

## Венерическая лимфогранулёма: эпидемия «старой» болезни в новых регионах

Е.Д. Федина<sup>1</sup>, Д.Е. Бахирев<sup>2</sup>, Н.И. Колкова<sup>1</sup>, Н.А. Зигангирова<sup>1</sup>

<sup>1</sup> НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи, Москва, Россия

<sup>2</sup> Российский университет дружбы народов, Москва, Россия

Представлен обзор современного состояния проблемы *венерической лимфогранулёмы* (ВЛ) в западном мире. Венерическая лимфогранулёма – инфекция, передаваемая половым путем, возбудителем которой является *Chlamydia trachomatis* сероваров L1, L2 и L3. Эта инфекция приобрела актуальность в последние несколько лет из-за многочисленных вспышек в Европе и США. Их особенностью служил тот факт, что большинство случаев инфицирования было вызвано сероваром L2. Кроме того, заболевание было распространено в основном среди гомосексуалистов и в большинстве случаев имело клиническую симптоматику проктита. Последние случаи инфицирования регистрируются преиму-

щественно у ВИЧ-положительных пациентов. Для диагностики ВЛ применяется полимеразная цепная реакция, позволяющая дифференцировать штаммы, вызывающие ВЛ, от других штаммов *Chlamydia trachomatis*. Препаратом выбора при лечении является доксицилин, применяемый в течение 21 дня. Для снижения уровня распространения ВЛ требуется знание как эпидемиологических особенностей распространения заболевания, так и понимание генетических и микробиологических характеристик возбудителя этой инфекции.

**Ключевые слова:** венерическая лимфогранулёма, хламидии, эпидемия, генотипирование.

## Lymphogranuloma Venereum: Epidemic of the Old Disease in New Regions

E.D. Fedina<sup>1</sup>, D.E. Bakhirev<sup>2</sup>, N.I. Kolkova<sup>1</sup>, N.A. Zigangirova<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Research Institute of Epidemiology and Microbiology named after N.F. Gamaleya, Moscow, Russia

<sup>2</sup> Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia

This paper reviews a current state of the lymphogranuloma venereum in developed countries. Lymphogranuloma venereum is a sexually transmitted disease caused by *Chlamydia trachomatis* serovars L1, L2, and L3. Over the last years, this infection has raised its relevance because of multiple outbreaks in Europe and US. The following specific features of this infection were found: most cases were caused by serovar L2, affected mainly homosexual men, and clinically presented as a proctitis. The most recent cases were reported predominantly in HIV-infected

patients. Polymerase chain reaction (PCR) is usually used to differentiate between strains causing lymphogranuloma venereum and other *Chlamydia trachomatis* strains. Doxycycline is a drug of choice for lymphogranuloma venereum and requires 21-day treatment course. In order to reduce incidence of lymphogranuloma venereum, epidemiological data as well as genetic and microbiologic characteristics of this pathogen should be recognized.

**Key words:** lymphogranuloma venereum, Chlamydia, epidemic, genotyping.

Контактный адрес:  
Елена Дмитриевна Федина  
Эл. почта: e.fedina@mail.ru

## Введение

Венерическая лимфогранулёма (ВЛ), называемая также лимфогранулематоз венерический, четвёртая венерическая болезнь, болезнь Дюрана–Никола–Фавра, венерическая лимфопатия, подострый паховый параденит, паховый гнойный микропараденит, климатический бубон – инфекционное заболевание лимфатической системы, описанное ещё в 1890 году в США под названием «опухолевидный бубон» [1]. Эта инфекция передается половым путем и вызывается сероварами L1–L3 *Chlamydia trachomatis*.

Если раньше ВЛ считалась эндемическим заболеванием среди жителей тропического и субтропического климата и редко встречалась в западном мире, то сегодня в странах Северной Америки и Западной Европы ВЛ приобрела эпидемический характер, в основном среди мужчин-гомосексуалистов.

Болезнь характеризуется специфическим поражением лимфатической системы и проявляется двумя основными клиническими синдромами – паховым и аноректальным, в зависимости от локализации первичного очага инфекции. Болезнь протекает в несколько стадий. При отсутствии лечения на ранних этапах развития инфекции распространение воспалительного процесса приводит к нарушению структуры лимфатических узлов и обструкции лимфатических сосудов. Впоследствии болезнь может осложниться парапроктитом с образованием наружных свищей, прямокишечно-влагалищных свищей, стриктур прямой кишки и мочеиспускательного канала, слоновостью половых органов [1].

## Микробиологическая характеристика

Вид *Chlamydia trachomatis* подразделяется на 15 сероваров, отличающихся последовательностями иммуногенных эпитопов основного белка наружной мембраны. Серовары А, В, Ва и С вызывают трахому, серовары D–K – урогенитальную патологию и конъюнктивит, являясь наиболее частой причиной инфекций, передаваемых половым путем (ИППП) [2]. Серовары L1, L2 и L3 – возбудители венерической лимфогранулёмы. Они способны размножаться в клетках различного происхождения и при естественной инфекции (в отличие от сероваров D–K), обладают выраженным лимфотропизмом, определяя лимфопролиферативный характер болезни [3]. У пациентов с ВЛ наиболее часто выявляется серовар L2. Его подразделяют на геноварианты L2, L2', L2a, L2b. За последние годы появились сообщения о спорадических случаях инфекции, вызванной сероварами L1 и L3. Например, J.E. Bauwens и

соавт. [4] описывают случай выявления серовара L1, а E.X. Kang и соавт. недавно описали первый подтверждённый случай ВЛ, вызванный сероваром L3, зарегистрированный в Китае у 41-летней женщины [5].

