

© Коллектив авторов, 2017

УДК 616.61/.64-022.6-036.65

DOI 10.21886/2306-6424-2017-5-1-26-31

ISSN 2308-6424

РЕЦИДИВИРУЮЩАЯ ИНФЕКЦИЯ НИЖНИХ МОЧЕВЫХ ПУТЕЙ ВИРУСНОЙ ЭТИОЛОГИИ

Х.С. Ибишев, Д.В. Крахоткин, А.А. Васильев, П.А. Крайний

ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России;
Ростов-на-Дону, Россия

Тел. +7 (928) 777-77-14; e-mail: ibishev22@mail.ru

Введение. Рецидивирующая инфекция нижних мочевых путей (РИНМП) представляет собой актуальную проблему современной урологии.

Цель исследования. Комплексное изучение инфекции мочевых путей, в том числе вирусной этиологии при хроническом рецидивирующем цистите у женщин.

Материалы и методы. В исследование включены 31 женщин с РИНМП. Критерии включения: наличие симптомов инфекции нижних мочевых путей, тяжелое рецидивирующее течение, отсутствие анатомических и функциональных нарушений мочевых путей, бактериальных патогенов при культуральном исследовании с учетом аэробной и анаэробной методик культивирования.

Результаты. При анализе клинических проявлений доминирующими в исследуемой группе были болевой синдром и императивные позывы к мочеиспусканию у 100% и 90% обследованных женщин соответственно, а учащенное мочеиспускание регистрировали реже – у 16,1% пациенток. При общеклиническом исследовании мочи во всех случаях выявлена лейкоцитурия и в 90% случаев – гематурия. С помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) в средней порции мочи у всех обследованных верифицировано 10 типов вирусов папилломы человека (ВПЧ) с доминированием 16 и 18 типов. Учитывая наличие рецидивирующего инфекционно-воспалительного процесса мочевых путей, всем пациенткам выполнялась цистоскопия с биопсией мочевого пузыря. При гистоморфологическом исследовании биоптатов у всех обследованных пациенток отмечено наличие специфических характеристик папилломавирусной инфекции (ПВИ): папиллярной сквамозной гиперплазии с койлоцитозом, светлой цитоплазмой и сморщенными ядрами. При анализе результатов ПЦР биопсийного материала данные корреспондировали с результатами ПЦР в средней порции мочи, во всех биоптатах был выявлен ВПЧ.

Выводы. Папилломавирусная инфекция может быть причастна к развитию вирусного цистита. В этиологической структуре вирусного цистита могут выступать как высоко онкогенные, так и низко онкогенные типы ВПЧ.

Ключевые слова: хронический цистит, вирусы, папилломавирусная инфекция, кондилома.

VIRAL ETIOLOGY OF RECURRENT URINARY TRACT INFECTIONS

K.S. Ibishev, D.V. Krakhotkin, A.A.Vasiliev, P.A. Krayniy

Rostov State Medical University of the Ministry Health of the Russian Federation;
Rostov-on-Don, Russian Federation

Introduction. Recurrent urinary tract infection is an actual problem of modern urology.

Objective. Complex investigation of urinary tract infections including viral etiology for chronic recurrent cystitis in women

Materials and methods. The study included 31 women with recurrent infection of urinary tract. Inclusion criteria were the presence of lower urinary tract symptoms caused by infection, severe recurrent course, the lack of anatomical and functional disorders of the urinary tract, the absence of bacterial pathogens during the study, taking into account the culture of aerobic and anaerobic culturing techniques.

Results. The analysis of the clinical manifestations, the dominant in the study group were pain and urgency to urinate at 100% and 90% of women surveyed, respectively, and less frequent urination were recorded in 16.1% of patients. In general clinical examination of urine in all cases identified leukocyturia and 90% of the hematuria. By using a polymerase chain reaction (PCR) in midstream urine of all examined was verified 10

types of human papilloma virus (HPV) with the predominance of 16 and 18 types. Considering the presence of recurrent infectious and inflammatory processes of the urinary tract, cystoscopy with bladder biopsy was performed for all patients. When histomorphological biopsies of all patients surveyed noted the presence of the specific characteristics of HPV: papillary hyperplasia with squamous koilocytosis, pale cytoplasm and shrunken kernels. When analyzing the results of PCR biopsy data corresponded with the results of PCR in midstream urine in all biopsies was detected HPV.

