

# Терапия папилломавирусных поражений половых органов у мужчин

**В.В. Спиридоненко, Д.В. Хомутов, Л.С. Арсиенко**

ГУ «Луганский государственный медицинский университет»

В статье проанализирован опыт применения комбинированной схемы терапии папилломавирусного поражения (кондиломы) слизистых оболочек и кожи половых органов у мужчин. Пациенты были разделены на группы: I (n=29), получавшие Аллокин-альфа в дозе 6 ампул на курс с последующим хирургическим удалением кондилом; II (n=17), получавшие Аллокин-альфа, а затем Неовир 2,0 внутримышечно № 10 через день с хирургическим удалением кондилом; III (n=23) – контроль, получавшие рекомбинантный  $\alpha_2$ -интерферон в дозе 3 000 000 ЕД, 6 инъекций с хирургическим удалением кондилом. При контрольных тестах на 30-е и 60-е сутки была выявлена положительная динамика в 2 первых группах, где уровень рецидива составлял 6,9% и 5,8% соответственно ( $p < 0.05$ ). В контроле уровень рецидива составил 17,3%.

Эффективность применения современной терапии в первых группах была очевидной.

**Ключевые слова:** вирус папилломы человека, Аллокин-альфа, Неовир.

Исследования мировой медицины конца XX века позволили установить, что вирусы папилломы человека являются широко распространенными в человеческой популяции. Рост заболеваемости вирусом папилломы человека (ВПЧ) и вирусом простого герпеса 2-го типа (ВПГ-2) у лиц молодого и среднего возраста является актуальной проблемой современной медицины и, в частности, андрологии. Высокая обращаемость к врачу среди женской популяции позволяет в большинстве случаев верифицировать и устранять последствия инфицирования ВПЧ на ранних стадиях [7]. У мужчин данная проблема «всплывает», как правило, при наличии значительного поражения ВПЧ, когда проявления заболевания приобретают генерализованный характер и требуют хирургического вмешательства.

Установлено, что развитие атипии в слизистых оболочках половых органов часто является следствием инфицирования ВПЧ, а доминирующим кофактором у лиц обоего пола, вызывающим развитие ВПЧ-инфекции, является сексуальная активность. К последней относится: ранняя сексуальная жизнь, большое количество половых партнеров, анальные контакты, секс без барьерных контрацептивов, наличие уrogenитальной инфекции, злоупотребление алкоголем, курение и иммунодефицитные состояния [2, 5, 9].

Репродукция ВПЧ происходит в ядрах клеток, где вирусная ДНК встраивает собственный геном в ДНК трансформированной клетки и клетка хозяина регулирует экспрессию вирусного генома. Последующая транскрипция вирусного гена вынуждает клетку хозяина делиться вместе с ВПЧ, что приводит к продуктивному типу воспаления. Инфицирование клеточного эпителия ВПЧ вызывает морфологические изменения в эпителии наружных покровов в виде кожных бородавок и папиллом слизистой оболочки мочевого и половых путей [2].

ВПЧ традиционно считается причиной всех папилломатозных образований кожи и слизистых оболочек половых органов, но сравнительно недавно было установлено, что вирусы семейства Papoviridae также способны индуцировать добро- и злокачественные опухоли человека [1]. В конце XX века была

доказана онкогенность ВПЧ 16-го и 18-го типов, а в дальнейшем установлена роль различных типов ВПЧ в развитии цервикальной интраэпителиальной неоплазии (ЦИН) различных степеней [8].

Определение наличия ДНК ВПЧ методом ПЦР и его типирование позволило выявить разновидности вирусов высокого (типы 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 52, 56, 58, 66-й), среднего (типы 31, 35-й) и низкого (типы 6-й и 11-й) онкогенного риска [5].

Изучение природы ВПЧ дало возможность установить генетическую предрасположенность для его активного развития, патогенез которой базируется на способности ВПЧ высокой степени онкогенного риска кодировать синтез капсидных белков Е6 и Е7, участвующих в злокачественной трансформации и деформации клеточного цикла с потерей контроля над репарацией ДНК и репликацией [4, 10]. Это подтверждается на практике, когда пациенты мужского пола имеют клинику часто рецидивирующих вирусных кондилом, резистентных к консервативному и хирургическому видам лечения.