Изучение особенностей генома ВЛ-сероваров *C. trachomatis* является в настоящее время весьма перспективным направлением молекулярной биологии. Генотипирование этих штаммов, в первую очередь, базируется на обнаружении изменчивости гена *ompA*. Доказано, что ген *ompA* представляет собой рекомбинантную последовательность нуклеотидов, которая варьируется или частично, или полностью как внутри, так и между штаммами *C. trachomatis*, включая и ВЛ-серовары [6]. Разработанный протокол мультилокусного секвенирования (MLST) [7], включающий 7 основных локусов для выявления геновариантов *C. trachomatis*, показал, что генотипирование только *ompA* недостаточно для обнаружения всех иммунологических и антигенных вариантов. Для дифференциации ВЛ и не-ВЛ сероваров *C. trachomatis* в настоящее время используются различные методы амплификации L-серовар-специфической области гена *pmpH*.

В недавних работах [6, 8] было проведено полное геномное секвенирование клинических изолятов, полученных от больных ВЛ.

Согласно мнению, поддерживаемому исследователями из Европы и Северной Америки [6], изоляты ВЛ, полученные в Европе и США при проктитах, не являются недавно возникшими штаммами, а, вероятно, представляют собой новые генетические варианты известных штаммов, вызывающие новые клинические манифестации. Авторами было проведено полное геномное секвенирование выделенного при проктите изолята при сравнении с лабораторным референс-штаммом *C. trachomatis* L2/Bu434 [8].

Во-первых, в этой работе было показано, что геном ВЛ штаммов очень близок к другим, ранее секвенированным глазным и генитальным изолятам. При этом дополнительные ДНК последовательности, выявленные у ВЛ штаммов, могут объяснять различия в тканевом тропизме и характере протекания заболевания при инфицировании разными биоварами.

Во-вторых, стало понятным, что потеря генов и/или мутационные события являются ведущими механизмами адаптации к макроорганизму и выработки тканевого тропизма. Основная область геновой изменчивости *C. trachomatis* расположена в «зоне пластичности». В частности, как было показано ранее R.J. Belland и соавт. [9], потеря или нарушения гена цитотоксина *C. trachomatis* связаны с генетическими изменениями в этой области.

Однако полученные результаты этого исследования показали значимое отсутствие варибельности, приводящей к изменению кодирующих последовательностей в различных областях генома у ВЛ-сероваров при сравнении с другими сероварами. Более того, было показано, что геном свежывыделенного штамма L2c при проктите почти идентичен таковому лабораторного штамма L2/Vu434, хотя клинический штамм вызывает атипичную симптоматику. При этом, если выявленные точечные нуклеотидные замены и могут вызывать некоторые изменения функции ключевых генов, в этом исследовании не было выявлено дополнительных кодирующих последовательностей у штамма L2c, которые объясняли бы различия в клинических симптомах. Об этом же свидетельствует работа J. Schachter и J. Moncada [10], в которой ВЛ-штамм, вызывающий проктит, не является вновь возникшим, а представляет собой классический ВЛ-вариант, циркулировавший в человеческой популяции длительное время, т. е. «старый штамм, вызывающий новую болезнь».

Этот необычный ВЛ-штамм UCH-1, получивший в дальнейшем название L2c, изолирован от ВИЧ-отрицательного мужчины-гомосексуалиста с тяжелым геморрагическим проктитом. В культуре клеток штамм L2c образует не сливающиеся друг с другом включения, похожие на гроздь винограда, и характеризуется токсическим фенотипом, в отличие от других известных ВЛ-штаммов. Секвенирование генома показало, что L2c образовался в результате рекомбинации между варибельными генами сероваров L2 и D с высоко консервативными областями генетического обмена. Вставки и делеции были обнаружены в промоторе гена *ftsK*, генах *tarp* и *hctB*, которые кодируют ключевые белки, участвующие в репликации, формировании включений и деятельности H1-гистонподобного белка соответственно. Биоинформационный и статистический анализы показали, что эти мутации влияют на функции гена и/или белка и определяют не только уникальную морфологию культуры, но и, что более важно, клинические проявления болезни. Поскольку рекомбинантные гены выявляют на основе анализа их нуклеотидных последовательностей, авторы в своей работе приводят доказательства существования рекомбинантных последовательностей между вирулентным, инвазивным ВЛ-сероваром и неинвазивным урогенитальным сероваром. Учитывая отсутствие лабораторной генетической системы для получения стабильных хламидийных мутантов, авторы уверены, что обнаружение естественных рекомбинантов может про-

яснить функции гена и предоставить возможности для изменения генома возбудителя [8].