Conclusions. Human papillomavirus infection may be involved in the development of viral cystitis. In the etiological structure of viral cystitis, both highly oncogenic and low oncogenic HPV types can act.

Keywords: chronic cystitis, viruses, human papillomavirus infection, warts.

Введение

Рецидивирующие инфекции нижних мочевых путей (РИНМП) у женщин являются одной из наиболее актуальных и обсуждаемых проблем современной урологии, характеризующиеся полиэтиологичностью патогенетических факторов [1,2].

Частота регистрации РИНМП увеличивается с возрастом, зависит от пола, чаще отмечается у женщин (25-35%) в возрасте 20- 40 лет, чем у мужчин (0,7-0,8%) [3].

По данным ряда рандомизированных исследований, проведенных за последние годы, РИНМП у женщин имеет многогранный характер клинических проявлений: болевой синдром, симптомы нижних мочевых путей (СНМП), а также нейровегетативные и сексуальные нарушения, которые существенно ухудшают качество жизни данной категории пациенток [4, 5].

Широко обсуждаемым аспектом данной проблемы является изучение этиологической структуры инфекционного фактора. Наиболее частыми возбудителями, причастными к развитию РИНМП, являются грамотрицательные микроорганизмы, в частности, представители семейства энтеробактерий: *E. coli*, *Proteus spp.*, *K. pneumoniae*, *Enterobacter sp.* и др. Особенно акцентируется роль уропатогенных штаммов *E. coli*, которые в преобладающем большинстве способствуют рецидивированию и хронизации инфекционно-воспалительного процесса в нижних мочевых путях [4, 6, 7]. Дискутируется этиологическая роль коагулазоотрицательных стафилококков, в частности, *Staphylococcus saprophyticus* и др. [8].

В развитии РИНМП также могут участвовать дрожжеподобные грибы рода *Candida*, неферментирующие грамотрицательные бактерии (НГОБ), уреоплазмы, хламидии, неклостридиальные аэробные бактерии, герпесвирусная инфекция [9, 10, 11].

Дискутабельным и обсуждаемым вопросом на сегодняшний день является роль вирусной инфекции в генезе РИНМП [11,12].

До недавнего времени считалось, что вирусный цистит — редкое заболевание у пациентов с иммунодефицитным состоянием, однако в связи с широким использованием цитостатической и

иммуносупрессивной терапии, длительного применения глюкокортикоидов, антибактериальных препаратов, нарушавших симбиотические взаимоотношения микроорганизмов в мочевых путях, наличие некоторых соматических заболеваний и др. привело к росту РИНМП вирусной этиологии [12]

В литературе практически не освещен вопрос о причастности папилломавирусной вирусной инфекции (ВПИ) к развитию рецидивирующего хронического цистита у женщин. С целью комплексного изучения инфекции мочевых путей у женщин, в том числе вирусной при хроническом рецидивирующем цистите у женщин, было проведено клиническое исследование.

Материалы и методы

В исследование включена 31 женщина (20–45 лет). Критерии включения: рецидив симптомов инфекции нижних мочевых путей, (>2-х рецидивов год), отсутствие анатомических и функциональных нарушений мочевых путей, бактериальных патогенов при неоднократных культуральных исследованиях мочи, отсутствие ЗППП при полимеразной цепной реакции (ПЦР).

Обследование включало общеклиническое и культуральное исследования мочи, цистоскопию и морфологическое исследование биоптатов мочевого пузыря. В мазках уретры, моче и биоптатах мочевого пузыря определяли присутствие дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) хламидий, микоплазм, вируса простого герпеса (ВПГ) I и II типов, цитомегаловирусов, вируса Эпштейна-Барр и вируса папилломы человека (ВПИ) с помощью ПЦР, УЗИ почек и мочевого пузыря. Исследование одобрено Локальным независимым этическим комитетом ФГБОУ ВО РостГМУ МЗ РФ.

