

Б.Ю. Гумилевский¹, Т.С. Киселева³,
Ф.В. Иванов¹, Е.И. Кахиани²

Распространенность папилломавирусной инфекции и ее сочетание с другими урогенитальными патогенами у женщин Волгоградской области

¹Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург

²Северо-западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург

³Михайловская центральная районная больница, Михайловка, Волгоградская область

Резюме. Изучена ассоциация папилломавирусной инфекции с другими инфекциями бактериальной и вирусной этиологии, передаваемыми половым путем. Всем пациенткам проводилось обследование с применением молекулярно-биологических и цитологических методик. Используя методику полимеразной цепной реакции, исследовали отделяемое влагалища и цервикального канала на наличие *Chlamydia trachomatis*, *Ureaplasma species*, *Mycoplasma genitalium*, *Mycoplasma hominis*, *Herpes simplex virus I, II* типов, *Cytomegalovirus*, *Gardnerella vaginalis*, *Candida albicans*. Вирус папилломы человека 16-го и 18-го типов выявлялся в шейке матки у 13,8% женщин. Клиренс вируса папилломы человека за три года наблюдения отмечался у 41,8% женщин из впервые положительных по нему, персистенция инфекции выявлена у 58,2%. У 5,2% женщин, инфицированных вирусом папилломы человека, мазки из шейки матки соответствовали норме, цитограмма воспаления определена у 94,3% женщин. Плоскоклеточные интраэпителиальные поражения выявлены у 15,5%, внутриэпителиальная неоплазия железистого эпителия II обнаружена в одном случае. Выявлена характерно высокая частота ассоциации вируса папилломы человека с урогенитальными инфекциями, чаще всего в виде микст-инфекции. Наиболее часто при инфицировании вирусом папилломы человека обнаруживались также следующие инфекции: *Ureaplasma species* в 64,6% случаев; *Gardnerella vaginalis* в 53,7%; *Cytomegalovirus* в 24,6%; *Mycoplasma hominis* в 23,9%; *Candida albicans* в 22,5%; *Chlamydia trachomatis* в 9,9%; *Mycoplasma genitalium* в 5,9% случаев. При этом хронизация вируса папилломы человека или клиренс от вируса за период наблюдения не были связаны с наличием определенной генитальной инфекции или группой инфекционных возбудителей. Хроническая микробная генитальная инфекция нарушает местный иммунитет, что может способствовать ускорению проявления неопластического потенциала вируса папилломы человека.

Ключевые слова: вирус папилломы человека, неоплазия, персистенция вируса, инфекции, передаваемые половым путем, цитология, бактериальный вагиноз, цитомегаловирусная инфекция, полимеразная цепная реакция, урогенитальные инфекции у женщин, *Candida albicans*, *Chlamydia trachomatis*, *Ureaplasma species*, *Mycoplasma genitalium*.

Введение. Состояние репродуктивного тракта женщины зависит от сложных механизмов регуляции и кооперации эпителия слизистой оболочки половых путей, местной микрофлоры, клеток иммунной системы и продуцируемых ими биологически активных веществ, а также гормональной регуляции [13]. В настоящее время в связи с увеличением частоты воспалительных заболеваний женских половых органов особую значимость приобрели выявление и лечение инфекционных процессов влагалища и шейки матки [4, 11, 14]. Согласно данным современной литературы, иницирующая роль в развитии цервикальной интраэпителиальной неоплазии принадлежит вирусу папилломы человека (ВПЧ), который, длительно персистируя в многослойном эпителии, создает предпосылки для неогенеза [1, 5, 17, 18]. Цервикальные неоплазии возникают на фоне предшествующих патологических процессов, основными из которых является хронический воспалительный процесс шейки матки и дисбиоз влагалища [10].

Известно, что развитие цервикальной неоплазии сопровождается существенными качественными и количественными изменениями вагинальной микрофлоры [8]. Наличие бактериального вагиноза является одним из факторов риска развития ВПЧ-инфекции и задержки его элиминации [2, 12, 15], а сочетание ВПЧ с различными возбудителями инфекций, передающихся половым путем (ИППП) (хламидии, трихомонады, гонококки, вирус простого герпеса), способствует развитию цервикального рака [3, 6–8, 18]. Наиболее часто на фоне генитальной инфекции развиваются воспалительные заболевания шейки матки, приобретающие хроническое рецидивирующее течение [8, 16].