### Клиническая характеристика ВЛ

Инкубационный период венерической лимфогранулёмы длится 5–30 дней. По его окончании появляется первичный очаг инфекции. ВЛ характеризуется двумя наиболее распространёнными клиническими синдромами: паховым и аноректальным. При паховом синдроме в первичном очаге инфицирования появляются неспецифические поражения в виде папул, пустул, эрозий, поверхностных язв с мягким дном, которые локализуются на головке полового члена или на половых губах, задней стенке влагалища, уздечке половых губ. В ряде случаев первичный очаг инфекции локализуется на слизистой мочеиспускательного канала или канала шейки матки. При аноректальном синдроме первичные поражения локализуются в заднепроходном канале или прямой кишке.

Из первичного очага возбудитель по лимфатическим сосудам проникает в регионарные лимфоузлы. От места внедрения возбудителя зависит локализация лимфаденита. У гетеросексуальных мужчин при ВЛ обычно наблюдается паховый синдром. Через 2–6 нед после предполагаемого заражения увеличиваются и становятся болезненными поверхностные паховые лимфоузлы. У двух третей больных поражение одностороннее, при этом часто пальпируются глубокие паховые и подвздошные лимфоузлы. Пораженные лимфоузлы сначала между собой не спаяны, но по мере развития периаденита они сливаются в единый конгломерат, появляется флюктуация. Покрывающая лимфоузлы кожа неподвижна, воспалена, истончена. В конце концов бубоны вскрываются с образованием многочисленных свищей. Биопсия бубона выявляет звездчатые абсцессы, которые, сливаясь, образуют крупные гнойно-некротические очаги [11].

У гомосексуалистов ВЛ обычно проявляется ректальным синдромом. Инфицированные люди страдают тенезмами, запорами, аноректальными болями, слизисто-гнойными выделениями, диареей, болями в животе. При ректороманоскопии обнаруживают язвенный проктит или проктоколит, гнойный экссудат, кровоточивость слизистой [12].

Как паховый, так и ректальный синдромы при ВЛ сопровождаются нарушением общего состояния. При ректальном синдроме возможны лихорадка, озноб, головная боль, потеря аппетита, миалгия, артралгия, симптомы раздражения мозговых оболочек. Нелеченый проктит может осложняться парапроктитом с образованием наружных свищей,

прямокишечно-влагалищными и прямокишечно-пузырными свищами [13].

При паховом синдроме ВЛ может протекать как прогрессирующее хроническое поражение полового члена, мошонки и мочеиспускательного канала с изъязвлением, фиброзом и образованием стриктур. Сопутствующая обструкция лимфатических сосудов приводит к слоновости половых органов. Стриктура мочеиспускательного канала локализуется в перепончатой и предстательной части и приводит к хронической задержке мочи.

Дифференциальную диагностику ВЛ проводят с сифилисом, мягким шанкром, паховой гранулёмой, герпесом, туберкулезом кожи, хронической язвенной вегетирующей пиодермией, лимфогранулематозом, туляремией, злокачественными опухолями, актиномикозом; при ректальном синдроме – с болезнью Крона [1, 12, 14].

### Эпидемиология ВЛ

Венерическая лимфогранулема является эндемическим заболеванием для ряда тропических и субтропических стран Южной Америки, Западной и Восточной Африки, стран Карибского бассейна и для многих районов Азии, хотя эпидемиология ВЛ в этих областях не была систематически описана.

До начала XXI века венерическая лимфогранулема встречалась лишь спорадически в Европе, Северной Америке и других промышленно развитых странах и была связана с завозными случаями инфекции [1].

**Первая вспышка в Европе.** Первый случай лимфогранулематозного проктита в Европе был обнаружен в Роттердаме (Нидерланды) в 2003 году у недавно инфицированного ВИЧ-положительного бисексуала [15]. У больного отмечался двусторонний паховый лимфаденит, перианальная язва и общее недомогание. При отслеживании его половых контактов была обнаружена группа из 13 мужчин-гомосексуалистов, инфицированных сероваром L2 *C. trachomatis*, большинство из которых были ВИЧ-положительными. У их партнёров отмечались неспецифические кишечные симптомы средней продолжительностью в 3 месяца, 46% из них имели другие сопутствующие ИППП [16, 17].

Относительно недавно описанный геновариант L2b *C. trachomatis* рассматривается в настоящее время в качестве основного возбудителя ВЛ [18–20]. Считают, тем не менее, что этот геновариант циркулирует в Голландии с 2000 года. Более ранних сведений нет, так как до этого времени не проводили генотипирование изолятов.

Этот же геновариант L2b *C. trachomatis* также был ретроспективно обнаружен в ректальных про-

бах у мужчин, имеющих секс с мужчинами – MSM (от англ. «men who have sex with men»), полученных с 1979 по 1985 гг. в Сан-Франциско. Среди всех собранных образцов 67,3% были положительны по *C. trachomatis* и геновариант L2b был обнаружен в 13% из них [21]. Этот факт может подтверждать гипотезу некоторых авторов о существовании нераспознанной эндемии ВЛ в развитых странах в течение, по крайней мере, 20 последних лет, а не о появлении этого заболевания [18, 22].