Статистическая обработка полученных данных проводилась на персональном компьютере с использованием пакета прикладных программ Microsoft Excel 2007 и STATISTICA (StatSoft 8.1). Из элементов описательной статистики вычислялись среднее арифметическое значение (M), стандартная ошибка среднего (m), число наблюдений (n) — для количественных признаков; доли и проценты пациентов с тем или иным показателем — для качественных признаков.

Статистическая значимость различий количественных признаков была оценена с использованием непараметрических (серийный критерий (S), критерии Mann-Whitney и Вилкоксона) и параметрических (t-критерий Стьюдента для зависимых и независимых групп) методов. При этом статистически значимыми считали отличия при $p < 0,05$.

Результаты

Доминирующим клиническими проявлениями были болевой синдром (100%), нейровегетативные нарушения (100%), императивные позывы к мочеиспусканию (90%) $p > 0,05$. Поллакиурия регистрировалась реже, только в 16,1% случаев. При лабораторном исследовании во всех случаях

выявлена лейкоцитурия и в 90% случаев — микрогематурия. Не выявлено диагностически значимой бактериурии известными уропатогенами. В средней порции мочи у всех обследованных пациенток путем ПЦР определена папилломавирусная инфекции в 100% случаев, а при исследовании мазков с уретры лишь в 9,6 % случаев, доминированием 16 и 18 типов $p < 0,05$ (рис. 1).

Эндоскопическая картина у большинства пациенток характеризовалась экзофитными белесоватыми и/или сосудистыми изменениями слизистой мочевого пузыря, а у 54,8% случаев выявлены папиллярные разрастания в шейки и треугольнике Льева, которые часто приходится дифференцировать с папиллярной уротелиальной карциномой (рис. 2).

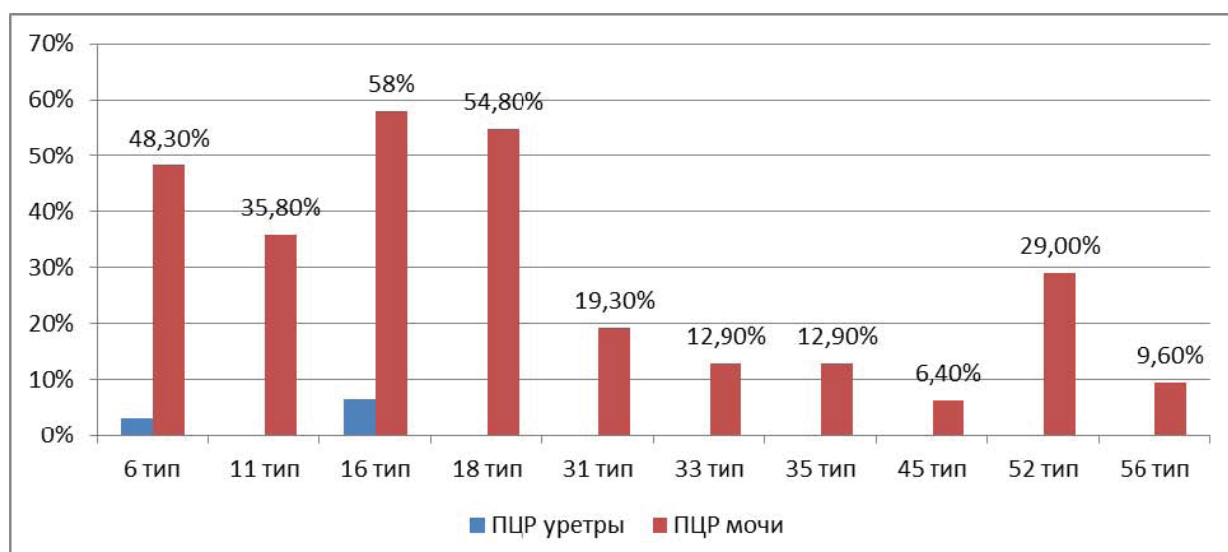


Рисунок 1. Этиологическая структура ВПЧ у пациенток при ПЦР уретры и мочи.



