

## РОЛЬ АТИПИЧНЫХ ВОЗБУДИТЕЛЕЙ УРОГЕНИТАЛЬНЫХ ИНФЕКЦИЙ У МУЖЧИН

Ковалык В.П.<sup>1,2</sup>, Ким Д.Г.<sup>2</sup>, Гомберг М.А.<sup>2</sup>, Гущин А.Е.<sup>2</sup>, Владимирова Е.В.<sup>1</sup>, Юрлов К.И.<sup>3</sup>, Куш А.А.<sup>3</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ Академия постдипломного образования «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства», Москва, e-mail: kovalyk@mail.ru;

<sup>2</sup>ГБУЗ «Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии департамента здравоохранения г. Москвы», Москва;

<sup>3</sup>ФГБУ «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва

В настоящее время этиология наиболее распространенных урогенитальных инфекций у мужчин – уретрита и хронического простатита / синдрома хронической тазовой боли – чаще всего не определена, что может влиять на эффективность проводимой терапии и возникновение осложнений со стороны репродуктивной сферы. Так, стандартная антибактериальная терапия, как правило, направленная на элиминацию наиболее часто встречающихся при НГУ бактерий, таких как *C.trachomatis* и *M.genitalium*, не учитывает те случаи, когда причиной заболевания оказываются анаэробные бактерии и вирусы. Поиск новых этиологических факторов с последующим назначением адекватной этиотропной терапии – актуальная тема научных исследований. Связь между бактериальным вагинозом у женщин и неспецифическим уретритом у их половых партнеров-мужчин позволила сформулировать гипотезу о роли анаэробов при НГУ у мужчин. Использование молекулярно-генетических методов дало возможность установить ряд закономерностей течения неярко выраженных клинически (low-grade) уретритов у мужчин, при которых очевидным этиологическим фактором выступают бактерии, ассоциированные с бактериальным вагинозом. Лечение, направленное на устранение этих микроорганизмов, позволяет избежать хронизации уретрита и восходящей каналикулярной инфекции в простату и/или придаток яичка. Повсеместное распространение герпес- и папилломавирусов сказывается и на состоянии мочеполовой сферы. Вирусные агенты часто оказываются важными кофакторами воспалительных процессов придаточных желез, что может приводить к снижению фертильности, вплоть до бесплодия. Показано влияние герпесвирусов IV–VI типов, а также ВПЧ высокого канцерогенного риска в качестве независимых факторов на развитие хронического простатита / синдрома хронической тазовой боли, осложненного снижением фертильности у мужчин.

Ключевые слова: вирусы герпеса, анаэробы, уретрит, простатит, бесплодие.

## THE ROLE OF ATYPICAL PATHOGENS OF UROGENITAL INFECTIONS IN MEN

Kovalyk V.P.<sup>1,2</sup>, Kim D.G.<sup>2</sup>, Gomberg M.A.<sup>2</sup>, Guschin A.E.<sup>2</sup>, Vladimirova E.V.<sup>1</sup>, Yurlov K.I.<sup>3</sup>, Kushch A.A.<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Academy of postgraduate education under FSFC of FMBA of Russia, Moscow, e-mail: kovalyk@mail.ru;

<sup>2</sup>Moscow Scientific and Practical Center of Dermatovenereology and Cosmetology, Moscow;

<sup>3</sup>Gamalei Institute of Epidemiology and Microbiology, Moscow

Currently, the etiology in the most common urogenital infections in men - urethritis and chronic prostatitis / chronic pelvic pain syndrome is usually unclear, which affects the effectiveness of the therapy and the occurrence of reproductive complications. Standard antibiotic therapy in NGU is usually directed against the most common bacterial infections, like *C.trachomatis* and *M.genitalium* and does not take into account a number of cases when anaerobic bacteria and viruses can act as etiological microbial agents to cause NGU. So, the search for a new etiological factors is important topic for scientific research. The association between bacterial vaginosis and nonspecific urethritis led researchers to hypothesize a role for anaerobes to cause NGU in men in these diseases. The use of nucleic acid amplification tests made it possible to establish a number of patterns in the course of low-grade urethritis, where in which bacteria associated with bacterial vaginosis matter. Treatment directed against at these microorganisms avoids chronic urethritis and ascending canalicular infection in the prostate and/or epididymis. The ubiquity of herpes and papillomaviruses affects the state of the urogenital area. Viral agents are often important cofactors inflammatory processes in the accessory glands, leading to infertility. The influence of herpesviruses IV-VI types, as well as HPV of high carcinogenic risk, as independent factors of chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome, complicated by male infertility, was shown.