В пользу этой гипотезы свидетельствует то, что до 2003 года никаких систематических наблюдений за ВЛ не проводилось [23]. Диагностические тесты, необходимые для обнаружения хламидийных ВЛ-сероваров, были не всегда доступны. При выявлении *C. trachomatis* в анальных пробах диагноз регистрировался как хламидийный проктит. При этом дополнительная дифференциальная диагностика на ВЛ-серовары не выполнялась.

**Современные статистические показатели распространения.** По данным обзора Европейского центра по контролю и профилактике заболеваний «Sexually transmitted infections in Europe 1990–2010», в период с 2000 по 2010 гг. в шести странах ЕС (Бельгия, Дания, Ирландия, Нидерланды, Великобритания и Чехия) было зарегистрировано 1942 случая заболевания ВЛ [24]. В 2009 году было зарегистрировано 245 случаев, в 2010 году – 503 случая ВЛ. По отдельным странам официальная статистика за эти годы дает следующие данные. В Бельгии было зарегистрировано 36 случаев ВЛ, в Дании – 47, в Ирландии – 13, в Нидерландах – 479, в Чехии – 1 и в Соединенном Королевстве – 1367. Из них самый высокий удельный вес ВЛ зарегистрирован в возрастной группе от 35 до 44 лет. Также известно, что 98% всех инфицированных ВЛ – это мужчины-гомосексуалисты.

Истинная заболеваемость в других странах ВЛ неизвестна. В 2009 году Кипр, Эстония, Финляндия, Венгрия, Латвия, Люксембург, Мальта, Польша, Словения и Швеция сообщили об отсутствии ВЛ на их территории. Однако в течение последних трёх лет из целого ряда европейских стран поступает информация о появлении диагностированных случаев этого заболевания. Так, французский Национальный центр по исследованию хламидиозов (NRC) в Бордо обнаружил показатели по заболеваемости ВЛ только в 2011 году, когда впервые были генотипированы изоляты, выделенные из аноректальных образцов. Сбор таких проб осуществлялся с 2002 года [25]. Среди 2012 образцов, положительных на *C. trachomatis*, 1273 из них оказались ВЛ-сероварами.

Также из этого центра поступила информация о первом в Европе случае проктита, вызванного

геновариантом L2b *C. trachomatis*, у женщины [26]. Сообщения о впервые выявленных случаях ВЛ поступили из Португалии (2 пациента в 2010 г.) [27], из Швейцарии – 12 случаев проктита у MSM в 2010 г. [28].

По данным одной из клиник ИППП, в Барселоне была зарегистрирована вспышка ВЛ в период между сентябрем 2007 года и январем 2008 года, когда были выявлены 7 случаев заболевания. Все пациенты MSM, средний возраст 36 лет. Средняя продолжительность течения болезни с момента появления симптомов проктита – 28 дней. Все пациенты инфицированы ВИЧ в среднем в течение 5 лет [29, 30].

Первый случай заболевания ВЛ в Италии зарегистрирован в 2006 году, и до марта 2008 года выявлено 13 случаев ВЛ, все у MSM. В десяти случаях отмечалась симптоматика ВЛ проктита и в трёх случаях диагностировался паховый лимфаденит [31, 32].

Для остальных стран Европы нет доступной информации о заболеваемости ВЛ. Возможно, отсутствие статистики связано с тем, что многие специализированные частные медицинские учреждения считают эту информацию конфиденциальной и не предоставляют отчётность по ВЛ. Неэффективный контроль за этим заболеванием в разных странах может быть также связан с отсутствием доступных диагностических коммерческих тест-систем для генотипирования штаммов при подозрении на хламидийную инфекцию. Другой причиной может являться неправильная диагностика болезни, когда клинические проявления или неспецифичны, или имеет место бессимптомное течение болезни. Поэтому, вероятно, истинная заболеваемость ВЛ значительно превышает регистрируемую в настоящее время.

Что касается России, то на сегодняшний день официальных эпидемиологических данных по ВЛ нет. Паховый лимфогранулематоз рассматривают как относительно редкое венерическое заболевание, и единичные случаи заболевания связывают с завозом инфекции из регионов ее распространения.

**Факторы риска эпидемии.** По данным обзора Европейского центра по контролю и профилактике заболеваний «Sexually transmitted infections in Europe 1990–2010» [24], почти все случаи ВЛ, зарегистрированные в Европе в период с 2000 по 2010 г., были диагностированы у мужчин, которые практиковали секс с мужчинами (98%). Известно также, что в 2010 году из 495 случаев ВЛ, когда был известен ВИЧ-статус инфицированных MSM, подавляющее большинство из них (82%) были

ВИЧ-положительны. В период с 2004 по 2010 г. ВИЧ статус был известен для 1931 инфицированных ВЛ-сероварами *C. trachomatis*, и 74% из них были ВИЧ-положительными.

В недавнем обзоре М.М. Ronn и Н. Ward [14], проанализировав 13 мета-аналитических исследований, посвящённых количественной оценке связи между ВЛ и ВИЧ в контексте текущего появления ВЛ, показали, что распространённость ВИЧ-инфекции среди больных ВЛ колеблется от 67 до 100%. Авторы сделали вывод о существовании значимой связи между ВИЧ и ВЛ. Проведённый ими анализ показал, что вероятность наличия ВИЧ у мужчин, практикующих секс с мужчинами, с ВЛ в 8 раз выше, чем у больных, инфицированных не-ВЛ штаммами *C. trachomatis*.