Рисунок 2. Экзофитные образования слизистой мочевого пузыря.

При гистоморфологическом исследовании биоптатов у всех обследованных пациенток отмечено наличие специфических характеристик ПВИ: папиллярной сквамозной гиперплазии с койлоцитозом и светлой цитоплазмой (рис. 3).

У большинства обследованных выявлена морфологическая картина хронического воспаления,

полнокровие, гиперплазия уротелия, очаговая плоскоклеточная метаплазия с пикнозом. Кроме того, у 22,5 % женщин, ПВИ была представлена в виде *condyloma acuminatum* мочевого пузыря (рис. 4).

При анализе результатов ПЦР биопсийного материала данные коррелировали с результатами ПЦР в средней порции мочи (рис. 5).

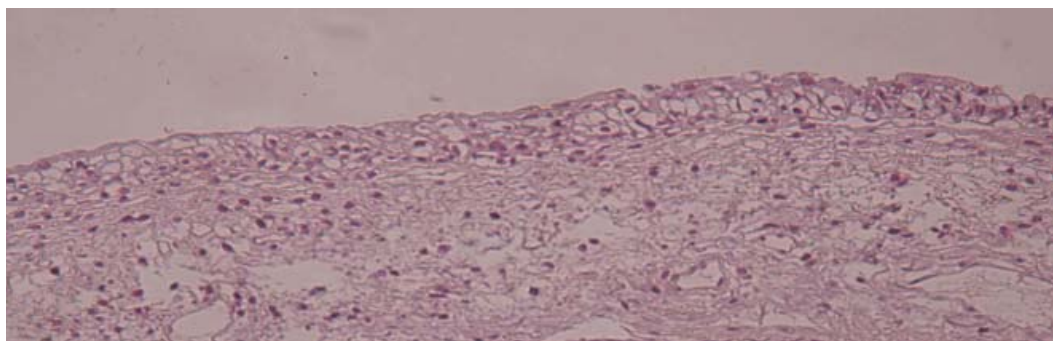


Рисунок 3. Микроскопическая картина ПВИ: папиллярная сквамозная гиперплазия с койлоцитозом, светлая цитоплазма со сморщенными ядрами.

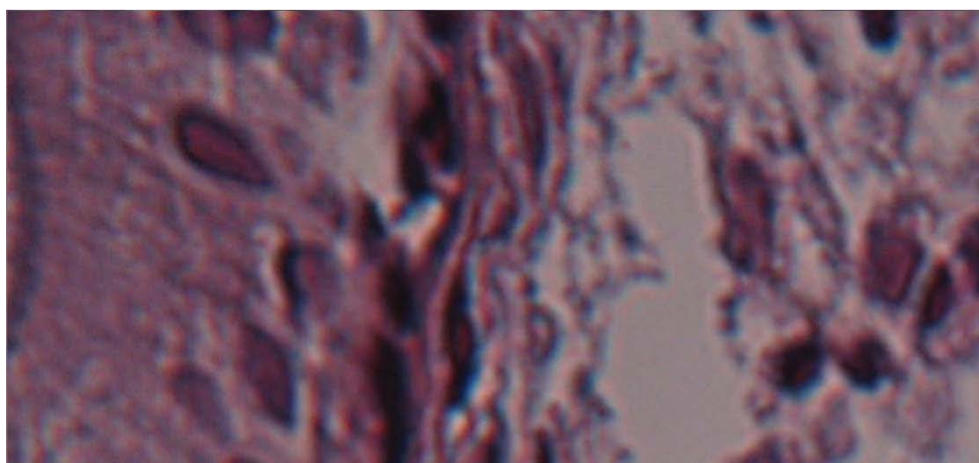


Рисунок 4. Изменения слизистой мочевого пузыря при ПВИ – кондилома.

