

Течение генитальной папилломавирусной инфекции в сексуальных парах

Вергейчик Г.И.

Гомельский государственный медицинский университет

Viarheichyk H.I.

Gomel State Medical University, Belarus

Course of genital HPV infection in sex couples

Резюме. В статье представлены результаты исследования особенностей течения генитальной HPV-инфекции в сексуальных парах с длительными отношениями. Выявлены доминирующие генотипы HPV, циркулирующие у мужчин и женщин. Представлены результаты лечения женщин с различными формами HPV-инфекции в парах с инфицированным или неинфицированным партнером.

Ключевые слова: папилломавирусная инфекция, цервикальные интраэпителиальные неоплазии, ПЦР.

Summary. The article presents the results of the investigation of the HPV course features in sex couples with long-term relations. The dominant HPV genotypes, circulating in both men and women, were detected. The results of the treatment of the women with different forms of HPV infection were presented in the pairs with infected or uninfected partners.

Keywords: hpv-infection, cervical intraepithelial neoplasia, PCR.

Многочисленные данные свидетельствуют о широком распространении папилломавирусной инфекции (HPV-инфекции) среди женщин детородного возраста с высокой сексуальной активностью. Известно, что персистенция онкогенных типов вирусов папилломы человека (HPV) многократно увеличивает риск развития рака шейки матки. Таким образом, рак шейки матки имеет вирусную природу и относится к заболеваниям, передаваемым половым путем. Для повышения эффективности диагностики цервикального рака во многих странах внедрены скрининговые программы, в основе которых лежат молекулярно-генетические тесты, позволяющие выявить вирус и проводить мониторинг вирусной инфекции и результатов ее лечения. Однако до сих пор не определено, есть ли необходимость проводить подобные скрининговые программы для мужчин. С одной стороны, в ряде работ показано, что с возрастанием числа половых партнеров возрастает как риск инфицирования HPV, так и риск развития рака шейки матки у женщин, что относит вирус к инфекциям, передаваемым половым путем (ИППП). И, соответственно, как и для всех ИППП, вирус должен подлежать диагностике у обоих партнеров [1]. С другой стороны, по современным данным, вирус гораздо чаще провоцирует онкологическое заболевание у женщин, у мужчин рак полового члена встречается очень редко. Но на сегодняшний день рассматривается роль HPV в развитии других злокачественных новообразований: рак анального отдела прямой кишки, рак полости рта и гортани [4, 5].

Опубликованы работы, в которых изучались пути передачи вируса при по-

ловых контактах, и описано множество вариантов: от прямых контактов слизистых оболочек половых органов до передачи со слизистой на слизистую через руки, рот. С этим связывают то обстоятельство, что даже барьерные методы контрацепции не позволяют избежать передачи вируса при половом контакте с инфицированным партнером [2, 3]. Есть также данные о частом несомпадении результатов тестирования в парах половых партнеров, что можно объяснить существованием естественного иммунитета к определенным генотипам HPV после перенесенной ранее инфекции. И, наконец, сложно предсказать, как проявит себя вирус при инфицировании половой партнерши. Инфекция может элиминировать или перейти в форму персистенции, что повысит риск развития рака шейки матки. Такая особенность вируса может создать серьезные морально-этические проблемы при обследовании супружеских пар, а также сложности при трактовке результатов и выдаче рекомендаций по предотвращению инфицирования и лечению. В то же время достоверно не известно, как повлияет инфицированность мужчин на течение инфекционного процесса у женщины, и этот аспект требует подробного изучения для решения вопроса о необходимости тестирования и мониторинга вируса у мужчин [1].

Цель исследования – изучение особенностей течения HPV-инфекции в парах сексуальных партнеров.

Материалы и методы

В исследование включили 71 пару сексуальных партнеров, длительность отношений которых превышала один

год. Пациенткам была выполнена расширенная кольпоскопия, цитологическое, гистологическое исследование, диагноз верифицирован морфологически. Обоим партнерам проводилось исследование методом ПЦР на выявление ДНК HPV высокого и низкого онкогенного риска.

Отбор биологического материала у женщин проводили путем соскоба поверхностных слоев эпителия влажной порции шейки матки, обязательно из зоны соединения многослойного плоского и призматического эпителия в пробирку типа «эппендорф» с транспортной средой, состоящей из физиологического раствора и биостатиков с помощью одноразовой ложки Фолькмана. В случае эпидермизации цервикального канала дополнительно делали отбор материала из цервикального канала. При отборе материала из зоны папилломатоза вульвы, влажной и перианальной зоны соскоб выполняли из поверхности папиллом, после предварительного устранения слизи марлевым тампоном. При полифокальном поражении (на шейке матки и на вульве) отбор материала из шейки матки и из вульвы осуществлялся в отдельные пробирки.