ВИЧ-инфекция считается важнейшим фактором риска для аноректальной ВЛ [33]. Авторы обзора отмечают, что в большинстве исследований ректальные симптомы и проктит были доминирующими проявлениями ВЛ. По данным двух крупных исследований в Великобритании и Нидерландах, в 90 и 91% подтвержденных случаев ВЛ соответственно основным проявлением болезни был проктит [34]. В ещё одном масштабном французском исследовании в системы наблюдения включали только ректальные соскобы с материалом от больных проктитом [35].

Возможно, причиной столь тесной ассоциации являются биологические взаимодействия между возбудителями ВЛ и ВИЧ. Результаты исследований [14] показали, что ВИЧ-инфекция вызывает как функциональные, так и органические патологические изменения в желудочно-кишечном тракте, а кроме того, приводит к нарушению функции лимфоцитов, что может способствовать инфицированию ВЛ сероварами *C. trachomatis*. Так, в южноафриканской группе пациентов с генитальными язвами ВЛ диагностировалась гораздо чаще среди ВИЧ-инфицированных пациентов, чем среди неинфицированных с относительным риском 1,3 (95% доверительный интервал 1,2–1,4) [36]. Кроме того, в 80-х годах прошлого столетия на Багамских островах были зарегистрированы последовательные эпидемии паховых аденопатий (в т. ч. бубонной ВЛ) и ВИЧ-инфекции среди гетеросексуалов, практиковавших незащищённый секс и употреблявших кокаин или крэк [37]. С другой стороны, язвенный характер ВЛ может способствовать заражению и передаче ВИЧ и других ИППП, а также других передаваемых через кровь заболеваний (гепатит С), что подтверждается высокой частотой ассоциаций ВЛ с ИППП у этих пациентов. Хотя гепатит С формально не относится к ИППП, доля его рас-

пространности среди гомосексуалистов, практикующих незащищённый анальный секс, неизменно высока [38].

Одной из наиболее убедительных гипотез о причинах столь высокого уровня распространения ВЛ среди ВИЧ-инфицированных MSM является поведение высокого риска. Часто мужчины, практикующие секс с мужчинами, используют некоторые поведенческие стратегии с целью снизить риск заражения или передачи ВИЧ. Например, одна из таких стратегий – серосортинг (выбор сексуального партнера с таким же ВИЧ-статусом, часто для занятия незащищенным сексом) [39], которая может снизить число новых случаев ВИЧ-инфекции, но также при этом способствует весьма быстрому распространению других ИППП [40].

Немаловажным фактором риска передачи инфекции является изначально поставленный ошибочный диагноз у пациентов с длительно протекающей желудочно-кишечной симптоматикой, поскольку, как уже было сказано, заболевание во многом напоминает болезнь Крона.

В некоторых исследованиях отмечалось наличие значительной группы пациентов, положительно диагностированных по ВЛ, с отсутствием симптомов или незначительными признаками болезни, что также могло способствовать недооценке заболеваемости [23, 41].

### Диагностика ВЛ

В настоящее время для диагностики ВЛ используют иммунологические, микробиологические и молекулярно-биологические методы.

Внутрикожный тест с инактивированным возбудителем, вызывающим аллергическую реакцию замедленного типа, или проба Фрея, впервые был разработан в 1925 году [42]. Антиген Фрея представляет собой специально обработанный в тепловом режиме гной из не вскрытых бубонов больного человека. За рубежом и в России выпускались стандартизованные, готовые к применению антигены. Препарат в количестве 0,1 мл вводят внутрикожно в среднюю треть сгибательной поверхности предплечья. Результат (появление папулы, папуловезикулы) фиксируют через 48–72 ч. При положительном результате появляется один из названных элементов размером 6–15 мм, что соответствует титру антител к возбудителю выше 1:16. В настоящее время этот метод применяется редко из-за низкой чувствительности и специфичности в результате перекрестных реакций с другими хламидийными сероварами и из-за высокого риска заражения вирусами гепатитов В и С и ВИЧ.

*Реакция связывания комплемента* (РСК) с хламидийным антигеном является весьма чувствительной, но не строго специфичной. Антитела начинают выявляться на 3–4-й неделе после заражения. Положительный диагноз ВЛ может быть поставлен при титре в РСК 1:64 и выше.

Для серодиагностики ВЛ наиболее часто используют *иммуноферментный анализ* (ИФА) на наличие антител, реакцию *микробиофлюоресценции* (МИФ) для выявления антител, реакцию радиозотопной преципитации с моноклональными антителами. МИФ-тест считается положительным, если титр антител больше, чем 1:256. Основным недостатком этих тестов является невозможность дифференцировки ВЛ и не-ВЛ сероваров *C. trachomatis*.