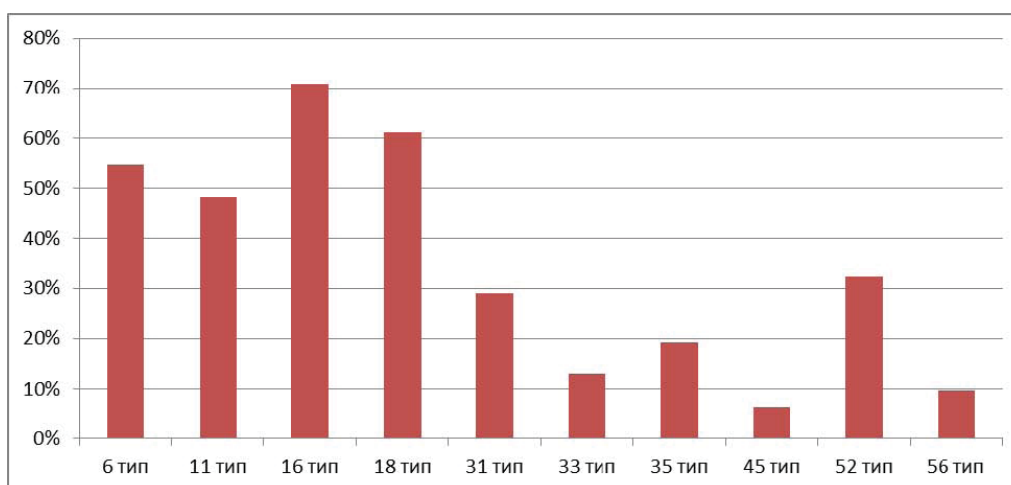


Рисунок 5. Этиологическая структура ВПЧ у пациенток при ПЦР биопсийного материала.

В биоптатах, как и в моче, доминировали ВПЧ 16 (71%), 18(61.1%), 6 (54,8%) и 11 (48,3%) типы вирусов, реже выявляли вирусы 31 (29,0%), 35 (19,3%) и 33 (12,9%), реже выделяли 45 (6,4%) и 56 (9,6%) тип ВПЧ. $p < 0,05$. Однако степень выявления и идентификации ПВИ была выше, чем при ПЦР мочи.

Обсуждение

При проведении комплексного обследования, включающего ПЦР-диагностику, цистоскопию с биопсией, морфологическое исследование биоптатов у женщин с рецидивирующим хроническим циститом, у которых при культуральном исследовании мочи не выявлены известные уропатогены, установлено наличие папилломавирусной инфекции в моче и биоптатах слизистой мочевого пузыря, с доминированием ВПЧ 16 и 18 типа.

Используемые на сегодняшний день в клинической практике методы культуральной диагностики инфекции мочевых путей и репродуктивных органов имеют ограничения и недостатки, главным среди которых является невозможность оценить роль некультивируемых микроорганизмов, прежде всего вирусов, в инфекционно-воспалительном процессе. В связи с этим результаты исследования показали, что у женщин с РИНМП этологическая структура представлена не только бактериальными микроорганизмами, но также вирусной инфекцией.

Таким образом, полученные данные указывают на возможность участия ПВИ в развитии инфекционно-воспалительного процесса в мочевом пузыре.

При этом были выявлены как высоко онкогенные (16,18,31,33,35,45, 52, 56), так и низко онкогенные типы ВПЧ (6,11). Присутствие онкогенных типов ПВИ повышает риск персистенции и хронизации вирусной инфекции, что является благоприятным условием для развития онколо-

гического процесса в мочевом пузыре. Кроме того, степень выявления ВПЧ с помощью ПЦР в биопсийном материале была выше, чем в моче, это диктует необходимость создания комплексного диагностического подхода к данной проблеме или поиска специфических маркеров ПВИ МП. Наиболее часто регистрируемой клинической формой ПВИ была *condyloma acuminatum*, которая, по данным литературы, часто является предшественником инvertируемой папилломы или карциномы мочевого пузыря.