Мировой опыт терапии проявлений ВПЧ складывается из консервативного (иммунокоррекция, разрушение кондилом кислотами, щелочами и т.д.) и хирургического (лазеротерапия, выжигание, криодеструкция, иссечение) методов лечения, однако все чаще встречаются случаи резистентности вирусных кондилом к изолированным видам терапии, что заставляет проводить неоднократные комбинированные курсы лечения.

Традиционным подходом при обследовании лиц с ВПЧ является методичная и углубленная диагностика материала из половых путей, направленная на выявление патогенной флоры (герпес-инфекция, трихомонады, хламидии, мико- и уреоплазмы, гонококки, гарднереллы) и цитоморфологии эпителия, что в большинстве случаев способствует уточнению генеза кондилом и роли реализации генетической предрасположенности.

Традиционные методы верификации патологической цитоморфологии у женщин могут быть применены и у лиц мужского пола. Так, при кольпоскопии и биопсии шейки матки у женщин с генитальной ВПЧ-инфекцией последняя выявлялась в 30,4% [3], а аналогичное исследование (пенископия, биопсия) у половых партнеров женщин с ЦИН разных степеней установило субклинические поражения ВПЧ гениталий в 70% [6]. Данный факт демонстрирует наглядную связь передачи ВПЧ с помощью половых контактов и указывает на обоюдную роль в инфицировании.

Интерес клиницистов к появившемуся современному противовирусному препарату на основе искусственно синтезированного олигопептида Аллоферона высок и обусловлен дефицитом эффективных препаратов. Аллофероны являются основным звеном противовирусной защиты насекомых из семейства Calliphoridae, а оригинальный селективный стимулятор факторов естественного иммунитета Аллокин-альфа относится к новой группе противовирусных средств «блокирующих выключение цитокинов».

Противовирусное действие Аллокина-альфа основано на:

1) наличии факторов неспецифической защиты (блокирование и уничтожение вирусов, бактерий и инфицированных клеток);

2) факторах специфической защиты (формирование иммунного ответа против конкретного вируса, активация цитотоксических Т-лимфоцитов CD8+, В-лимфоцитов, ответственных за продукцию специфических антител).

Таким образом, исходя из патогенетического действия Аллокина-альфа на вирусную клетку, можно выделить два механизма действия:

**1-й механизм.** Выработка лейкоцитарного интерферона локально в очаге вирусной инфекции, как месте основного сигнала наличия вирусного антигена. Данный ответ локализован очагом поражения и не является системным, что позволяет избежать ненужного иммунного влияния на организм в целом.

**2-й механизм.** Активация антивирусной системы естественных киллеров (НК, ЛАК-клетки, ЕК-Т, мононуклеарные фагоциты, гранулоциты, ИФН- $\alpha$ , - $\beta$ , - $\gamma$ , ряд интерлейкинов – ФНО, ИЛ-6, система комплемента и т.д.).

Известно, что НК-клетки – это 5–10% от всей популяции лимфоцитов, которые происходят из гемопоэтической стволовой клетки и созревают в костном мозге. Осуществляя функцию так называемого иммунного надзора, НК-клетки лизируют клетки, инфицированные вирусами и другими внутриклеточными возбудителями (а также некоторых опухолевых клеток), проводя таким образом элиминацию клеток, неспособных экспрессировать «свои» антигены. Также НК-клетки осуществляют продукцию и секрецию ряда иммунорегуляторных цитокинов – ИФН- $\alpha$ , - $\gamma$ ; ИЛ-1, ИЛ-2, лимфотоксин. При развитии вирусной инфекции они мигрируют из костного мозга в очаг под влиянием ИФН 1-го типа, распознают и лизируют клетки-мишени, на которых отсутствуют или изменены маркеры, характерные для здоровых клеток.

Перспективность Аллокина-альфа заключается еще и в том, что при его применении не происходит формирование резистентных форм вирусов, так как активированные им натуральные киллеры просто уничтожают пораженные вирусом клетки вместе с их содержимым.

**Цель исследования:** провести анализ клинической эффективности препарата Аллокин-альфа в терапии местных проявлений ВПЧ у мужчин.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В ходе исследования была проведена ретроспективная оценка лечения у 61 мужчины, получавшего терапию, включавшую Аллокин-альфа по поводу наличия местных проявлений ВПЧ (кондиломы полового члена множественные).