Для дифференцировки ВЛ и не-ВЛ сероваров *C. trachomatis* разработаны специфические и высокочувствительные тест-системы, основанные на реакции амплификации нуклеиновых кислот. В 2005 году S.A. Mogge и соавт. [43] сообщили о разработке ПЦР «в реальном времени» (ПЦР-РВ) для диагностики ВЛ-сероваров *C. trachomatis*. Генотипирование ВЛ-штаммов базируется на обнаружении переменных нуклеотидных последовательностей генов *ompA* (белок наружной мембраны) и *ptpH* (полиморфный мембранный белок H) в ректальных соскобах (при клинической симптоматике проктита), фарингеальных соскобах (при ангине), отделяемом из язв или биоптатах лимфатического узла (при генитальных язвах и лимфаденопатии).

Также для диагностики ВЛ иногда используют посев на клеточные культуры и ректальная биопсия [36, 44]. При биопсии у пациентов с проктитом обнаруживают отечность слизистой оболочки с нейтрофилиёзом или плазмозитозом, в зависимости от длительности заболевания [45].

### Контроль и профилактика ВЛ

Важное значение для профилактики ВЛ имеет информированность общественности о симптомах и течении заболевания. Например, Фонд Шорера (Schorer Foundation) сыграл важнейшую роль в повышении осведомленности населения о группах риска и диагностике заболевания во время голландской вспышки ВЛ в 2004–2005 гг. [46].

Семейные врачи, терапевты и педиатры должны быть ещё раз проинформированы об атипичных проявлениях болезни во время последних вспышек заболевания ВЛ.

Кроме того, необходимо внедрить современные системы наблюдения за состоянием здоровья населения в тех странах, которые испытывают недостаток в программах эффективного надзора. Например,

такую высокоэффективную систему по выявлению случаев ВЛ в 2004 году в Великобритании создало Центральное Агентство охраны здоровья [47]. Похожая система наблюдения начала работать под руководством Агентства общественного здравоохранения Канады в 2005 году [48].

Система оповещения *Европейского общества по контролю за ИППП* (ESSTI), основанная в 2003 году, оказала большую помощь в повышении обмена информацией о вспышках ВЛ в странах Европы [49]. Очевидно, что такой многоплановый подход, включающий в себя все эти профилактические стратегии, не позволит локальным вспышкам ВЛ перерасти в полномасштабную эпидемию.

Руководство Европейского центра по контролю и профилактике заболеваний, выпущенное ещё в 2006 году, рекомендовало любому, кто имел половой контакт с человеком с диагнозом ВЛ, в течение 60 дней после появления клинических симптомов пройти диагностическое обследование на ВЛ. При отсутствии симптомов контактными лицам следует принять 1 г азитромицина однократно или доксициклин в дозе 100 мг 2 раза в сутки в течение 7 дней [50]. Если тест на ВЛ окажется положительным, то должно быть проведено 3-недельное лечение доксициклином.

Таким образом, ВЛ становится универсальной проблемой для многих стран. Очевидно, что особое внимание должно быть уделено изменению поведенческих привычек, что будет способствовать ограничению распространения ВЛ и позволит контролировать регулярно возникающие вспышки этой инфекции. Сексуально активные люди, особенно гомосексуальные мужчины, должны быть проинструктированы о необходимости использова-

ния барьерной защиты во всех формах при половых контактах.

Для своевременного выявления случаев заболевания ВЛ необходимо разработать и внедрить методы специфической диагностики на основе современных методов ПЦР и генотипирования. Точная этиологическая диагностика ВЛ должна определять тактику лечения, которая во многом отличается от терапии урогенитального хламидиоза по длительности лечения антибиотиками.

Таким образом, для решения проблемы снижения уровня распространения ВЛ среди MSM требуется глубокое понимание генетических и микробиологических характеристик возбудителя этой инфекции, большое значение имеет изучение иммунологических взаимодействий инфекции и иммунной системы человека, особенно при иммунодефицитах.

Суммируя вышесказанное, следует отметить, что заболеваемость ВЛ в настоящее время приобрела эпидемический характер среди ВИЧ-инфицированных мужчин, практикующих секс с мужчинами. Для правильной оценки заболеваемости и снижения распространения возбудителя необходима разработка универсальной современной системы наблюдения и контроля для стран с большим числом ВИЧ-инфицированных. Эта система должна включать стандартные алгоритмы обследования симптоматических больных и их сексуальных контактов, диагностический скрининг ректальных образцов бессимптомных или малосимптомных пациентов из групп риска и проведение регулярных мероприятий по информированию общественных групп и медицинских работников о настороженности в отношении ВЛ.