Keywords: herpes viruses, anaerobes, urethritis, prostatitis, infertility.

Урогенитальные инфекции (УГИ) встречаются у 6–10% мужчин [1]. Частота УГИ у мужчин зависит от корректности использования диагностических критериев, а также выраженности клинической симптоматики. Наиболее характерными симптомами УГИ являются выделения из уретры и расстройства мочеиспускания – ноктурия, поллакиурия, ослабление струи мочи, чувство остаточной мочи. Дебют УГИ часто протекает в виде уретрита, после которого развивается, если лечение не проводят на ранних стадиях болезни, восходящее воспаление придаточных половых желез – простатит, эпидидимит. Осложнением последних, кроме постоянно беспокоящих клинических проявлений, является снижение фертильности, вплоть до развития мужского бесплодия.

Согласно определению ВОЗ 1993 г., урогенитальные инфекции у мужчин (в оригинальной терминологии – male accessory gland infections (MAGI)) верифицируют при наличии в анамнезе инфекций, передаваемых половым путем, мочевого инфекции, эпидидимита, обнаружении при исследовании признаков воспаления придаточных желез, лейкоцитов в секрете предстательной железы, моче или сперме и патоспермии.

В 1999 г. Национальный институт здоровья США разработал новую классификацию простатита, которая включает четыре диагностических критерия: острый бактериальный простатит (I), хронический бактериальный простатит (II), воспалительный (IIIa) или невоспалительный (IIIb) синдром хронической тазовой боли (СХТБ) и бессимптомный/гистологический воспалительный простатит (IV) (Krieger et al., 1999).

В то время как согласно диагностическому алгоритму, разработанному ВОЗ, ключевой предпосылкой для диагностики УГИ считается наличие аномалий спермы, классификация простатита Национального института здоровья США не рассматривает спермограмму как определяющий фактор в диагностическом процессе. В прошлом это было причиной недооценки распространенности патоспермии у пациентов с простатитом. Аналогичным образом Индекс симптомов хронического простатита, который представляет собой стандартизированный опросник, наиболее часто используемый для выявления симптомов простатита, учитывает только ирритативно-болевые симптомы мочевыводящих путей и не принимает во внимание наличие сексуальной дисфункции, которая сегодня считается важным симптомом/последствием УГИ.

Цель: представить новые данные об этиологии двух наиболее распространенных проявлений урогенитальных инфекций – уретрита и простатита.

**Материалы и методы исследования:** анализ зарубежных и отечественных исследований с использованием методов амплификации нуклеиновых кислот у больных с неспецифическим уретритом и хроническим простатитом / синдромом хронической тазовой боли IIIA.

## Результаты исследования и их обсуждение

**Уретрит** – воспаление мочеиспускательного канала, этиология которого до настоящего времени является предметом дискуссий и научного поиска. До 60% случаев уретрита составляют так называемый неспецифический уретрит (НСУ), при котором не обнаруживают традиционных инфекций, передаваемых половым путем, и лечат эмпирически с не всегда удовлетворительным результатом [2].

