

КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ВПЧ-ИНФЕКЦИИ В СОЧЕТАНИИ С УРОГЕНИТАЛЬНЫМ ТРИХОМОНИАЗОМ

© *Зикеева А.А., Бибичева Т.В., Силина Л.В.*

Кафедра дерматовенерологии
Курского государственного медицинского университета, Курск
E-mail: kaf.dermatolog@kurskmed.com

У мужчин с АБ определен ряд факторов, повышающих угрозу инфицирования ВПЧ и ИППП: раннее начало половой жизни, большое число половых партнеров, внебрачные половые контакты, высокая частота сочетанных урогенитальных инфекций и ИППП в анамнезе. Только ПВИ гениталий диагностирована в 38,13% случаев, в 61,87% наблюдений сочетание с другими ИППП, наиболее часто с УТ (30,63%). Установлено, что сочетание АБ с УТ приводит к утяжелению клинической симптоматики, увеличению числа рецидивов инфекций. У пациентов этой группы более часто выявляется ДНК ВПЧ 11 типа, инфекционный индекс ВПЧ три и более генотипов, достоверно более часто диагностируется урогенитальный кандидоз. Изменения иммунного статуса у пациентов в обеих группах однонаправленные, но более выражены у мужчин с АБ в сочетании с УТ и характеризуются угнетением фагоцитарной активности макрофагов и гранулоцитов; гиперплазией Т-клеточного звена (с увеличением как относительного, так и абсолютного числа CD3+клеток), обусловленной не только увеличением относительного и абсолютного чисел CD4+ Т-клеток за счет уменьшения относительной доли и абсолютно числа NK-клеток, но и увеличением абсолютного числа CD8+ Т-клеток; увеличением в сыворотке крови количества С3 и С4 компонентов комплемента, уровней IgM, С-реактивного белка и ЦИК.

Ключевые слова: мужчины, аногенитальные бородавки, урогенитальный трихомониаз.

CLINICAL AND LABORATORY CHARACTERISTICS OF HPV-INFECTION IN COMBINATION WITH UROGENITAL TRICHOMONIASIS

Zikeeva A.A., Bibicheva T.V., Silina L.V.

Dermatovenereology Department of the Kursk State Medical University, Kursk

In males with anogenital warts some risk factors are distinguished: early beginning of sexual life, plenty of sexual partners, high rate of the combined urogenital infections, STD in anamnesis. HPV infection has been detected in 38.13% cases, in other patients (61.87%) mixed infection with other STD, mostly with urogenital trichomoniasis (30.63%). It has been revealed that HPV in combination with urogenital trichomoniasis increases the severity of the clinical symptoms and the amount of exacerbations of these infections. Also in males with HPV in combination with urogenital trichomoniasis a high rate of 11 type DNA HPV is found, high HPV infection index (three and more genotypes), and urogenital candidiasis is diagnosed more often. The immune status changes in both groups are characterized by: the decreased phagocyte activity of the macrophages and granulocytes; hyperplasia of the T-cell component (with the increase in both relative and absolute amount of the CD3-cell) due to not only relative and absolute CD4-T cells growth, connected with the NK-cells decrease, but also the increase in the absolute amount of the CD8-T cells; increase in the C3 and C4 complement components; levels of Ig M, C-reactive protein and CIC. These changes are more typical in patients with anogenital warts in combination with urogenital trichomoniasis.

Keywords: males, anogenital warts, urogenital trichomoniasis.

Папилломавирусную инфекцию человека (ВПЧ) относят к наиболее распространенной из инфекций, передающихся половым путем, что позволяет рассматривать весь комплекс научно-медицинских вопросов с ней связанных, как одну из важнейших медико-социальных проблем современного здравоохранения. При этом данная инфекция поражает не только лиц из группы риска, но и практически большинство людей, живущих половой жизнью. Из идентифицированных более 100 типов ВПЧ более 40 могут вызывать поражение аногенитального тракта и появление различного рода эпителиальных новообразований, в том числе злокачественных [6, 8, 9, 10].

В настоящее время как моноинфекция ВПЧ диагностируется достаточно редко. Присутствие

нескольких инфекционных агентов изменяет обычную симптоматику процесса, как правило, утяжеляя ее и приводя к увеличению интенсивности воспаления, развитию осложнений и в большом числе случаев к хронизации процесса, и, как следствие, развитию вторичных иммунодефицитных состояний, неудач в терапии, рецидивов урогенитальных инфекций. Особенности клинического течения ВПЧ-инфекции в большей степени изучены у женщин, нежели у мужчин.

