ВПЧ.

**Материалы и методы исследований**

На базе Уральского НИИ дерматовенерологии и иммунопатологии было проведено комплексное клинико-лабораторное обследование 360 мужчин в возрасте от 21 до 46 лет (средний возраст составил  $33,2 \pm 2,2$ ), обратившихся с различными жалобами со стороны органов мочепоолового тракта. Из всех обследованных пациентов 54,0 % имели половые контакты с одной половой партнершей, 32,0 % имели половые контакты с двумя половыми

партнершами и 14,0% мужчин – с тремя и более половыми партнершами. Клиническое обследование включало осмотр наружных половых органов, ректальное пальцевое исследование предстательной железы. 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 клинко-диагностических лабораториях утвержденными приказом Минздрава СССР № 535 от 22 апреля 1985 г. «Об унификации микробиологических (бактериологических) методов исследования, применяемых в клинко-диагностических лабораториях лечебно-профилактических учреждений». Идентификацию выделенных дрожжеподобных грибов проводили на среде Candiselect, для определения чувствительности к антимикотикам использовали фунгитест Bio-RAD (Франция). Для идентификации *U.urealyticum* и *M.hominis* был использован культуральный метод исследования, с использова-

нием набора Mucoplazma IST 2 фирмы Bio-Merieux (Франция) с подсчетом колониеобразующих единиц и определением чувствительности к антимикробным препаратам. Полимеразная цепная реакция использовалась для выявления *C. trachomatis*, *M. genitalium*, *Cytomegalovirus*, *Herpes simplex* I и II типов и *Human Papillomavirus* 16/18, 31/33, 35/45 типов.

### Результаты исследования и их обсуждение

При первичном обращении основными жалобами пациентов были дискомфорт в мочеиспускательном канале (61,0%), дискомфорт в области промежности (18,0%), выделения из уретры слизистого или слизисто-гнойного характера (30,0%), жжение в уретре (43,0%), гиперемия и отечность губок уретры (54,0%), гиперемия кожи головки полового члена (36,0%), налет на головке полового члена (22,0%). Высыпания на половом члене в виде остроконечных кондилом наблюдались у 50 (14,0%) пациентов (табл. 1).

Таблица 1

Жалобы больных с вирусно-бактериальными уретритами, ассоциированными с ВПЧ-инфекцией

Жалобы больных	Число пациентов	
	Абс.	%
Выделения из уретры	108	30,0
Дискомфорт в уретре	219	61,0
Жжение в уретре	155	43,0
Гиперемия и отечность губок уретры	194	54,0
Налет на головке полового члена	79	22,0
Гиперемия кожи головки полового члена	129	36,0
Наличие остроконечных кондилом	50	14,0
Дискомфорт в области промежности	65	18,0

Результаты обследования пациентов на ВПЧ высокого онкогенного риска показали высокий уровень инфицированности мужчин, обратившихся на прием. ВПЧ был выявлен у 86 (24,0%) пациентов. Сравнительный анализ частоты встречаемости различных генотипов ВПЧ показал, что наиболее часто выявлялся 16 тип ВПЧ (33,7%), 18 тип опре-

делялся у 8,1% больных, 31 тип – у 4,6%, 33 тип – у 3,5%, 35 тип – у 4,6%, 45 тип – у 2,3%. У целого ряда пациентов было выявлено микстинфицирование различными генотипами ВПЧ. Так у 18 (20,9%) больных было выявлено два генотипа ВПЧ, у 15 (17,4%) пациентов – три генотипа, а у 4 (4,6%) мужчин – четыре генотипа ВПЧ (табл. 2).

Таблица 2

Удельный вес частоты встречаемости различных серотипов ВПЧ у пациентов с вирусно-бактериальными уретритами, ассоциированными с ВПЧ-инфекцией

Серотипы ВПЧ	Число пациентов (n = 86 чел.)	
	Абс.	%
16	29	33,7
18	7	8,1
31	4	4,6
33	3	3,5
35	4	4,6
45	2	2,3
Два серотипа	18	20,9
Три серотипа	15	17,4
Четыре серотипа	4	4,6

Микстинфицирование различными генотипами ВПЧ обеспечивает менее благоприятный прогноз течения заболевания и терапии. Было установлено, что микстинфицирование несколькими генотипами ВПЧ достоверно коррелирует с характером течения ПВИ. При персистирующем течении ПВИ микстинфицирование регистрируется чаще. Сочетание различных генотипов ВПЧ высокого канцерогенного риска (16/18 тип) и потенциально канцерогенных способствует персистенции ПВИ. Генотипирование дает возможность дифференцирования персистирующей инфекции от новопробр-

тенной. Микстинфицирование генотипами ВПЧ снижает скорость элиминации вируса из организма и является неблагоприятным прогностическим признаком.