Поиск этиологических агентов в каждом случае неспецифического уретрита оценивается как наиболее перспективная задача, от решения которой зависит еще и профилактика таких осложнений, как уретропростатит и эпидидимит. В настоящее время, согласно клиническим рекомендациям Международного союза по борьбе с ИППП при выявлении уретрита, не связанного с известными инфекционными агентами, назначают эмпирическую терапию чаще всего доксициклином 100 мг дважды в день в течение 7 дней или азитромицин 1 г внутрь [3]. Такой подход не учитывает ряд ситуаций, при которых ни тетрациклины, ни макролиды нечувствительны к агенту, вызвавшему этот неспецифический уретрит. В частности, препараты этих групп неэффективны ни при вирусной инфекции, ни при наличии в уретре при уретрите лишь анаэробных микроорганизмов. Чем более точно определен этиологический спектр уретрита, тем более эффективно применение прецизионно-ориентированного лечения, которое поможет вовремя купировать воспалительный процесс в уретре и предотвратить его распространение каналикулярным путем на предстательную железу и придаток яичка.

Анаэробные бактерии (анаэробы) как потенциальные этиологические агенты уретрита уже около 25 лет привлекают внимание исследователей. Данный интерес возрос после получения доказательства связи неспецифического уретрита с бактериальным вагинозом. Так, исследование D. Taylor-Robinson (1997) показало, что наличие бактериального вагиноза у сексуальной партнерши в 7 раз повышает вероятность НСУ у их партнеров-мужчин [4]. Было показано, что бактериальная флора венечной борозды у мужчин схожа с микробным спектром бактериального вагиноза их партнерш, что свидетельствует о возможности инфицирования половых партнеров женщин с БВ.

Тем не менее, ограниченные диагностические возможности ввиду сложности культивирования анаэробов не позволяли идентифицировать их в качестве этиологических агентов уретрита. На протяжении двух десятилетий после выхода исследования D. Taylor-Robinson, несмотря на очевидность выводов, в российских и зарубежных руководствах имелось предостережение, что лечение мужчин не приводит к уменьшению рецидивов бактериального вагиноза у их сексуальных партнерш. И этот тезис подтверждался данными исследований. Однако отсутствие влияния лечения НСУ у половых партнеров на естественное

течение дисбиоза влагалища женщин возможно объяснить тем, что по протоколам такие уретриты у мужчин лечили не вполне релевантными препаратами в плане их влияния на аэробную микрофлору, поскольку стандартом терапии НСУ всегда служили препараты тетрациклинового ряда или макролиды. Однако связь «бактериальный вагиноз – уретрит» могла быть односторонней, т.е. высокая концентрация анаэробов при БВ закономерно может вызвать уретрит, но наличие относительно небольшого количества анаэробов в уретре никак не влияло на тяжесть течения дисбиоза влагалища.

Дилемма взаимоотношений БВ и НСУ начала разрешаться с внедрением в диагностику молекулярно-генетических исследований. Чувствительность и специфичность методов амплификации нуклеиновых кислот определили их в качестве золотого стандарта, этим заменили традиционные бактериологические исследования.

Начиная с 2013 г. наблюдается рост исследований по изучению роли БВ-ассоциированных бактерий при уретрите. Так, исследование L.E. Manhart et al., 2013, показало, что у 157 мужчин с уретритом 5 исследованных анаэробов (*Leptotrichia/Sneathia* spp., BVAB-2, BVAB-3, *Megasphaera* spp.) обнаруживались достоверно более часто, чем у 102 контрольных лиц [5].

Работа M. Frølund et al. (2019) показала, что НСУ были ассоциированы с недавно открытыми мегасфероподобными бактериями типа 1, однако бактериальная нагрузка этого анаэроба оказалась ниже клинической значимости. Также оказалось, что концентрация *Gardnerella vaginalis* была парадоксально ниже у пациентов с уретритом, чем в контрольной группе. Исследователи сделали вывод, что воспалительная реакция подавляет рост гарднерелл. Не подтверждены в этом исследовании ранее полученные L.E. Manhart данные об ассоциации других БВ-микроорганизмов с уретритом. Однако было сделано важное наблюдение: при росте концентрации *U. urealyticum* и *U. parvum* параллельно росли титры бактерий, ассоциированных с БВ, что указывает на симбиотические взаимоотношения между этими микроорганизмами в мужской уретре. Наиболее вероятное объяснение этому состоит в том, что повышение pH уретрального содержимого под воздействием уреаз создаст благоприятную среду для роста анаэробов. При этом данное исследование не подтверждает самостоятельную этиологическую роль *U. urealyticum* и *U. parvum* при уретрите [6].