Поэтому целью настоящего исследования явилось изучение клинико-лабораторных особенностей у пациентов мужского пола с аногенитальными бородавками (АБ) и с АБ в сочетании с урогенитальным трихомониазом (УТ).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Подбор пациентов в группу исследования осуществлялся на основании следующих критериев: подписанная форма информированного согласия пациента на участие в обследовании и терапии; мужчины в возрасте от 18 до 60 лет; клинически (манифестная форма) и лабораторно (ПЦР) подтвержденный диагноз ПВИ (впервые установленный или рецидив); бактериологическое отсутствие (для пациентов первой группы) и подтверждение УТ (для пациентов второй группы) в отделяемом уретры.

Пациенты исключались из исследования при: невозможности посещать врача в установленные планом исследования дни; серопозитивности на сифилис, ВИЧ, вирусный гепатит С; обнаружении антигенов вирусного гепатита В.

Причинами досрочного окончания терапии и наблюдения были следующие состояния: нежелательные эффекты терапии, нежелание пациента продолжать терапию, нарушения интервалов приема препаратов, превышения или занижения дозы препаратов, прием других, неоговоренных в исследовании, системных иммуномодулирующих препаратов и других методов деструкции папилломатозных элементов.

Всем пациентам, вошедшим в исследование, было проведено комплексное клинико-лабораторное обследование: физикальный осмотр, детекция возбудителей ИППП, включавшее проведение бактериоскопического, бактериологического, серологического и ДНК исследований, типирование папилломавирусной инфекции (ПВИ), исследование иммунного статуса до и после терапии.

Определение количества клеток, популяций и субпопуляций лимфоцитов осуществлялось методом проточной цитометрии с использованием моноклональных антител (многоцветный анализ) и проточных цитометров EPICS XL (четырёхцветный) фирмы Beckman Coulter; FACS Calibur (четырёхцветный) и CantoII (шестицветный) производства фирмы Becton Dickinson безотмывочным двухплатформенным методом. Функциональная активность нейтрофилов периферической крови определялась методом НСТ-теста. Определение сывороточных иммуноглобулинов IgA, IgG, IgM проводилось по методу Манчини. Компоненты комплемента (C3, C4) и общие циркулирующие иммунные комплексы (ЦИК) – турбидиметрическим методом.

Контрольной группой при сравнении показателей иммунного статуса пациентов, вошедших в исследование, служили показатели системного

иммунитета группы здоровых доноров (30 мужчин).

Все полученные данные были подвергнуты статистической обработке с использованием следующих критериев: анализ качественных признаков (сравнения долей в двух группах) – критерий χ^2 с поправкой Йейтса; сравнения двух групп (по критериям рандомизации – возрасту, площади поражения, давности заболевания, среднему числу рецидивов АБ) – критерий Стьюдента (t); при числе сравниваемых выборок более двух – критерий χ^2 [2].

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Нами были проведены обследование и терапия 160 мужчин с манифестными проявлениями ПВИ в виде аногенитальных бородавок. Из них только у 61 (38,13%) выявлена ПВИ как моноинфекция, у остальных 99 (61,87%) пациентов ПВИ была ассоциирована с другими ИППП.

В настоящее исследование, согласно указанным критериям включения/исключения, вошли 110 мужчин. В первую группу, 61 человек, были отобраны пациенты с АБ, во вторую, 49 человек, – с АБ в сочетании с УТ.

Возраст пациентов, вошедших в исследование, варьировал от 20 до 56 лет (средний возраст составил $30,85 \pm 7,62$ год). Практически половина пациентов приходилась на возрастную группу 20–29 лет – 51 человек (46,36%). Количество пациентов в возрасте от 30–39 лет составило 44 человека (40%), остальные 16 человек (13,64%) были старше 40 лет.

Изучение семейного положения пациентов показало, что более половины из них, 57 человек (51,8%), на момент опроса состояли в браке, были холосты 22 человека (20%), разведены 19 человек (17,3%), состояли в гражданском браке 12 человек (10,9%).

При анализе данных опроса было установлено, что 28,2% мужчин (31 респондент) начали половую жизнь до 16 лет. Ограничивались отношениями с одним половым партнером (в течение жизни) 14 опрошенных (12,7%), с двумя – 46 человек (41,8%), тремя и более – 50 человек (45,5%). К внебрачным половым связям относились положительно и нейтрально 59 опрошенных (53,6%), отрицательно – 17 опрошенных (15,5%).