Несмотря на значительные успехи медицины в области понимания генеза заболеваний шейки матки, своевременное выявление, лечение и профилактика папилломавирусной инфекции (ПВИ) продолжают оставаться чрезвычайно трудной задачей [9], особенно на фоне урогенитальных инфекций, которые могут являться как триггерным фактором, так и условием хронизации ПВИ.

Цель исследования. Определить наиболее часто встречающиеся генитальные инфекции у пациенток, инфицированных ПВИ, и изучить их роль в персистенции ВПЧ в шейке матки.

Задачи исследования.

1. Изучить частоту инфицированности высокоонкогенными типами (16-м и 18-м) ВПЧ женщин, обратившихся в Михайловскую центральную районную больницу (МЦРБ).
2. Оценить распространенность инфекций, передаваемых половым путем, у женщин, обратившихся в МЦРБ.
3. Сравнить результаты клинико-лабораторного обследования женщин с различными вариантами течения ПВИ.
4. Исследовать взаимосвязь между наличием генитальных инфекций, спектром возбудителей и течением ПВИ.

Материалы и методы исследования. Для изучения распространенности ПВИ и других инфекций, передаваемых половым путем, было обследовано 5479 женщин, обратившихся в Михайловскую центральную районную больницу в период с 2008 по 2014 г. Всем пациенткам проводилось обследование с применением молекулярно-биологических и цитологических методик. Используя методику полимеразной цепной реакции (ПЦР), исследовали отделяемое влагалища и цервикального канала на наличие *Chlamydia trachomatis*, *Ureaplasma species*, *Mycoplasma genitalium*, *Mycoplasma hominis*, *Herpes simplex virus* I, II типов, *Cytomegalovirus*, *Gardnerella vaginalis*, *Candida albicans* с помощью реагентов «АмплиСенс» производства компании «ИнтерЛабСервис» (Москва).

Для выявления ВПЧ проводили исследование соскоба со слизистой шейки матки. Определение дезоксирибонуклеиновой кислоты ВПЧ 16-го и 18-го типов проводилось с использованием ПЦР с гибридационно-флуоресцентной детекцией по «конечной точке» (наборы реагентов «АмплиСенс ВПЧ 16/18-FL» производства компании «ИнтерЛабСервис» (Москва). Для оценки хронизации инфекции обследованные с впервые выявленным ВПЧ наблюдались на протяжении 3–5 лет с ежегодным исследованием на наличие ВПЧ. По истечении периода наблюдения всех обследованных женщин разделили на две группы: женщины, у которых ВПЧ персистировал и обнаруживался до конца наблюдения (группа ВПЧ+/+); женщины, у которых за период наблюдения произошла элиминация вируса (группа ВПЧ+/-).

Оценка цитологических мазков, полученных с поверхности шейки матки (зоны трансформации и цервикального канала), осуществлялась согласно классификации Бетесда (окрашивание препаратов по методу Паппенгейма) [9].

Результаты и их обсуждение. Вирус папилломы человека 16-го и 18-го типов выявлялся в шейке матки

у 13,8% женщин. При анализе течения ВПЧ-инфекции за период 2008–2014 гг. нами отмечена как спонтанная элиминация, так и прогрессирование инфекции. Клиренс вируса за три года наблюдения произошел у 41,8% женщин из впервые положительных по ВПЧ, персистенция инфекции отмечалась у 58,2%.

Причина обращения женщин, инфицированных ВПЧ, к врачу была обусловлена различными жалобами, в том числе наличие белей – 45,6%, тянущие боли внизу живота – 34,3%, нарушения менструального цикла – 16,7%, зуд и жжение вульвы, дискомфорт – 3,6%, обследование по поводу бесплодия – 3,6%, наличие разрастаний на половых органах – 1,5%, дизурические расстройства – 0,7% случаев. Клинические проявления ПВИ наблюдались у 6,5% женщин. Среди клинических форм экзофитные кондиломы промежности выявлены у 1,7% женщин, экзофитные кондиломы шейки матки обнаружены у 4,8% женщин. Субклинические (плоские) папилломавирусные поражения шейки матки и влагалища, включая кондиломатозный вагинит, выявлены у 1,7% женщин, цервикальные интраэпителиальные неоплазии различной степени – у 13,5%.