Наше исследование с участием 166 гетеросексуальных мужчин и 174 их половых партнерш-женщин, обратившихся с целью обследования на ИППП, показало, что у женщин – половых партнерш мужчин с воспалением в уретре диагноз БВ был установлен более чем в 2 раза чаще, чем у половых партнерш здоровых мужчин из группы контроля [7]. Кроме того, антибактериальная терапия пациентов с НГУ нифурателем или клиндамицином, проявляющими активность в отношении анаэробных микроорганизмов, которая была

проведена согласно разработанному алгоритму, в основе которого был положен БВ-статус женщин – половых партнерш (наличие или отсутствие у них БВ), не только не уступала, а даже превосходила результаты эмпирической терапии доксициклином НГУ в отсутствие БВ у половых партнерш. Так, терапевтическая эффективность нифуратела, клиндамицина и доксициклина в лечении пациентов с НГУ составила 84%, 81,2% и 75% соответственно ( $p < 0,001$ ) [8].

**Хронический простатит / синдром хронической тазовой боли** – широко распространенное заболевание, которым страдают до 9% мужчин, значительно снижает их качество жизни. Бесплодие является социально значимым заболеванием, которое присуще до 15% семейных пар. В половине случаев причиной бесплодия является мужской фактор [9].

Поиск инфекционных агентов уретрита, «абактериального» ХП/СХТБ и бесплодия является предметом многих исследований. Присутствие атипичных микроорганизмов показано авторами в России и за рубежом.

Исследования, касающиеся возможной роли герпесвирусов и вирусов папилломы человека при ХП/СХТБ, пока единичны. Так, J. Xiao et al. (2013) проанализировали выявление атипичных микроорганизмов в секрете предстательной железы пациентов с абактериальным простатитом. В спектр исследования были включены ВПГ-2 типа, цитомегаловирусы и ВПЧ, которые, помимо других микробных агентов, были обнаружены при этом заболевании. Авторы сделали вывод об их возможной этиологической роли в развитии уретрита, а также что ВПЧ могут быть ассоциированы с интрапростатическим воспалением [10].

Нами ранее были описаны клинические случаи, когда у мужчин с ХП/СХТБ и бесплодием обнаруживали ассоциацию с вирусом герпеса 6-го типа и цитомегаловирусом. При этом противовирусное лечение аналогом нуклеозида и иммуотропным препаратом привело к ремиссии тазовой боли и рождению двух детей. В процессе лечения наблюдали отрицательную динамику вирусной нагрузки в секрете простаты и сперме, что коррелировало с положительным терапевтическим эффектом [11].

Известно, что герпесвирусы и ВПЧ не только оказывают патологическое влияние на добавочные железы, но и обладают прямым воздействием на показатели спермы. Вирусы простого герпеса (ВПГ) являются ДНК-вирусами семейства Herpesviridae. ВПГ включают два различных вируса – ВПГ-1 и ВПГ-2. К другим герпесвирусам относят вирус варицелла-зостер, вирус Эпштейна–Барр, цитомегаловирус, а также вирусы герпеса 6-го, 7-го и 8-го типа. Герпесвирусы передаются половым путем и нацелены на репродуктивную систему. ВПГ-1 вызывает оральные и, иногда, генитальные эрозии, в то время как ВПГ-2 является распространенной причиной генитального герпеса, который может привести к бесплодию как у мужчин, так и у женщин. ДНК герпесвирусов была обнаружена в сперме примерно у 50%

бессимптомных бесплодных мужчин [12]. Имеются данные о связи инфекции ВПГ с низкой концентрацией сперматозоидов, плохой подвижностью и увеличением клеток апоптоза. Гематоспермия и более низкий семенной объем, аномальная вязкость были обнаружены у мужчин, инфицированных ВПГ-2, что указывает на дисфункцию простаты. Bezold et al. (2007) сообщили о значительном снижении концентрации и подвижности сперматозоидов, а также о снижении концентрации цитратов и нейтральной  $\alpha$  глюкозидазы у мужчин, инфицированных ВПГ, предположили нарушение функции придатка яичка и простаты [13]. Наши собственные исследования показали, что вирусы Эпштейна–Барр, ЦМВ, ВГ-6 типа при наличии ХП/СХТБ приводили к снижению концентрации сперматозоидов и содержания форм с нормальным строением, а терапия с применением  $a2\beta$ -интерферонов сопровождалась достаточно продолжительной ремиссией, что приводило к разрешению болевой симптоматики, а в случае бесплодия – наступлению беременности и рождению детей [14].