Никогда не использовали средств индивидуальной профилактики ИППП 13 респондентов (11,8%). Анализ данных анкетирования также показал, что 57 пациентов (51,8%) обращались ранее к врачу по поводу урогенитальных инфекций и связанных с ними воспалительных процессов мочеполовой системы.

Таким образом, полученные нами данные при опросе респондентов позволяют отнести их к факторам, повышающим вероятность заражения ВПЧ и ИППП, что согласуется и с мнением других исследователей [3].

На момент включения в исследование 67 мужчин (60,91%) предъявляли жалобы на наличие «образований» в области половых органов, не сопровождавшиеся какими-либо субъективными ощущениями, 29 мужчин (26,36%) указали на болезненность, зуд в области высыпаний и дискомфорт при половых контактах. На зуд, жжение, дискомфорт в уретре, незначительные выделения слизистого, слизисто-гнойного или «водянистого» характера, в том числе с неприятным запахом, предъявили жалобы 32 пациента (65,31%) группы ВПЧ в сочетании с УТ.

При объективном осмотре у двух пациентов были выявлены нарушения анатомического строения половых органов: атрофия правого яичка, у второго – грыжа придатка правого яичка. Гиперемия и отечность наружного отверстия уретры различной степени выраженности имели место у 83 мужчин (75,45%). Скучные слизисто-гнойные выделения – у 64 мужчин (58,18%).

Полученные нами данные еще раз подтверждают мнение о том, что урогенитальный трихомониаз у мужчин является маломанифестным заболеванием и часто протекает со скудной клинической симптоматикой или без нее [4, 5].

У всех пациентов, вошедших в исследование, АБ имели классическую клиническую картину манифестной формы ВПЧ и были представлены единичными или множественными очагами экзофитных разрастаний в виде «цветной капусты» или «петушиного гребня», имели дольчатую структуру и располагались на ножке.

АБ у 13 пациентов (11,82%) локализовались на коже головки полового члена, на внутреннем листке крайней плоти у 57 человек (51,82%), в области венечной борозды – у 49 человек (44,55%), на уздечке – у 35 человек (31,82%), на теле полового члена у 17 человек (15,45%), на коже мошонки и в области лобка в равном числе случаев – у 12 человек (10,91%). У 34 пациентов (30,91%) процесс распространялся на кожу промежности и перианальной области с локализацией ниже зубчатой линии прямой кишки.

Длительность заболевания АБ в общей группе варьировала от трех месяцев до двух лет. Давность заболевания составила $6,8 \pm 1,2$ месяца у пациентов первой группы и $9,2 \pm 2,3$ месяца у пациентов второй группы.

В течение этого времени у 76 больных (69,1%) наблюдалось рецидивирование АБ от двух до пяти раз, несмотря на их удаление различными методами. Случаи рецидивов достовер-

но чаще встречались у пациентов второй группы – у 41 человека (83,67%) по сравнению с пациентами первой группы – у 35 человек (57,38%).

Количество АБ в 2-й группе было достоверно больше, чем в 1-й – $11,04 \pm 3,34$ элементов против $4,35 \pm 1,06$. Площадь поражения во 2-й группе также была больше по сравнению с 1-й – $7,38 \pm 2,68$ см² против $4,61 \pm 1,65$ см².

Результаты исследования показали, что у всех пациентов выявлялись ВПЧ 6 и/или 11 типов, что согласуется с данными ряда авторов, относительно наиболее частой встречаемости этих типов среди мужчин с АБ.

При проведении молекулярного генотипирования нуклеотидной последовательности ДНК ВПЧ 6 типа был определен у 81 человека (73,64%), 11 же тип ВПЧ – у 55 человек (50%).

Только ВПЧ 6 типа определялся у 38 пациентов 1-й группы (62,3%) и у 17 пациентов 2-й группы (34,69%). ВПЧ 11 типа был обнаружен у семи пациентов 1-ой группы (11,48%) и у 12 пациентов 2-ой группы (24,49%). Сочетание 6 и 11 типов ВПЧ выявлено у 15 пациентов 1-ой группы (24,59%) и у 21 пациента 2-ой группы (42,86%). Распределение частоты встречаемости генотипов ВПЧ и инфекционный индекс ВПЧ в исследуемых группах приведено в таблице.