Пациенты были распределены на две клинические группы, из которых 29 мужчин (I группа) получали терапию Аллокин-альфа и местное лечение, 17 пациентов (II группа) получали терапию в схеме: Аллокин-альфа – Неовир – хирургическое удаление кондилом. В контрольной группе 23 мужчины (III группа) получали терапию рекомбинантным  $\alpha_2$ -интерфероном в дозе 3 000 000 ЕД, 6 инъекций внутримышечно и хирургическое удаление кондилом.

Средний возраст исследуемых составил 29,3±2,2 года. Давность заболевания у лиц с ВПЧ в среднем была 28,3±4,5 дня от начала возникновения местных проявлений. Местная терапия подразумевала электроинцизию кондилом, с последующей коагуляцией *in situ*. Предварительный диагноз устанавливали на основании наличия типичного *locus morbi*. Верификацию ВПЧ-инфицирования проводили методом ДНК-идентификации ВПЧ в материале и типировании выявленного ВПЧ (степень онкогенности), а также выяснения степени интраэпителиальной неоплазии. Материалом служило содержимое соскоба из места кондиломатозных образований. Лечение ВПЧ у мужчин проводили по схеме, предложенной изготовителем: Алло-

кин-альфа по 1 мг внутримышечно через день, 6 инъекций, затем Неовир по 2,0 внутримышечно через день, 10 инъекций. Хирургическое вмешательство проводили после 3-й инъекции Аллокина-альфа.

Результаты терапии в основных группах сравнивали с контролем в сроках до лечения, на 30-е сутки и на 60-е сутки от 1-й инъекции Аллокина-альфа.

Критериями эффективности были:

- 1) нормализация состояния места болезни;
- 2) отрицательные ДНК-тесты на ВПЧ;
- 3) нормализация цитоморфологической картины слизистой оболочки (мазок из очага).

Тестами исследования побочных эффектов терапии являлся клинический анализ крови и биохимические маркеры плазмы крови (билирубин, аланинаминотрансфераза – АлАТ, аспарагинаминотрансфераза – АсАТ, гаммаглутамил-трансфераза – ГГТ, щелочная фосфатаза – ЩФ, тимоловая проба – ТП).

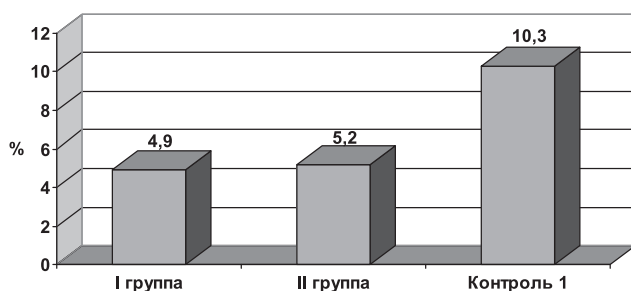
Статистическую обработку полученных результатов исследования проводили путем компьютерного анализа с использованием лицензионных программ «Microsoft Excel», «Stadia.6.1/prof» (корреляционный, одно- и многофакторный дисперсный анализы). Достоверность отличий между средними величинами определяли как статистически достоверные при условиях, когда отсутствие существенных отличий ( $p$ ) не превышало 0,05.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

До начала терапии состояние печеночных проб у всех исследуемых было на уровне нормы, что обязательно учитывалось при отборе больных для терапии. Терапию ВПЧ при сопутствующей печеночной патологии также можно проводить, но с обязательным учетом состояния активности воспаления в паренхиме по данным биохимических проб плазмы крови. Имеются данные о стимулирующем влиянии Аллокина-альфа на рост лейкоцитов крови, что является несомненным положительным фактором при наличии лейкопений, обусловленных эффектом иммуносупрессии у ряда иммунных препаратов (рекомбинантный  $\alpha_2$ -интерферон). Известно, что неадекватные дозы противовирусных препаратов способствуют неполной элиминации возбудителя и высокому риску последующего рецидива, как и хирургическое лечение без проведения вышеуказанной терапии. В ходе исследования, у лиц получавших Аллокин-альфа было отмечено, что переносимость данного препарата была значительно лучше, чем таковая при лечении рекомбинантным  $\alpha_2$ -интерфероном (контроль), особенно в случаях терапии рецидива, где уровень побочных эффектов составлял около 10,3±0,6% (при  $p<0,05$ ). Последние были практически в 2,0 раза больше, чем в I и II группах, где общий уровень побочных эффектов составлял 4,9±0,4% и 5,2±0,3% соответственно ( $p<0,05$ ). Эти данные свидетельствуют о преимуществах Аллокина-альфа перед препаратами рекомбинантного  $\alpha_2$ -интерферона при терапии ВПЧ, с эффектом минимального влияния на гепатоциты (рис. 1). Также интересным является факт наличия одинакового процента развития побочных эффектов в основных группах. Назначение Неовира как продолжение активной противовирусной иммунотерапии не способствовало достоверному повышению уровня побочных эффектов у исследуемых (см. рис. 1).