Вирус папилломы человека (ВПЧ) является ДНК-содержащим вирусом, представляется наиболее распространенной во всем мире инфекцией, передаваемой половым путем. ВПЧ способен вызывать широкий спектр патологических изменений на месте внедрения – от достаточно безобидных папиллом до предраковых поражений и злокачественных новообразований. Известно более 170 идентифицированных и полностью секвенированных типов ВПЧ. Недавние исследования показывают, что инфекция ВПЧ способна влиять на мужскую фертильность. В случаях идиопатической астенозооспермии ДНК ВПЧ выявляли в сперматозоидах бесплодных пациентов, что подтверждает их роль в бесплодии [15].

У ВПЧ-инфицированных мужчин наблюдали достоверную связь между инфекцией и ухудшением параметров спермы, особенно снижение подвижности и концентрации сперматозоидов. Так, A. Garolla et al., 2012, сообщили, что ВПЧ может связываться с головкой сперматозоида и ухудшать подвижность спермиев у мужчин. Некоторые экзоны ДНК сперматозоидов подвергаются апоптотической фрагментации у мужчин, инфицированных ВПЧ [16]. Наши собственные исследования касались роли ВПЧ высокого канцерогенного риска. Оказалось, что они являются независимым фактором риска, ассоциированным с бесплодием и воспалительным синдромом хронической тазовой боли (ХП/СХТБ ША). В экспериментальном исследовании было показано, что ЦМВ способен инфицировать мужские половые клетки *in vivo* и *in vitro*, прикрепляясь к сперматозоидам и проникая внутрь этих клеток. Внутриклеточная локализация ЦМВ в головке, шейке и хвосте сперматозоидов может приводить к ухудшению их подвижности, нарушению функционирования генетического аппарата спермиев с последующим формированием клеток с аномальным строением, что приводит к нарушению фертильности спермы.

Герпесвирусы IV–VI типов и ВПЧ высокого канцерогенного риска при наличии ХП/СХТБ способны приводить к снижению концентрации сперматозоидов и уменьшению доли морфологически нормальных сперматозоидов. Оказалось, что наибольший вклад в ухудшение качества спермы вносит ЦМВ. В то же время ВЭБ может быть причиной парадоксального увеличения подвижности сперматозоидов [17].

ВПЧ ВКР при высокой вирусной нагрузке выступает в качестве провоспалительного агента при ХП/СХТБ. При этом коинфекция различными генотипами ВПЧ ВКР на фоне ХП/СХТБ ассоциирована с бесплодием. Несмотря на применение  $\alpha 2\beta$ -интерферона в лечении данных пациентов, мы не наблюдали существенной динамики качественного и количественного содержания ВПЧ, что диктует необходимость дальнейшего поиска эффективных терапевтических стратегий.

### **Заключение**

Таким образом, недавние успехи в исследовании роли атипичных возбудителей заметно расширяют наши представления об этиологическом спектре урогенитальных инфекций у мужчин, что позволяет придерживаться тактики прецизионной терапии этих заболеваний, тем самым повышается эффективность лечения как воспалительных заболеваний урогенитального тракта у мужчин, так и мужского фактора бесплодия.