Таким образом, диагноз вирусного цистита ставится первоначально путем исключения наличия бактериальной культуры, но с клиникой РИНМ и верификацией вирусного патогена с использованием комплекса диагностических тестов, включающих ПЦР-диагностику мочи и биоптатов и морфологическое исследование.

Сложность лечения РИНМП требует поиска альтернативных методов профилактики и лечения при неэффективности антибактериальной терапии (13). Данное обстоятельство диктует использование иммуноактивных препаратов для решения этой сложной многогранной проблемы (14,15).

Выводы

Папилломавирусная инфекция может быть причастна к развитию рецидивирующего цистита.

В этиологической структуре рецидивирующего вирусного цистита могут выступать как высоко онкогенные, так и низко онкогенные типы ВПЧ.

Для лечения рецидивирующего цистита папилломавирусной этиологии должны использоваться иммуноактивные препараты с противовирусной активностью.

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Сняжков Л.А., Косова И.В. Профилактика рецидивов инфекции мочевыводящих путей. *Урология*. 2009;2:22-25.
2. Набока Ю.Л., Гудима И.А., Мирошничко Е.А. Коган М. И., Ибишев Х. С., Васильева Л. И. Этиологическая структура и антибиотикочувствительность уропатогенов при хронической рецидивирующей инфекции нижних мочевых путей. *Урология*. 2011;6:12-16.
3. Сняжкова Л.А. Рецидивирующие инфекции нижних мочевых путей - междисциплинарная проблема. *Медицинский совет*. 2014;9:100-102
4. Ибишев Х.С. Некоторые аспекты лечения персистирующей инфекции нижних мочевыводящих путей у женщин. *Урология*. 2014;5:30-34.
5. Ciani O., Grassi D., Tarricone R. An economic perspective on urinary tract infection: the «costs of resignation». *Clin. Drug Investig.* 2013;33(4):255-261. doi: 10.1007/s40261-013-0069-x
6. Сняжкова Л.А., Косова И.В. Профилактика рецидивов инфекции мочевыводящих путей. *Урология*. 2009;2:22-25.
7. Naber KG, Schaeffer AJ, Heyns CF, Matsumoto T, Shoskes DA, Bjerkklund JTE. *Urogenital Infections*. The Netherlands: European Association of Urology, 2010.
8. *Guidelines on urological infection. EAU; 2015.*
9. Набока Ю.Л., Васильева Л.И., Гудима И.А., Коган М.И., Ибишев Х.С., Мирошничко Е.А. Микробный спектр мочи и биоптатов мочевого пузыря у женщин

- с хроническим рецидивирующим циститом. *Эффективная фармакотерапия*. 2013;26:32-35.
10. Набока Ю.Л., Коган М.И., Гудима И.А., Черницкая М.Л., Ибишев Х.С. и др. Роль неклостридиальных анаэробов в развитии инфекционно-воспалительных заболеваний органов мочевой и половой систем. *Урология*. 2013;6:118-211.
 11. Гомберг М.А., Винаров А.З., Евдокимов В.В. Герпетическая инфекция в урологической практике. *Эффективная фармакотерапия* 2012;43:6-9.
 12. Hansel DE, McKenney JK, Stephenson AJ, Chang SS. *The Urinary Tract. A comprehensive Guide to patient Diagnosis and Management*. New York: Springer Science+Business Media;2012/
 13. Кульчавеня Е.В., Бреусов А.А. Целесообразность индивидуального подхода к иммунопрофилактике рецидивов инфекций урогенитального тракта. *Урология*. 2013;6:24-25.
 14. Кульчавеня Е.В., Бреусов А.А. Эффективность уро-ваксома при рецидивирующих инфекционно-воспалительных заболеваниях мочеполовой системы. *Урология*. 2011;4:7-11.
 15. Ибишев Х.С. Целесообразность интерферонотерапии при рецидивирующей инфекции нижних мочевых путей. *Лечащий врач*. 2013;12:30-34.