При исследовании до начала лечения у 100% наблюдаемых ДНК-тесты выявили наличие ВПЧ, из них у 17,5% при типировании выявлены онкогенные ВПЧ (11,5% – 16-й тип ВПЧ, 6% – 18-й тип ВПЧ).

## ТОРСН - ИНФЕКЦИИ И ЗППП



**Рис. 1. Развитие побочного эффекта при терапии ВПЧ, %**

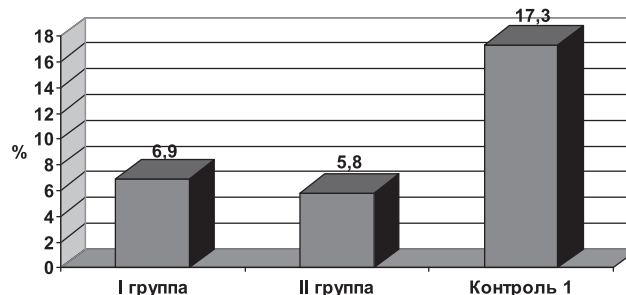
Всем пациентам до начала терапии проводили цитоморфологическую диагностику изменений многослойного плоского эпителия из кондиломатозного очага или рядом расположенных тканей (радиус не более 1 см). Характеристики атипии на фоне ВПЧ были тривиальными: метаплазия эпителия с явной атипией в более 50% клеток на фоне выраженной воспалительной реакции в клетках многослойного плоского эпителия. Фоновыми изменениями в эпителии были воспалительная реакция и явления выраженного гиперкератоза. В ряде клеток эпителия отмечали герпетические проявления, койлоцитарный эпителий.

В динамике лечения в 2 основных группах отмечалась наглядная редукция кондиломатозных образований в сроках от 6 до 10 сут (4-я инъекция Аллокина-альфа. Клинически это проявлялось визуальным уменьшением кондилом в размерах, исчезновением новых «молодых» элементов, ликвидацией местного воспаления. Крайне важным условием получения быстрого эффекта в начале лечения являлось отсутствие у пациента препуциального мешка (крайней плоти), так как в случаях наличия кондилом в закрытом пространстве (препуции) динамика не была столь наглядной. Такие случаи требовали ежедневной санации препуции антисептиками или мазями с антибиотиком на гидрофильной основе.

Проведение хирургического лечения после 3-разового введения Аллокина-альфа заключалось в электроинцизии кондилом. К этому моменту начальные клинические эффекты препарата проявлялись у  $63,0 \pm 2,0\%$  пациентов и возникал благоприятный фон для хирургического вмешательства. Последующая терапия Аллокином-альфа способствовала закреплению противовирусного специфического и неспецифического эффектов, а назначение Неовира по указанной схеме основывалось на включении иммуномодулирующего механизма действия препарата.

При контрольном обследовании на 30-е сутки от начала лечения было установлено, что у 23 (79,3%) лиц I группы имелся достоверный положительный эффект. Это заключалось в улучшении состояния *locus morbi*, хотя оценить цитоморфологические характеристики было достаточно трудно, учитывая вторичные воспалительные изменения, возникающие в месте деструкции кондилом высокой температурой. Проведение биопсии и ДНК-тестов в указанные сроки было бы неинформативным, поэтому контрольные тесты у лиц данной группы проводили в сроке на 60-е сутки от начала лечения.