Анализ заболеваемости другими ИППП показал, что частота смешанных ИППП доминировала над моноинфекцией. При проведении диагностики методом ПЦР было выявлено сочетание ВПЧ с другими инфекциями передающимися половым путем. Так у 6 (7,1%) пациентов было обнаружено наличие *Ch. trachomatis*, у 25 (29,2%) – *U. urealyticum*, у 9 (10,0%) – *M. genitalium* (табл. 3).

Таблица 3

Частота сопутствующих урогенитальных инфекций у мужчин с ВПЧ-инфекцией

Возбудители	Число пациентов	
	Абс.	%
<i>Ch. trachomatis</i>	6	7,1
<i>U. urealyticum</i>	25	29,2
<i>M. genitalium</i>	9	10,0
Условно-патогенная микрофлора	56	65,1

Как известно, сопутствующие инфекции, передаваемые половым путем, удлиняют сроки лечения и увеличивают риск развития рецидивов. При смешанной инфекции не исключается возможность синергического действия на развитие и течение воспалительного процесса.

При бактериологическом исследовании отделяемого уретры больных с вирусно-бактериальными уретритами, ассоциированными с ВПЧ-инфекцией наиболее часто обнаруживался *Enterococcus faecalis* (22,0%), у 15,0% больных был выделен *Streptococcus agalactiae*, у 11,0% – *E.coli*, у 4,0% – *Staphylococcus aureus*, у 4,0% – *Haemophilus parainfluenzae*, у 3,0% – *Candida albicans*, у 3,0% – *Gardnerella vaginalis* (рис. 1).

Обследование на онкогенные типы ВПЧ показано пациентам с ИППП, нарушением микробиоценоза урогенитального тракта, остроконечными кондиломами, воспалительными заболеваниями урогенитального тракта. По эпидемиологическим показаниям обследованию на онкогенные типы ВПЧ подлежат половые партнеры женщин с ИППП, в том числе вирусной этиологии, пациенты с ранним возрастом начала половой жизни, лица промискуитетного поведения.

Латентная форма ПВИ диагностируется только с помощью молекулярно-биологических методов исследования – выявление ВПЧ высокого онкогенного риска методом ПЦР при отсутствии клинических проявлений. Далее осуществляется определение онкогенного генотипа ВПЧ в урогениталь-

ном тракте, сочетанного инфицирования ВПЧ различных генотипов.

Производится комплексное бактериологическое, бактериоскопическое, молекулярно-биологическое (ПЦР) исследование отделяемого уретры на *N.gonorrhoeae*, *T.vaginalis*, *C.trachomatis*, *U.urealyticum*, *M.hominis*, *M.genitalium*, *G.vaginalis*, дрожжеподобные грибы рода *Candida*, *Herpes simplex virus I,II* типов, *Cytomegalovirus*, определение микрофлоры урогенитального тракта с учетом количества, вида микроорганизмов и чувствительности микрофлоры к антибиотикам, выявление микстинфицирования ИППП. При верификации сопутствующих ИППП и условно-патогенной микрофлоры в диагностически значимых титрах лечение пациенту назначается в соответствии с чувствительностью к антибиотикам. Сопутствующие ВПЧ инфекции, передающиеся половым путем, удлиняют сроки лечения и увеличивают риск развития рецидивов.

На втором этапе – определение варианта течения папилломавирусной инфекции (транзиторный, персистирующий). Критериями персистирующего течения считаются случаи трехкратного и более выделения ВПЧ высокого онкогенного риска (16/18 генотипов) в соскобах из уретры методом ПЦР при взятии материала с интервалом в 3–6 месяцев. Критерии транзиторного течения ПВИ: инфицирование ВПЧ высокого онкогенного риска эпителиальных клеток уретры в течение 3–6 месяцев, когда вирус папилломы человека выявлялся однократно, с последующими отрицательными результатами исследований.