В результате исследования ассоциации ВПЧ с другими видами ИППП установлено, что у 73,9% женщин имела место сопутствующая генитальная инфекция, при этом моноинфекция наблюдалась у 42,4% пациенток, инфекция с наличием двух и более инфекционных агентов – у 57,6% пациенток (табл. 1).

Таблица 1

Встречаемость сопутствующих генитальных инфекций у женщин, инфицированных ВПЧ, %

Инфекционный статус	Группа		
	ВПЧ+	ВПЧ+/-	ВПЧ+/-
ИППП отсутствуют	26,1	26,5	25,5
ИППП выявлены	73,9	73,5	74,5
Моноинфекция	42,4	41	44,3
Наличие двух и более инфекционных агентов	57,6	59	55,7

Чаще всего инфицированность ВПЧ сочеталась со следующими инфекциями: *Ureaplasma species* в 64,6% случаев; *Gardnerella vaginalis* в 53,7%; *Cytomegalovirus* в 24,6%; *Mycoplasma hominis* в 23,9%; *Candida albicans* в 22,5%; *Chlamydia trachomatis* в 9,9%; *Mycoplasma genitalium* в 5,9% случаев. При этом хронизация ВПЧ или клиренс от вируса за период наблюдения не были связаны с наличием определенной генитальной инфекции или группой инфекционных возбудителей (табл. 2).

По результатам цитологической диагностики у ВПЧ-положительных женщин мазки соответствовали норме у 5,2% обследованных (табл. 3). Цитограмма воспаления определена у 94,3% женщин. Плоскоклеточные интраэпителиальные поражения низкой степени тяжести (LSIL) выявлены у 1,6% пациенток, тяжелые интраэпителиальные поражения (HSIL) определены у 13,9% пациенток, внутриэпителиальная неоплазия

Таблица 2
Частота встречаемости возбудителей ИППП у женщин, инфицированных ВПЧ, %

Инфекция	Группа		
	ВПЧ+	ВПЧ+/+	ВПЧ+/-
Chlamydia trachomatis	9,9	9,7	10,2
Ureaplasma species	64,6	62,8	67
Mycoplasma genitalium	5,9	6,5	5,1
Mycoplasma hominis	23,9	24,1	23,7
Cytomegalovirus	24,6	23,5	26,8
Gardnerella vaginalis	53,7	57,3	49,3
Candida albicans	12,5	13,8	11,1

железистого эпителия II обнаружена в одном случае. Мазки неопределенного значения ASC-US выявлены в 7,7% случаев, среди которых в двух случаях в динамике обнаружены HSIL, у одной женщины – легкая дисплазия; ASC-H отмечен в 2,1% случаях, причём у 3 обследованных в динамике выявлены HSIL.

У женщин из группы ВПЧ+/+ мазки соответствовали норме в 7,6% случаев, цитограмма воспаления диагностирована у 91,6% пациенток. Прогрессирование заболевания до HSIL зафиксировано у 20 (16,8%) пациенток, LSIL распознана у 2 (1,7%) женщин, внутриэпителиальная неоплазия железистого эпителия II была обнаружена в одном (0,8%) случае. У женщин из группы персистенции мазки неопределенного значения (сомнительных результатов) (ASC-US) определены у 8 (6,7%) пациенток, при этом у 2 из них в динамике выявлены HSIL. Клетки с атипией неясного значения (ASC-H) обнаружены у 4 женщин, из них у 3 в динамике выявлены HSIL.

У женщин из группы +/- мазки соответствовали норме только в одном (1,3%) случае, у 74 (98,7%) пациенток имела место картина воспаления, легкая дисплазия распознана у 1 (1,3%) женщины, тяжелые интраэпителиальные поражения выявлены у 7 (9,3%) пациенток, ASC-US – у 7 (9,3%) женщин, у 1 из них в динамике диагностирована легкая дисплазия.

Таблица 3
Частота изменений в цитологических мазках из шейки матки у пациенток, инфицированных ВПЧ, %

Цитологическая картина	Группа		
	ВПЧ+	ВПЧ+/+	ВПЧ+/-
Норма	5,2	7,6	1,3
Воспаление	94,3	91,6	98,7
ASC-US	7,7	6,7	9,3
LSIL	1,6	1,7	1,3
ASC-H	2,1	3,4	0
HSIL	13,9	16,8*	9,3*
Железистая дисплазия	0,5	0,8	0

Примечание: * – различия между группами ВПЧ +/- и ВПЧ +/-, $p < 0,05$.