Результаты, полученные в сроке на 60-е сутки были таковы: цитологические признаки атипии в фрагментах слизистой оболочки из места операции отсутствовали; имелись признаки умеренного хронического неспецифического воспаления, данные за герпес- или папилломавирусное поражение эпителия отсутствовали. Контрольные ПЦР-тесты установили отсутствие ДНК ВПЧ у 27 лиц, а в 2 случаях (6,9%) ДНК ВПЧ



**Рис. 2. Уровень рецидивов терапии ВПЧ у мужчин на 60-е сутки (ПЦР-тест,  $p < 0,05$ )**

была найдена. В последних случаях пациентам была проведена микробиопсия слизистой оболочки, при последующем исследовании (90-е сутки) не выявившая признаков рецидива.

Контрольные тесты у лиц II группы на 30-е сутки исследования свидетельствуют о данных, практически аналогичных таковым в I группе: цитоморфология и ПЦР-тесты были разноречивыми, с высоким риском как ложноположительных, так и ложноотрицательных результатов. На 60-е сутки у 16 лиц ПЦР на ВПЧ была отрицательной, цитоморфология соответствовала таковой в I группе в аналогичных сроках. В единичном случае ПЦР на ВПЧ была положительной, но при контрольном тесте на 90-е сутки результат был отрицательным. Особенностью цитологической картины у данной группы лиц было наличие минимальных проявлений воспалительной реакции, хотя и статистически недостоверное из-за малой группы исследуемых.

У лиц III группы (контроль) в сроках 60 сут было выявлено рецидив ВПЧ по данным ПЦР-теста у 6 лиц (26%) из 23 исследуемых. При дальнейшем контроле через 30 дней (на 90-е сутки) положительный ПЦР-тест выявлен у 4 мужчин (из них 2 – ВПЧ 16-го типа, 1 – ВПЧ 18-го типа, 1 – ВПЧ 4-го типа), что составило цифру истинного рецидива – 17,3%. Цитоморфология на 60-е сутки характеризовалась указанными выше изменениями с явно выраженными признаками воспалительной реакции в месте хирургического вмешательства. У 5 лиц имелись цитологические признаки герпес-поражения эпителия слизистой оболочки (ПЦР не проводили).

Таким образом, уровень рецидивов после проведения лечения в трех группах составлял 6,9%, 5,8% и 17,3% соответственно (рис. 2)

Контроль маркеров биохимии печени до и на 30-е сутки терапии показал, что терапия в 2 первых группах не оказывала негативного влияния на функцию печени, в то время как применение рекомбинантного  $\alpha_2$ -интерферона изменяло показатели, с тенденцией к увеличению уровней АлАТ, АсАТ и ГГТ (табл. 1 и 2).

Исходя из данных исследований, следует полагать, что изолированное использование электрокоагуляции и других методов деструкции кондилом, несущих в себе значительный повреждающий фактор, носит паллиативный характер. Применение современных иммунных препаратов является перспективным направлением и должно предшествовать хирургическому вмешательству, создавая определенный иммунный фон, как местный, так и общий.

Применение комбинации Аллокин-альфа и Неовир является современной, патогенетически обоснованной и эффективной методикой, позволяющей в ряде случаев обойтись без хирургического вмешательства. В отличие от препаратов рекомбинантного  $\alpha_2$ -интерферона, вышеуказанные лекарственные средства не вызывают побочных эффектов, связанных с нару-

Таблица 1

Показатели печеночных проб до лечения (M±m, p)

Показатели	Норма	I группа, n=29	II группа, n=17	Контроль, n=23
Билирубин общий, мкмоль/л	8,6-25,5	15,02±0,68 p<0,05	15,90±0,74 p<0,05	16,61±0,35 p<0,05
Щелочная фосфатаза, МЕ/л	Мужчины до 115	87,5±1,3 p<0,05	86,5±1,4 p<0,05	89,1±1,7 p<0,05
Тимоловая проба, ЕД	0-4	2,13±0,13 p>0,05	2,65±0,11 p<0,001	1,04±0,39 p>0,01
АсАТ, ммоль/л	0,10-0,45	0,35±0,04 p>0,05	0,33±0,05 p>0,05	0,32±0,07 p>0,05
АлАТ, ммоль/л	0,10-0,68	0,26±0,04 p>0,05	0,28±0,05 p>0,05	0,32±0,03 p>0,05
ГГТ, ЕД/л	16-86	34,4±1,3 p<0,05	42,8±1,3 p<0,01	48,5±1,4 p<0,01