Следует обратить внимание, что у каждого из 110 мужчин, вошедших в исследование, наряду с ВПЧ 6 и/или 11 типов, были определены и другие типы ВПЧ. Так, 16 тип ВПЧ был обнаружен у 21 пациента (19,1%), 18 тип у четырех пациентов (3,9%), 31 и 33 типы в 11 определениях (10%), 35 тип у 10 человек (9,1%), 39 тип у четырех человек (3,9%), 45 и 59 у одного человека (в 0,91%), 52 тип у 48 пациентов (43,64%), 56 тип у 22 человек (20%). Данные по распределению типов ВПЧ по группам с ВПЧ и с ВПЧ в сочетании с УТ были сравнимы, за исключением ВПЧ 52 типа: в группе пациентов с ВПЧ в сочетании с УТ указанный генотип встречался достоверно чаще (в 59,18% определений).

Два генотипа ВПЧ были обнаружены у 68 из 110 пациентов (61,82%), причем у пациентов группы только с ВПЧ указанное количество генотипов было в достоверно большем числе случаев (у 46 человек – 75,41%), чем в группе пациентов с ВПЧ в сочетании с УТ (у 22 человек – 44,9%). Три генотипа ВПЧ были определены у 37 пациентов (33,64%), четыре генотипа – у шести пациентов группы ВПЧ в сочетании с УТ (в 12,24% случаев в группе и в 5,45%, в отношении всех 110 пациентов). Следует обратить внимание, что микстифицирование ВПЧ с диапазоном инфекционного индекса более три и более наблюдалось в достоверно большем числе определений у пациентов группы с ВПЧ в сочетании с УТ (в 55,1% образ-

Частота встречаемости генотипов и инфекционный индекс ВПЧ в исследуемых группах

Генотип ВПЧ	Пациенты, вошедшие в исследование (n=110)	
	Только ВПЧ (n=61)	ВПЧ в сочетании с УТ (n=49)
6	43 (70,49%)	38 (77,55%)
11(*)	22 (36,07%)	33 (67,35%)
16	9 (14,75%)	12 (24,49%)
18	4 (6,56%)	0
31	7 (11,48%)	4 (8,16%)
33	7 (11,48%)	4 (8,16%)
35	7 (11,48%)	3 (6,12%)
39	2 (3,28%)	2 (4,08%)
45	0	1 (2,04%)
52(*)	19 (31,15%)	29 (59,18%)
56	10 (16,39%)	12 (24,49%)
59	1 (1,64%)	0
Инфекционный индекс ВПЧ		
Два генотипа (*)	46 (75,41%)	22 (44,9%)
Три генотипа	15 (24,59%)	21 (42,86%)
Четыре генотипа	0	6 (12,24%)

Примечание: * – $p < 0,05$.

цов), чем у пациентов только с ВПЧ (24,59%), $p < 0,05$.

Нами также был проведен анализ сопутствующих ВПЧ инфекций, передаваемых половым путем. Так, в группе пациентов с ВПЧ (n=61) только ПВИ инфекция была диагностирована у 43 человек (70,49%), а в группе с ВПЧ в сочетании с УТ (n=49) только указанные инфекции были диагностированы у 22 человек (44,9%).

По спектру инфекционных агентов группы были сравнимы по всем возбудителям урогенитальных инфекций за исключением *Candida* и *Chlamydia trachomatis*. В группе пациентов с ВПЧ в сочетании с УТ урогенитальный кандидоз диагностировался достоверно чаще (в 46,94% определений), чем у пациентов первой группы. А в общей группе *Candida* была обнаружена у 29 человек (26,36%), достоверно чаще других ИППП.

Chlamydia trachomatis, наоборот, была диагностирована в достоверно большем числе случаев в первой группе (у 16 человек – 26,23%), чем во второй (у трех человек – 6,12%). Из 110 пациентов, вошедших в настоящее исследование, *Herpes virus simplex* определялся у четырех человек (3,63%), ЦМВ – у одного пациента (0,91%), *M. hominis* – у девяти человек (8,18%), *M. genitalium* у трех человек (2,73%), *Ur. urealyticum* – у 12 человек (10,91%), *Ur. Parvum* – у 14 человек (12,73%). Следует отметить, что полученные

нами данные о частом сочетании ПВИ с другими ИППП подтверждаются и другими авторами [1, 7].

При обследовании постоянных половых контактов пациентов ПВИ у половых партнерш была обнаружена у 65 человек (в 59,1% случаев). Причем в манифестной форме в 53,85% случаев, в субклинической и в латентной формах – в остальных 46,15% случаев.