Заключение. Среди женщин Волгоградской области частота распространения ВПЧ-инфекции составила 13,8%. При этом частота ассоциации ВПЧ с ИППП у них составила 73,9%. Доминирующими инфекционными агентами по частоте встречаемости у обследуемых с персистирующей ПВИ в 62,8% случаев оказались *Ureaplasma species*, в 57,3% – *Gardnerella vaginalis* с транзитным течением в 67 и 49,3% случаев соответственно. Значимо чаще прогрессирование ВПЧ с развитием цервикальных интраэпителиальных неоплазий происходило при персистенции вируса ($p=0,03$) по сравнению с транзитным течением.

В 94,3% случаев ПВИ протекала на фоне воспалительного процесса слизистой оболочки цервикального канала, который связан с сопутствующей инфекционной патологией, в особенности с уреаплазмозом и гарднереллезом. Сочетание ВПЧ, ИППП и бактериального вагиноза может усиливать патогенные свойства каждого из составляющих микробной ассоциации, нарушая сбалансированную экосистему влагалища и его врожденные защитные механизмы против других инфекций и болезней. Кроме того, хроническая микробная генитальная инфекция нарушает местный иммунитет, что может способствовать ускорению проявления неопластического потенциала ВПЧ. Таким образом, считаем необходимым при обследовании женщин на ВПЧ одновременно определять наличие других инфекционных возбудителей, в особенности *Ureaplasma species* и *Gardnerella vaginalis*.

Литература

- Абрамовских, О.С. Иммунологические аспекты патогенеза папилломавирусной инфекции репродуктивного тракта женщин / О.С. Абрамовских [и др.] // Иммунопатология, аллергология, инфектология. – 2012. – № 2. – С. 95–101.
- Алиева, М.Т. Особенности заболеваемости, диагностики и терапии вируса папилломы человека среди военнослужащих-женщин – курсантов высших военных учебных заведений Министерства обороны Российской Федерации / М.Т. Алиева [и др.] // Вестн. Росс. воен.-мед. акад. – 2013. – № 4 (44). – С. 151–154.
- Байрамова, Г.Р. Хронический цервицит, ассоциированный с папилломавирусной инфекцией: диагностика и тактика ведения пациенток / Г.Р. Байрамова [и др.] // Доктор.Ру. – 2017. – № 3 (132). – С. 66–72.
- Бакулев, А.Л. Воспалительные заболевания гениталий инфекционной природы у женщин: учебное пособие / А.Л. Бакулев [и др.]. – М.: Дрофа, 2008. – 35 с.
- Брико, Н.И. Необходимость контроля ВПЧ-ассоциированных заболеваний / Н.И. Брико, П.Д. Лопухов // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. – 2017. – № 2 (93). – С. 10–15.
- Довлетханова, Э.Р. Современный взгляд на возможности терапии ВПЧ-ассоциированных заболеваний гениталий у женщин / Э.Р. Довлетханова // Эффективная фармакотерапия. Акушерство и гинекология. – 2013. – № 1. – С. 22–25.
- Зыкова, Т.А. Распространенность, вирусная нагрузка и типовой разнообразие ВПЧ высокого онкогенного риска среди больных с воспалительными и опухолевыми заболеваниями / Т.А. Зыкова [и др.] // Мед. вестн. Юга России. – 2018. – № 1 (9). – С. 42–50.
- Иевлева, Н.Ф. Современные аспекты этиопатогенеза предрака и рака шейки матки / Н.Ф. Иевлева, Г.В. Чижова // Дальневост. мед. журн. – 2007. – № 1. – С. 116–119.
- Иванов, А.М. Перспективные технологии и исследования в области медицинской лабораторной диагностики / А.М.