## Литература

1. Лобзин Ю.В., Позняк А.Л., Сидорчук С.Н. Хламидийные инфекции. Диагностика, клиника, лечение, реабилитация. Руководство для врачей. - СПб.: Фолиант, 2010. - 480 с.
2. Pannekoek Y., Morelli G., Kusecek B., et al. Multi locus sequence typing of *Chlamydiales*: clonal groupings within the obligate intracellular bacteria *Chlamydia trachomatis*. BMC Microbiol 2008; 8:42.
3. Schachter J.N Chlamydial infections (first of three parts). Engl J Med 1978; 23; 298(8):428-35.
4. Bauwens J.E., Lampe M.F., Suchland R.J., Wong K., Stamm W.E. Infection with *Chlamydia trachomatis* lymphogranuloma venereum serovar L1 in homosexual men with proctitis: molecular analysis of an unusual case cluster. Clin Infect Dis 1995; 20:576-81.
5. Kang E.X., Gao X., Yin Y.P., et al. Lymphogranuloma venereum caused by *Chlamydia trachomatis* serovar L3: a case report. Chin Med J 2007; 120:601-4.
6. Harris S.R., Clarke I.N., Seth-Smith H.M., et al. Whole-genome analysis of diverse *Chlamydia trachomatis* strains identifies phylogenetic relationships masked by current clinical typing. Nat Genet 2012; 44(4):413-9.
7. Dean D., Bruno W.J., Wan R., et al. Predicting phenotype and emerging strains among *Chlamydia trachomatis* infections. Emerg Infect Dis 2009; 15(9):1385-94.
8. Somboonna N., Wan R., Ojcius D.M., et al. Hypervirulent *Chlamydia trachomatis* clinical strain is a recombinant between lymphogranuloma venereum L(2) and D lineages. MBio. 2011 May 3; 2(3):e00045-11. doi: 10.1128/mBio.00045-11. Print 2011.
9. Belland R.J., Scidmore M.A., Crane D.D., et al. *Chlamydia trachomatis* cytotoxicity associated with complete and partial cytotoxin genes. Proc Natl Acad Sci U S A 2001; 98(24):13984-9.

10. Schachter J., Moncada J. Lymphogranuloma venereum: how to turn an endemic disease into an outbreak of a new disease? Start looking. *Sex Transm Dis* 2005; 32(6):331-2.
11. Stamm W.E. Lymphogranuloma venereum. In: Sexually Transmitted Diseases. Edited by: Holmes KK, Sparling PF, Stamm WE, Piot P, Wasserheit N. Corey L, Cohen MS, Watts DH. The McGraw-Hill Companies; 2008:595-605.
12. White J: Manifestations and management of lymphogranuloma venereum. *Curr Opin Infect Dis* 2009, 22:57-66.
13. Van der Bij A.K., Spaargaren J., Morre S.A., et al. Diagnostic and clinical implications of anorectal lymphogranuloma venereum in men who have sex with men: a retrospective case-control study. *Clin Infect Dis* 2006; 42(2):186-94.
14. Rönn M.M., Ward H. The association between lymphogranuloma venereum and HIV among men who have sex with men: systematic review and meta-analysis. *BMC Infect Dis* 2011; 11:70.
15. Götz H., Nieuwenhuis R., Ossewaarde T., et al. Preliminary report of an outbreak of lymphogranuloma venereum in homosexual men in the Netherlands, its implications for other countries in western Europe. *Euro Surveill* 2004; 8(4).
16. Gotz H.M., Ossewaarde J.M., Nieuwenhuis R.F., et al. A cluster of lymphogranuloma venereum among homosexual men in Rotterdam with implications for other countries in western Europe. *Ned Tijdschr Geneesk* 2004; 148:441-2.
17. Nieuwenhuis R.F., Ossewaarde J.M., van der Meijden W.I., Neumann H.A. Unusual presentation of early lymphogranuloma venereum in an HIV-1 infected patient: effective treatment with 1 g azithromycin. *Sex Transm Infect* 2003; 79:453-5.
18. Spaargaren J., Fennema H.S., Morre S.A., de Vries H.J., Coutinho R.A. New lymphogranuloma venereum *Chlamydia trachomatis* variant, Amsterdam. *Emerg Infect Dis* 2005; 11:1090-2.
19. Van der Bij A.K., Spaargaren J., Morre S.A., et al. Diagnostic and clinical implications of anorectal lymphogranuloma venereum in men who have sex with men: a retrospective case-control study. *Clin Infect Dis* 2006; 42:186-94.
20. Stark D., van Hal S., Hillman R., Harkness J., Marriott D. Lymphogranuloma venereum in Australia: anorectal *Chlamydia trachomatis* serovar L2b in men who have sex with men. *J Clin Microbiol* 2007; 45:1029-31.
21. Spaargaren J., Schachter J., Moncada J., et al. Slow epidemic of lymphogranuloma venereum L2b strain. *Emerg Infect Dis* 2005; 11:1787-8.
22. Halioua B., Bohbot J.M., Monfort L., et al. Ano-rectal lymphogranuloma venereum: 22 cases reported a sexually transmitted infections center in Paris. *Eur J Dermatol* 2006, 16(2):177-80.
23. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Lymphogranuloma venereum among men who have sex with men – Netherlands, 2003–04. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2004; 53:985-8.
24. <http://www.ecdc.europa.eu/en/publications/publications/201206-sexually-transmitted-infections-europe-2010.pdf>
25. de Barbeyrac B., Clerc M., Imounga L. et al. The survey of *Chlamydia trachomatis* ano-rectal infections with genovar LGV strains (Lymphogranuloma venereum) and non LGV strains in France. Proceeding of the 7<sup>th</sup> meetings of the European society for *Chlamydia* Research. Ams Netherl 2012. July 1-6.
26. Peuchant O., Baldit C., Le Roy C., et al. First case of *Chlamydia trachomatis* L2b proctitis in a woman. *Clin Microbiol Infect* 2011; 17(12):E21-3.
27. Castro R., Baptista T., Vale A., et al. Lymphogranuloma venereum serovar L2b in Portugal. *Int J STD AIDS* 2010; 21(4):265-6. doi: 10.1258/ijsa.2009.009134.
28. Kamarashev J., Riess C.E., Mosimann J., Lächli S. Lymphogranuloma venereum in Zurich, Switzerland. *Chlamydia trachomatis* serovar L2 proctitis among men who have sex with men. *Swiss Med Wkly* 2010; 140(13-14):209-12.
29. Vall-Mayans M., Caballero E., Garcia de Olalla P., et al. Outbreak of lymphogranuloma venereum among men who have sex with men in Barcelona 2007/08-an opportunity to debate sexual health at the EuroGames 2008. *Euro Surveill* 2008; 13(25):18915.
30. Vall-Mayans M., Caballero E. Lymphogranuloma venereum: an emerging cause of proctitis in homosexual men in Barcelona. *Rev Clin Esp* 2009; 209(2):78-81.
31. Cusini M., Boneschi V., Tanzi C., Girgenti V., De Vries H., Alessi E. Ano-rectal lymphogranuloma venereum: the first case in Italy. *G Ital Dermatol Venereol* 2008; 143(1):83-5.
32. Cusini M., Boneschi V., Arancio L., et al. Lymphogranuloma venereum: the Italian experience. *Sex Transm Infect* 2009; 85(3):171-2.
33. Samarawickrama A., Nambiar K., Collins I., Reeves I., Gillian D. Diagnostic utility of rectal microscopy in predicting lymphogranuloma venereum (LGV) in men who have sex with men (MSM): a case control study - Abstract. *Sex Transm Inf* 2008; 84:P78.B-09.
34. van de Laar M.J.W., Koedijk F.D.H., Gotz H.M., de Vries H.J.C. A slow epidemic of LGV in the Netherlands in 2004 and 2005. *Euro Surveill* 2006, 11(9):150-2.
35. Herida M., de Barbeyrac B., Sednaoui P., et al: Rectal lymphogranuloma venereum surveillance in France 2004-2005. *Euro Surveill* 2006, 11(9):155-6.
36. Moodley P., Sturm P.D.J., Vanmali T., Wilkinson D., Connolly C., Sturm A.W. Association between HIV-1 infection, the etiology of genital ulcer disease, and response to syndromic management. *Sex Transm Dis* 2003, 10(3):241-5.
37. Bauwens J.E., Orlander H., Gomez M.P., et al. Epidemic Lymphogranuloma venereum during epidemics of crack cocaine use and HIV infection in the Bahamas. *Sex Transm Dis* 2002, 29(5):253-9.
38. van de Laar M.J.W. The emergence of LGV in western Europe: what do we know, what can we do? *Euro Surveill* 2006, 11(9):146-8.
39. Le Talec J., Jablonski O. Seroadaptation instead of serosorting: a broader concept and a more precise process