При сравнении значений показателей иммунного статуса пациентов с АБ и АБ в сочетании с УТ с группой контроля в обеих группах были выявлены однонаправленные изменения в иммунной системе, свидетельствующие об активной реакции иммунной системы и соответствующие наличию длительного хронического инфекционного процесса: угнетение фагоцитарной активности макрофагов и гранулоцитов; гиперплазия Т-клеточного звена (с увеличением как относительного, так и абсолютного числа CD3+клеток), обусловленной не только увеличением относительного и абсолютного чисел CD4+ Т-клеток за счет уменьшения относительной доли и абсолютно числа НК-клеток, но и увеличением абсолютного числа CD8+ Т-клеток; увеличением в сыворотке крови количества С3 и С4 компонентов комплемента, уровней IgM, С-реактивного белка и ЦИК.

Следует также отметить, что указанные изменения иммунного статуса в большем числе случаев и в более выраженной форме имели место у пациентов с АБ в сочетании с УТ, чем только лишь с АБ, что коррелировало и с большей интенсивностью субъективной и объективной клинической симптоматики при сочетании данных инфекций.

Таким образом, результаты проведенного нами исследования особенностей клинического течения и лабораторных показателей при ВПЧ инфекции и ВПЧ в сочетании с УТ у пациентов мужского пола, свидетельствуют:

- о высоком уровне ассоциации АБ с урогенитальными инфекциями (в 61,87% случаев), при этом наиболее высокая частота сочетаний наблюдалась между ВПЧ и *Trichomonas vaginalis* (в 30,63%);

- в группе исследования определен ряд факторов, которые повышают угрозу инфицирования ВПЧ: молодой возраст (46,36%), раннее начало половой жизни (28,2% респондентов), высокая сексуальная активность (три и более половых партнеров с момента начала половой жизни) – 45,5% респондентов, внебрачные половые контакты – 53,6% респондентов, ИППП в анамнезе – 51,8% респондентов;

- ассоциации АБ с другими ИППП приводят к увеличению числа рецидивов урогенитальных инфекций, хронизации процесса, утяжелению клинической картины ПВИ. Так, у пациентов с ВПЧ в сочетании с УТ была большая давность заболевания ($9,2 \pm 2,3$ месяца), рецидивы ВПЧ встречались достоверно чаще (83,67%); количество АБ было достоверно больше – $11,04 \pm 3,34$ элементов против $4,35 \pm 1,06$; площадь поражения во 2-й группе также была больше – $7,38 \pm 2,68$ см² против $4,61 \pm 1,65$ см²; микстинфицирование ВПЧ с диапазоном инфекционного индекса три и более наблюдалось в достоверно большем числе определений (в 55,1% образцов); достоверно чаще (в

46,94% определений) диагностировался кандидоз; были диагностированы более выраженные, чем в контрольной группе и у пациентов только с ВПЧ, изменения в иммунном статусе.

ЛИТЕРАТУРА

1. Буданов П.В., Вороной С.В., Асланов А.Г. Принципы лечения папилломавирусной инфекции // *Вопр. гинекологии, акушерства и перинатологии*. – 2004. – Т. 3, № 4. – С. 70–75.
2. Гланц С. Медико-биологическая статистика. Пер. с англ. – М.: Практика, 1998. – 459 с.
3. Голованова В.А., Новин В.И., Гуркин Ю.А. Частота и факторы риска папилломавирусной инфекции и дисплазии эпителия шейки матки у сексуально активных девушек-подростков // *Вопросы онкологии*. – 1999. – № 6. – С. 623–626.
4. Дмитриев Г.А., Сюч Н.И. Мочеполовой трихомониаз (клинико-лабораторное обследование и ведение пациентов). – М.: Медицинская книга, 2005. – 128 с.
5. Кисина В.И., Ковалык В.П., Колиева Г.Л. Критерии выбора рекомендованных и альтернативных методов лечения урогенитальных инфекций // *Трудный пациент*. – 2005. – № 2. – С. 3–6.
6. Левин Д.В. Лечение ВПЧ: настоящее и будущее (обзор зарубежной литературы) // *ИППП*, – 2004. – № 4. – С. 25–29.
7. Линаск Л.И., Григорьева Е.Е. Опыт применения Изопринозина при заболеваниях шейки матки на фоне папилломавирусной инфекции у подростков и молодых женщин // *РМЖ*. – 2008. – Т. 16, №19. – С. 1221–1225.
8. Роговская С.И. Папилломавирусная инфекция у женщин и патология шейки матки. Руководство для практикующего врача. – М., 2005. – ГЭОТАР-Медиа. – 193 с.
9. Centers for Disease Control and Prevention STD Guidelines, 2006. MMWP. – 2006. – Vol. 55. – P. 97
10. Dunne E.F., Unger E.R., Sternberg M. et al. Prevalence of HPV infection among females in the United States // *JAMA*. – 2007. – Vol. 297. – P. 813–819.