### **Список литературы**

1. Pilatz A., Boecker M., Schuppe H.C., Diemer T., Wagenlehner F. Infection and infertility. *Urologe A*. 2016. № 55 (7). С. 883-889.
2. Moi H., Blee K., Horner P.J. Management of non-gonococcal urethritis. *BMC Infect Dis*. 2015. № 15. P. 294.
3. Horner P.J., Blee K., Falk L., van der Meijden W., Moi H. European guideline on the management of non-gonococcal urethritis. *Int. J. STD AIDS*. 2016. № 27 (11). P. 928-937.
4. Keane F.E., Thomas B.J., Whitaker L., Renton A., Taylor-Robinson D. An association between non-gonococcal urethritis and bacterial vaginosis and the implications for patients and their sexual partners. *Genitourin Med*. 1997. № 73 (5). P. 373-377.
5. Manhart L.E., Khosropour C.M., Liu C., Gillespie C.W., Depner K., Fiedler T., Marrazzo J.M., Fredricks D.N. Bacterial vaginosis-associated bacteria in men: association of *Leptotrichia/Sneathia* spp. with nongonococcal urethritis. *Sex Transm Dis*. 2013. № 40 (12). P. 944-949.

6. Frølund M., Falk L., Ahrens P., Jensen J.S. Detection of ureaplasmas and bacterial vaginosis associated bacteria and their association with non-gonococcal urethritis in men. *PLoS One*. 2019. № 14 (4). P. e0214425.
7. Гомберг М.А., Ким Д.Г., Гушин А.Е. Клинические особенности негонококкового уретрита у мужчин, ассоциированного с наличием бактериального вагиноза у их половых партнеров // *Клиническая дерматология и венерология*. 2020. № 19 (6). С. 836-845.
8. Ким Д.Г., Ким П.И., Гушин А.Е., Гомберг М.А. Опыт лечения НГУ у мужчин, ассоциированного с бактериальным вагинозом у их половых партнеров // *Клиническая дерматология и венерология*. 2020. № 4. С. 520-526.
9. Choy J.T., Eisenberg M.L. Male infertility as a window to health. *Fertil Steril*. 2018. № 110 (5). С. 810-814.
10. Xiao J., Ren L., Lv H., Ding Q., Lou S., Zhang W., Dong Z. Atypical microorganisms in expressed prostatic secretion from patients with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: microbiological results from a case-control study. *Urol Int*. 2013. № 91 (4). С. 410-416.
11. Ковалык В.П., Малиновская В.В., Шувалов А.Н., Курило Л.Ф., Гомберг М.А., Куц А.А., Мужское бесплодие, ассоциированное с цитомегаловирусной инфекцией // *Андрология и генитальная хирургия*. 2021. Т. 22. № 1. С. 85-89.
12. Pallier C., Tebourbi L., Chopineau-Proust S., Schoevaert D., Nordmann P., Testart J., Courtot A.M. Herpesvirus, cytomegalovirus, human sperm and assisted fertilization. *Hum Reprod*. 2002. № 17 (5). С. 1281-1287.
13. Bezold G., Politch J.A., Kiviat N.B., Kuypers J.M., Wolff H., Anderson D.J. Prevalence of sexually transmissible pathogens in semen from asymptomatic male infertility patients with and without leukocytospermia. *Fertil Steril*. 2007. № 87 (5). С. 1087-1097.
14. Ковалык В.П., Гомберг М.А., Юрлов К.И., Куц А.А. Ассоциация вируса герпеса человека 6 типа с синдромом хронической тазовой боли // *РМЖ*. 2021. № 6. С. 53-55.
15. Foresta C., Noventa M., De Toni L., Gizzo S., Garolla A. HPV-DNA sperm infection and infertility: from a systematic literature review to a possible clinical management proposal. *Andrology*. 2015. № 3 (2). С. 163-173.
16. Garolla A., Pizzol D., Bertoldo A., Menegazzo M., Barzon L., Foresta C. Sperm viral infection and male infertility: focus on HBV, HCV, HIV, HPV, HSV, HCMV, and AAV. *J. Reprod Immunol*. 2013. № 100 (1). С. 20-29.
17. Ковалык В.П., Гомберг М.А., Брагина Е.Е. и др. Роль герпесвирусов при мужском бесплодии // *Российский медицинский журнал. Медицинское обозрение*. 2021. № 5 (3). С. 123-129.