У мужчин отбор биоматериала выполняется путем соскоба эпителия головки полового члена и обязательно из зоны венечной борозды одноразовой ложкой Фолькмана в пробирку типа «эппендорф» с транспортной средой. Определение ДНК HPV в эпителии уретры целесообразно в тех случаях, когда видимый очаг поражения (папиллома, лейкоплакия) уходит в уретру.

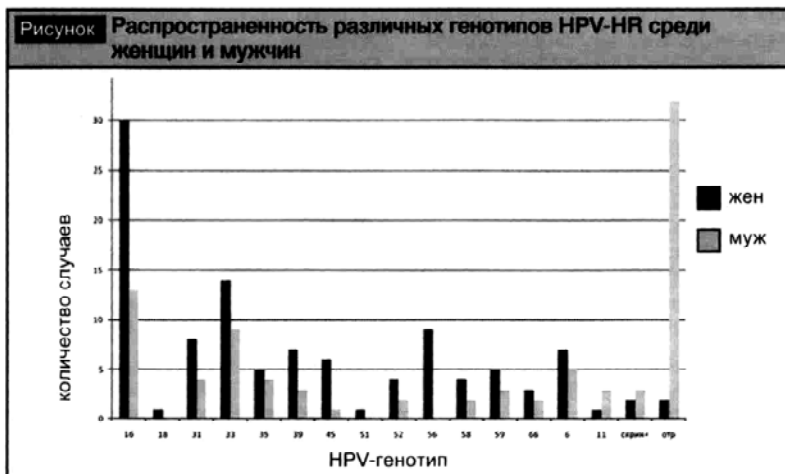
Идентификацию HPV проводили методом ПЦР. Для постановки реакции

использовались коммерческие тест-системы «АмплиСенс» производства ЦНИИ эпидемиологии Министерства здравоохранения и социального развития России. Для выявления вирусов высокого онкогенного риска применяли набор «АмплиСенс-50-F HPV ВКР-генотип» (определяли ДНК HPV 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 52, 56, 58, 59, 66 типов) и «АмплиСенс-50-F HPV ВКР-скрин», «АмплиСенс ВПЧ 6-11 Ерh» (определение ДНК HPV 6, 11) с электрофоретической детекцией. В наборах применялся метод одновременной амплификации (мультиплекс-ПЦР) участков ДНК E1-E2 генов HPV и участка ДНК β-глобинового гена, используемого в качестве эндогенного внутреннего контрольного образца (ВКО). ДНК-мишень, выбранная в качестве внутреннего контроля, является участком генома человека и должна всегда присутствовать в образце. Эндогенный внутренний контроль позволяет не только контролировать этапы ПЦР-анализа (выделение ДНК и проведение ПЦР), но и оценивать адекватность забора материала и его хранения. В случаях, если соскоб эпителия отобран неправильно (недостаточное количество эпителиальных клеток), сигнал амплификации β-глобинового гена будет заниженным.

Оценка результатов исследования проведена с помощью программа Statistica 7.0.

Результаты и обсуждение

В результате проведенного исследования HPV-инфекция была выявлена у 69 женщин и у 38 мужчин. Из 71 обследованной пары в 37 (52,1±0,82%) выявлена генитальная HPV-инфекция у обоих партнеров, в 32 (45,1±0,87%) парах HPV-инфекция выявлена у женщин, но не выявлена у мужчин, в одной паре HPV-инфекция выявлена у мужчины, а женщина оказалась не инфицирована и в одной паре мужчина и женщина оказались HPV-негативны. Полное совпадение генотипов у обоих партнеров наблюдалось в 14 (37,84±1,29%) случаях, частичное совпадение в 13 (35,13±1,32%) случаях, в 3 (8,11±1,57%) случаях у мужчин была выявлена ДНК HPV-HR, но генотип не был определен, поэтому было невозможно сравнить генотипы в паре. В 7 (18,92±1,48%) случаях HPV-генотипы полностью не совпали в паре партнеров. Пар, в которых совпадал хотя бы один генотип, насчитывалось 11, что составило 40,74±1,48% от пар, в которых оба партнера положительные. В одном случае было совпадение по двум генотипам из трех выявленных и в одном случае совпадение определялось по трем генотипам. Из 20 пар, в которых были инфицированы



оба партнера и на двоих выявлено всего 34 HPV-генотипа, имелись различия в вирусных генотипах. Было 18 (52,94±1,17%) случаев, когда какой-нибудь из выявленных генотипов выявлялся у женщин, но не выявлялся у мужчин. Также было 12 (35,29±1,37%) случаев, когда какой-либо из исследуемых генотипов выявлялся у мужчин, но не выявлялся у женщин.