REFERENCES

1. Sinyakova L.A., Kosova I.V. Prophylaxis of recurrences of urinary tract infection. *Urologija*. 2009;2:22-25. (In Russ.)
2. Naboka Yu L, Gudima I A, Miroshnichko E.A., Kogan M.I., Ibishev K.S., Vasilyeva L.A. The etiological structure and antibiotic sensitivity uropathogens in chronic recurrent infections of the lower urinary tract. *Urologija*. 2011; -6:12-16. (In Russ.)
3. Sinyakova L.A. Recurrent infections of the lower urinary tract - an interdisciplinary problem. *Medical Council*. 2014;9:100-102. (In Russ.)
4. Ibishev K.S. Some aspects of the treatment of persistent low urinary tract infections in women. *Urologija* 2014; 5:30-34. (In Russ.)
5. Ciani O., Grassi D., Tarricone R. An economic perspective on urinary tract infection: the «costs of resignation». *Clin. Drug Investig.* 2013;33(4):255-261. doi: 10.1007/s40261-013-0069-x
6. Sinyakova L.A., Kosova I.V. Prophylaxis of recurrences of urinary tract infection. *Urologija*. 2009; 2:22-25. (In Russ.)
7. Naber KG, Schaeffer AJ, Heyns CF, Matsumoto T, Shoskes DA, Bjerklund JTE. *Urogenital Infections*. The Netherlands: European Association of Urology, 2010.
8. *Guidelines on urological infection. EAU; 2015.*
9. Naboka YuL, Vasilyeva LI, Gudima IA, Kogan MI, Ibishev KS, Miroshnichenko EA. Microbial spectrum of urine and biopsies of the bladder in women with chronic recurrent cystitis. *Effective pharmacotherapy*. 2013;26:32-35. (In Russ.)
10. Naboka YuL, Kogan MI, Gudima IA, Chernitskaya ML, Ibishev KS et al. Role of nonclostridial anaerobes in the development of infectious and inflammatory diseases of the urinary and reproductive systems. *Urologija*. 2013;6:118-121. (In Russ.)
11. Gomberg MA, Vinarov AZ, Evdokimov VV. Herpetic infection in urological practice. *Effective pharmacotherapy*. 2012;43:6-9. (In Russ.)
12. Hansel DE, McKenney JK, Stephenson AJ, Chang SS. *The Urinary Tract. A comprehensive Guide to patient Diagnosis and Management*. New York: Springer Science+Business Media;2012/
13. Kulchavenya EV, Breusov AA. Importance of individual approach to the immunoprophylaxis of recurrent urogenital infection. *Urologija*. 2013;6:24-26. (In Russ.)
14. Kulchavenya EV, Breusov AA. Efficacy of uro-vaxom in recurrent infectious-inflammatory diseases of the urogenital system. *Urologija*. 2011;4:7-11. (In Russ.)
15. Ibishev KS. Expediency of interferonotherapy under recurrent infection of lower urinary tracts. *Lechashhij vrach*. 2013; 12:30-34. (In Russ.)

Сведения об авторах

Ибишев Халид Сулейманович, доктор медицинских наук, профессор кафедры урологии и репродуктивного здоровья человека с курсом детской урологии-андрологии ФПК и ППС ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России

Тел. +7 (928) 777-77-14; e-mail: Ibishev22@mail.ru

Краюткин Денис Валерьевич, аспирант кафедры урологии и репродуктивного здоровья человека с курсом детской урологии-андрологии ФПК и ППС ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России

Тел./факс (863) 201-44-48; e-mail: den_surgeon@mail.ru

Васильев Артем Александрович, студент 6 курса, педиатрического факультета ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России

Крайний Павел Александрович, ординатор кафедры урологии и репродуктивного здоровья человека с курсом детской урологии-андрологии ФПК и ППС ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России

Тел./факс (863) 250-40-79; e-mail: pavelkrajnyiy2015@mail.ru

Поступила: 22 февраля 2017

Received: February 22, 2017