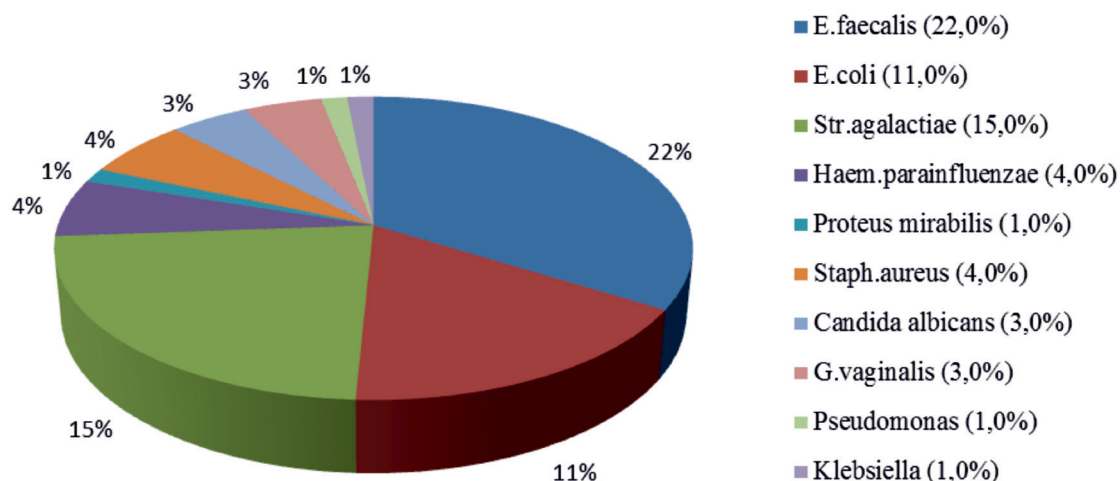


Рис. 1. Анализ структуры условно-патогенной микрофлоры при вирусно-бактериальных уретритах

При транзитном варианте течения папилломавирусной инфекции урогенитального тракта, при отсутствии манифестных проявлений, необходимо диспансерное наблюдение в кожно-венерологическом учреждении с периодическим обследованием на ВПЧ один раз в 3–4 месяца в течение 1,5 лет. При установлении персистирующе-

го варианта течения урогенитальной ПВИ рекомендовано назначение противовирусной и/или иммуотропной терапии, способствующее уменьшению степени риска развития неопластических процессов. При латентном течении ПВИ необходимо наблюдение и регулярное обследование в кожно-венерологических учреждениях (рис. 2).