Таким образом, выявленные различия в присутствующих HPV-генотипах в парах сексуальных партнеров позволяют предположить, что инфицирование обоих партнеров одними и теми же генотипами не является обязательным событием при половых отношениях. Инфицирование может зависеть от предыдущих контактов партнера с разными генотипами вируса, а также может быть связано с возможностью элиминации определенных генотипов HPV у одного из партнеров. Поэтому при диагностике возможны случаи сильного

различия половых партнеров по HPV-генотипам, вплоть до полного дискорданса, что в нашем исследовании встретилось в 7 парах, когда не было ни одного совпадения HPV-генотипов, а также в 33 парах, в которых был инфицирован только один половой партнер (в нашем исследовании из 33 пар в 32 инфицирована была женщина). Частота встречаемости различных HPV-генотипов у мужчин и женщин представлена на рисунке. В большинстве случаев (37,03±1,52%) совпадение в парах было по типу 16, на втором и третьем месте по частоте встречаемости находились HPV-33 (29,62±1,61%) и HPV-31 (11,11±1,81%).

Степень изменения эпителиальных клеток отражает степень онкогенного воздействия вируса. Верификация степени тяжести дисплазии проводилась нами на основании кольпоскопического, цитологического и гистологического исследований. В исследование были вклю-

Таблица 1 Результаты ПЦР-теста после ДЭЭ у пациенток из пар с инфицированными и неинфицированными сексуальными партнерами

HPV-тест после ДЭЭ у женщины	HPV-тест у мужчины	Количество случаев
Элиминация HPV после ДЭЭ	HPV-positive	9
Элиминация HPV после ДЭЭ	HPV-negative	16
Персистенция HPV после ДЭЭ	HPV-positive	4
Персистенция HPV после ДЭЭ	HPV-negative	5

Таблица 2 Результаты ПЦР-теста после иммунотерапии у пациенток из пар с инфицированным и неинфицированным сексуальным партнером

HPV-тест после ИТ у женщины	HPV-тест у мужчины	Количество случаев
Элиминация HPV после ИТ	HPV-positive	4
Элиминация HPV после ИТ	HPV-negative	4
Персистенция HPV после ИТ	HPV-positive	10
Персистенция HPV после ИТ	HPV-negative	5

чены пациентки с различной патологией гениталий: эктопия призматического эпителия (ПЭ), хронический цервицит – 31, CIN1 – 6, CIN2 – 10, CIN3 – 12, папилломатоз гениталий – 11; одна женщина была клинически здорова.

Среди 37 женщин, у которых половой партнер был тоже инфицирован, эктопия ПЭ и/или хронический цервицит были выявлены у 18 (48,64%) пациенток, CIN1 – у 3 (8,11%), CIN2 – у 4 (10,81%), CIN3 – у 4 (10,81%) женщин, папилломатоз наружных половых органов – у 8 (21,62%) женщин. Среди 32 женщин с неинфицированными половыми партнерами эктопия ПЭ и/или хронический цервицит выявлены у 12 (37,5%) женщин, CIN1 у 3 (9,37%), CIN2 у 6 (18,75%), CIN3 у 8 (25%), папилломатоз наружных половых органов у 3 (9,37%) женщин. Таким образом, инфицированные HPV женщины, партнеры которых были инфицированы, имели диагноз CIN 1–3 в 11 (29,73±1,37%) случаях; у женщин, чьи партнеры не были инфицированы HPV, CIN 1–3 выявлен в 17 (53,12±1,21%) случаях, однако достоверных различий в этих группах не получено. У 4 (10,8%) мужчин из 37 инфицированных HPV были выявлены клинические проявления инфекции в виде генитальных папиллом.

Особый интерес представляют результаты лечения пациенток с различной патологией, обусловленной HPV-НР. В 29 случаях женщинам была проведена диатермоэлектрорезекция (ДЭЭ) шейки матки, через 2 и 6 месяцев после операции пациенткам определяли методом ПЦР наличие или отсутствие персистирующей HPV-инфекции (табл. 1).

Таким образом, при отрицательном результате HPV-теста у партнера элиминация HPV-НР после ДЭЭ произошла в 76,19% случаев; при HPV-positive, т.е. если партнер был инфицирован, элиминация произошла в 69,23%.

Двадцати трем женщинам и девяти мужчинам была проведена системная или местная иммунотерапия (ИТ) интерферонами альфа-2b. В 8 (34,78%) случаях была получена элиминация HPV от ИТ у женщин, в 4 (44,4%) случаях – у мужчин. В табл. 2 представлены результаты элиминационной терапии женщин при различных результатах ПЦР-теста их сексуального партнера.

У женщин, чьи партнеры были инфицированы HPV, элиминация произошла в 28,57% случаев. У женщин, чьи партнеры не были носителями HPV, эффект от иммунотерапии интерферонами был в 44,4% случаев.