- Иванов [и др.] // Воен.-мед. журн. – 2013. – Т. 334, № 6. – С. 54–57.
10. Куделькина, С.В. Роль лабораторно-диагностических показателей в оценке прогрессии патологии шейки матки, ассоциированной с папилломавирусной инфекцией: дис. ... канд. биол. наук / С.В. Куделькина. – Н. Новгород: НижГМА, 2016. – 120 с.
 11. Полонская, Н.Ю. Цитологическое исследование цервикальных мазков – Пап-тест / Н.Ю. Полонская, И.В. Юрасова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. – 168 с.
 12. Прилепская, В.Н. Папилломавирусная инфекция и бактериальный вагиноз: есть ли взаимосвязь? / В.Н. Прилепская, Н.М. Назарова // Гинекология. – 2014. – № 4. – С. 4–6.
 13. Рищук, С.В. Инфекционно-воспалительные заболевания женских половых органов: этиология, принципиальные подходы по диагностике и лечению / С.В. Рищук // Terra medica. – 2015. – № 4 (82). – С. 4–15.
 14. Рудакова, Е.Б. Папилломавирусная инфекция и влагалищный микробиоценоз / Е.Б. Рудакова // Лечащий врач. – 2012. – № 3. – С. 38–40.
 15. Хрянин, А.А. Бактериальный вагиноз: новые перспективы в лечении / А.А. Хрянин, О.В. Решетников // Мед. совет. – 2015. – № 9. – С. 26–32.
 16. Шефер, В.В. Особенности течения и тактики ведения пациенток с диспластическими состояниями шейки матки на фоне нарушения микробиоценоза влагалища / В.В. Шефер [и др.] // Куб. научн. мед. вестн. – 2018. – № 1 (25). – С. 149–155.
 17. Bosch, F.X. Comprehensive control of human papillomavirus infections and related diseases / F.X. Bosch [et al.] // Vaccine. – 2013. – № 6 (31). – P. 11–31.
 18. Fernandes, J.V. Link between chronic inflammation and human papillomavirus-induced carcinogenesis (review) / J.V. Fernandes [et al.] // Oncol. Lett. – 2015. – № 3 (9). – P. 1015–1026.

B. Yu. Gumilevsky, T. S. Kiseleva, F. V. Ivanov, E. I. Kakhiani

The prevalence of human papillomavirus infection and its combination with other urogenital pathogens in women in the Volgograd region

Abstract. The association of human papillomavirus infection with other sexually transmitted infections of bacterial and viral etiology has been studied. All patients underwent a comprehensive examination using molecular biological, cytological, colposcopic and morphological methods. Investigated the discharge of the vagina and cervical canal by polymerase chain reaction for the presence of *Chlamydia trachomatis*, *Ureaplasma species*, *Mycoplasma genitalium*, *Mycoplasma hominis*, *Herpes simplex virus I, II types*, *Cytomegalovirus*, *Gardnerella vaginalis*, *Candida albicans*. Human papillomavirus 16 and 18 types were detected in the cervix in 13,8% of women. When analyzing the course of Human papillomavirus infection, it was noted that clearance of the virus over three years of follow-up was observed in 41,8% of women from those who were first positive for Human papillomavirus, the persistence of infection was found in 58,2%. In 5,2% of women infected with the human papillomavirus, cervical smears were normal, and in the remaining 94,3% of patients the cytogram indicated the presence of inflammation. Squamous intraepithelial lesions were detected in 15,5%, intraepithelial neoplasia of the glandular epithelium II was found in one case. There was a high incidence of the association of human papillomavirus with urogenital infections, most often in the form of mixed infections. The most common infection with Human papillomavirus was combined with the following infections: *Ureaplasma species* in 64,6% of cases; *Gardnerella vaginalis* in 53,7%; *Cytomegalovirus* at 24,6%; *Mycoplasma hominis* in 23,9%; *Candida albicans* in 22,5%; *Chlamydia trachomatis* at 9,9%; *Mycoplasma genitalium* in 5,9%. At the same time, chronic Human papillomavirus or viral clearance over the observation period were not associated with the presence of a specific genital infection or a group of infectious pathogens. Chronic microbial genital infection disrupts local immunity, which can help accelerate the manifestation of the neoplastic potential of human papillomavirus.

Key words: human papillomavirus, neoplasia, virus persistence, sexually transmitted infections, cytology, bacterial vaginosis, cytomegalovirus infection, polymerase chain reaction, urogenital infections in women, *Candida albicans*, *Chlamydia trachomatis*, *Ureaplasma species*, *Mycoplasma genitalium*.

Контактный телефон: 8-921-927-41-91; e-mail: vmeda-nio@mail.ru