- model. AIDS 2008 – XVII International AIDS Conference Abstract no. WEPE0311.
40. Fenton K.A., Imrie J. Increasing rates of sexually transmitted diseases in homosexual men in Western Europe and the United States: why? *Infect Dis Clin North Am* 2005; 19(2):311-31.
  41. Annan N., Nori A., Naydenova P., et al. Lymphogranuloma venereum (LGV): clinical presentation and treatment outcomes. Abstract. *Sex Transm Inf* 2008; 84:P78.B-03.
  42. Hill D. Lymphogranuloma venereum: a survey of the value of the complement fixation test and the Frei test. *Nurs Times* 1965; 61:1000-3.
  43. Morre S.A., Spaargaren J., Fennema J.S., de Vries H.J., Coutinho R.A., Pena A.S. Real-time polymerase chain reaction to diagnose lymphogranuloma venereum. *Emerg Infect Dis* 2005; 11:1311-2.
  44. Joseph A.K., Rosen T. Laboratory techniques used in the diagnosis of chancroid, granuloma inguinale, and lymphogranuloma venereum. *Dermatol Clin* 1994; 12:1-8.
  45. Takedatsu H., Mitsuyama K., Yamasaki H., et al. *Chlamydia trachomatis* proctitis. *Endoscopy* 2007; 39(S1):E104.
  46. Schlecht H.P., Panther L.A., Fugelso D.K. Images in HIV/AIDS. HIV-associated lymphogranuloma venereum proctitis. *AIDS Read* 2007; 17: 145-50.
  47. van de Laar M.J., Koedijk F.D., Gotz H.M., de Vries H.J. A slow epidemic of LGV in The Netherlands in 2004 and 2005. *Euro Surveill* 2006; 11:150-2.
  48. Kropp R.Y., Wong T. Canadian LGV Working Group. Emergency of lymphogranuloma venereum in Canada. *CMAJ* 2005; 172(13):1674-6.
  49. Centers for Disease Control and Prevention. Sexually transmitted diseases treatment guidelines 2006. *MMWR Recomm Rep* 2006; 55:1-94.
  50. Martin D.H., Mroczkowski T.F., Dalu Z.A., et al. A controlled trial of a single dose of azithromycin for the treatment of chlamydial urethritis and cervicitis. The Azithromycin for Chlamydial Infections Study Group. *N Engl J Med* 1992; 327:921-5.