Таким образом, элиминация HPV от проводимого лечения была получена у 12 (48,14±1,38%) пациенток из пары с HPV-положительными партнерами и у 20 (66,66±1,05%) женщин, чьи партнеры оказались HPV-негативными, однако различия в исследуемой группе достоверны ($p=0,09$), вероятно, из-за размера выборки.

Полученные результаты демонстрируют тенденцию, которая указывает на то, что инфицированный партнер затрудняет элиминацию вируса у женщины как после ДЭЭ, так и после иммунотерапии, но требуется продолжение этих исследований, что позволит провести достоверные статистические расчеты.

Из 18 пар, в которых HPV-положительными оказались оба партнера, в результате проведенного лечения полная элиминация HPV-генотипов, идентичных мужским, у женщин произошла в 8 (44,44%) случаях, отличных от мужских, – в 3 (16,67%) случаях. Частичная элиминация идентичных HPV-генотипов была отмечена в 1 (5,55%) случае, а в 4 (22,22%) случаях была получена частичная элиминация отличных от мужских генотипов, в 2 случаях элиминация определена посредством скрининговой тест-системы, которая не позволяет идентифицировать генотипы. Таким образом, элиминация совпадающих генотипов происходит не менее интенсивно, чем не совпадающих.

Учитывая, что HPV-инфекция передается половым путем, важно изучение течения вирусной инфекции в парах, так как это социально значимый вирус, являющийся основным этиологическим фактором рака шейки матки. Более высокая частота встречаемости HPV-инфекции и ее клинических проявлений, включая предраковую трансформацию эпителия, у женщин обусловлена особенностями иммунной системы. Например, треть впервые зарегистрированных клинических проявлений HPV-инфекции у женщин выявлены во время беременности, то есть в условиях физиологической иммуносупрессии. Также имеет значение особенность гистологического строения цервикального эпителия. Наиболее уязвим для HPV-инфекции незрелый бипотентный эпителий зоны трансформации шейки матки, который хорошо доступен для вирусов, особенно в случае эктопии призматического эпителия любого генеза. То, что в 45,1% случаев в парах сексуальных партнеров при наличии инфекции

у женщин мужчины не были инфицированы, можно объяснить как самопроизвольной элиминации HPV-НР у мужчин, так и инфицированием женщины от другого партнера.

Выводы:

1. К наиболее часто встречающимся HPV-генотипам у женщин в обследуемых парах можно отнести HPV-16 (42,25±0,9%), HPV-33 (19,7±1,06%), HPV-56 (12,7±1,1%); у мужчин: HPV-16 (18,3±1,07%), HPV-33 (12,7±1,1%), HPV-6 (7,04±1,1%).

2. Генитальная HPV-инфекция была выявлена в 52,1±0,82% случаев у обоих партнеров, в 45,1±0,87% случаев HPV-инфекция выявлена у женщин, но не выявлена у мужчин.

3. Полное совпадение генотипов у обоих партнеров наблюдалось в 14 (37,84±1,29%) случаях, частичное совпадение – в 13 (35,13±1,32%) случаях. В 3 (8,11±1,57%) случаях у мужчин была выявлена ДНК HPV-НР, но генотип не был определен, поэтому невозможно было сравнить генотипы в паре. В 7 (18,92±1,48%) случаях HPV-генотипы совсем не совпали в паре.

4. При лечении HPV-обусловленной патологии шейки матки у женщин элиминация HPV-НР из цервикального эпителия произошла в 20 (66,66±1,05%) случаях при HPV-отрицательном партнере, в то время как в случае инфицированного партнера элиминация произошла в 12 (48,14±1,38%) случаях. Однако полученные различия недостоверны в исследуемой группе ($p=0,09$), возможно, из-за размера выборки.

5. Полученные результаты указывают на необходимость продолжения исследований, которые позволят выявить значимость персистенции папилломавирусов в сексуальных парах для формирования эффективной программы лечения и профилактики заболеваний, обусловленных генитальной HPV-инфекцией.

ЛИТЕРАТУРА

1. Трофимова О.Б., Куведва Д.И., Большенко Н.В. // Сб. тр. VII Всерос. науч.-практ. конф. с междунар. участием «Молекулярная диагностика-2010». – 2010. – Т. III. – С. 396–400.
2. Benevolo M., Mottolese M., Marandino F et al. // J. Med. Virol. – 2008. – Vol. 80, N7. – P. 1275–1281.
3. dos Ramos Fañas M.S., Picconi M.A., Garcia M.N., González J.V. et al. // J. Clin. Virol. – 2011. – Vol. 51, N2. – P. 96–99.
4. Giuliano A.R., Lee J.H., Fulp W. et al. // Lancet. – 2011. – Vol. 12, I. 377, N 9769. – P. 932–940.
5. Tachezy R., Smahelova J., Salakova M. et al. // PLoS One. – 2011. – Vol. 6, № 7. – P. E 21913

Поступила 19.09.2011 г.