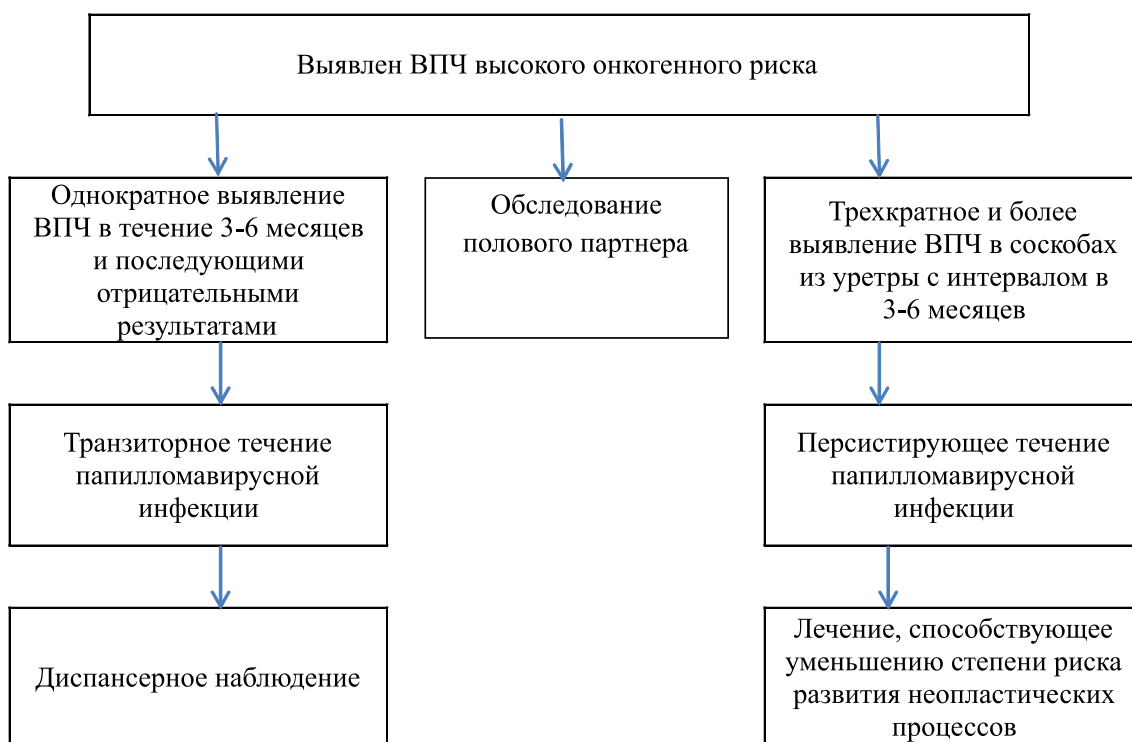


Рис. 2. Алгоритм тактики ведения пациентов с урогенитальной папилломавирусной инфекцией в зависимости от варианта течения

### Выводы

Таким образом, проведя анализ полученных данных, можно сделать вывод о высоком уровне инфицированности мужчин репродуктивного возраста ВПЧ высокого онкогенного риска (24,0%). Клиническими показаниями для обследования на онкогенные типы ВПЧ являются пациенты с инфекциями, передающимися половым путем, нарушением микробиоценоза урогенитального тракта, остроконечными кондиломами, воспалительными заболеваниями урогенитального тракта. При транзитном варианте течения ВПЧ, при отсутствии манифестных проявлений необходимо диспансерное наблюдение в кожно-венерологических учреждениях с периодическим обследованием на ВПЧ один раз в 3–4 месяца в течение 1,5 лет. При установлении персистирующего варианта течения урогенитальной папиллома-вирусной инфекции рекомендовано назначение противовирусной и/или иммуномодулирующей терапии.

### Список литературы

1. Евстигнеева Н.П. Папилломавирусная инфекция урогенитального тракта женщин: эпидемиология, факторы

персистенции, оптимизация ранней диагностики и профилактики онкогенеза: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – М., 2007. – 46 с.

2. Евстигнеева Н.П., Кузнецова Ю.Н., Герасимова Н.М. Критерии диагностики урогенитальной персистирующей папилломавирусной инфекции // Инфекции, передаваемые половым путем. – 2009. – № 3–4. – С. 25–31.

3. Козлова В.И., Пухнер А.Ф. Вирусные, хламидийные и микоплазменные заболевания гениталий. Рук-во для врачей. М.: Изд-во «Триада-Х», 2003. – 439 с.

4. Минкина Г.Н. Предрак шейки матки [Текст] / Г.Н. Минкина, И.Б. Манухин, Г.А. Франк – М.: Аэрографмедиа, 2001.

5. Молочков В.А., Киселев В.И., Рудых И.В. и др. Папилломавирусная инфекция, клиника, диагностика, лечение. М.: Изд-во РГМУ, 2004. – 43 с.

6. Akgül B., Cooke J.C., Storey A. HPV-associated skin disease // J. Pathol. – 2006. – Vol. 208. no. 2. – P. 165–175.

7. Bosch F.X., Lorinez A., Munos N., Meijer C.J.L.M., Shacn K.V. The causal relation between papillomavirus and cervical cancer // Journal of clinical partology. – 2002. – Vol. 55, 4, – P. 244–265.

8. Giuliano A.R., Tortolero-Luna G. Epidemiology of Human Papillomavirus infection in men, cancers other than cervical and benign conditions // Vaccine. – 2008. – V. 26. – P. 17–27.

9. Uschieri K. Human papillomavirus type specific DNA and RNA persistence implications for cervical disease progression and monitoring [Text] / K. Uschieri, M. Whitley, H. Cubie // J Med Virol. -2004 May.-73 (1) H. P. 65–70.

10. Wu R., Sun S., Steinberg B.M. Requirement of STAT3 activation for differentiation of mucosal stratified squamous epithelium // Mol. Med. 2003. Vol. 9 (3–4). P. 77–84.