Таблица 2

Показатели печеночных проб после лечения (M±m, p)

Показатели	Норма	I группа, n=29	II группа, n=17	Контроль, n=23
Билирубин общий, мкмоль/л	8,6-25,5	17,02±0,9 p<0,05	18,10±1,2 p<0,05	23,61±1,3 p<0,05
Щелочная фосфатаза, МЕ/л	Мужчины до 115	105,2±1,2 p<0,05	108,5±1,6 p<0,05	116,1±1,5 p<0,05
Тимоловая проба, ЕД	0-4	2,62±0,16 p>0,05	2,67±0,12 p<0,001	3,54±0,39 p>0,01
АсАТ, ммоль/л	0,10-0,45	0,45±0,04 p>0,05	0,46±0,05 p>0,05	0,53±0,07 p>0,05
АлАТ, ммоль/л	0,10-0,68	0,56±0,04 p>0,05	0,62±0,05 p>0,05	0,71±0,05 p>0,05
ГГТ, ЕД/л	16-86	55,4±2,7 p<0,05	56,0±2,7 p<0,01	78,5±2,8 p<0,01

шением биохимических показателей печени и имеют низкий уровень рецидивов.

### ВЫВОДЫ

Таким образом, имеется вероятность более полной эрадикации ВПЧ с помощью комбинации консервативного (Аллокин-альфа, Неовир) и хирургического методов лечения ВПЧ-поражения половых органов у мужчин. Данная модель является высокоэффективной, надежной и современной тактикой лечения поражения мужских половых органов ВПЧ.

### Терапія папіломавірусних уражень статевих органів у чоловіків

**В.В. Спиридоненко, Д.В. Хомутов, Л.С. Арсієнко**

У статті проаналізовано досвід застосування комбінованої схеми терапії папіломавірусного ураження (кондиломи) слизових оболонок і шкіри статевих органів у чоловіків. Пацієнтів було розділено на групи: I (n=29), в якій отримували Аллокін-альфа в дозі 1 мг, 6 ампул на курс з подальшим хірургічним видаленням кондилом; II (n=17), які отримували Аллокін-альфа № 6, а потім Неовір 2,0 внутрішньом'язово № 10 через день з хірургічним видаленням кондилом. У III групі (n=23) – контроль, хворі отримували рекомбінантний  $\alpha_2$ -інтерферон у дозі 3 000 000 ОД, 6 ін'єкцій та хірургічне видалення кондилом. При контрольних тестах на 30-у та 60-у добу було виявлено позитивну динаміку в 2 перших групах, де рівень рецидиву склав 6,9% і 5,8% відповідно (p<0,05). У контролі рівень рецидиву склав понад 17,3%. Таким чином, ефективність впровадження сучасної терапії в перших 2 групах була очевидною.

**Ключові слова:** вірус папіломи людини, Аллокін-альфа, Неовір.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Дубинский В.В. Урогенитальная папилломавирусная инфекция (обзор литературы) // Российский журнал кожных и венерических болезней, 2000. – № 5. – С. 50–55.
2. Козлова В.И., Пухнер А.Ф. Вирусные, хламидийные и микоплазменные заболевания гениталий. Руководство для врача. – М.: ИИД «Филин», 1997. – 536 с.
3. Atlante M., Pagnini M., Villaccio B. et al. L'infezione da HPV come malattia di coppia. Prevalenza dell'infezione nel partner maschile // Minerva Ginecol. – 1999 May. – 51 (5). – P. 161–164.
4. Yamashita T., Yaginuma Y., Saitoh Y. et al. Codon 72 polymorphism of p53 as a risk factor for patients with human papillomavirus-associated squamous carcinoma of the uterine cervix // Carcinogenesis. – 1999, Sep. – 20 (9). – P. 1733–1736.
5. Yoshicava H., Nagata C., Noda C. et al. Human papillomavirus infection and other risk factors for cervical intraepithelial neoplasia in Japan // Br J Cancer. – 1999, May. – 80, 3–4. – P. 621–624.
6. Frega A., Stentella P., Villani C et al. Correlation between cervical intraepithelial neoplasia and human papillomavirus male infections: a longitudinal study // Eur J Gynaecol Oncol. – 1999. – 20 (3). – P. 228–230.
7. Li X., Mi R., Jiao S. et al. Overexpression of p53 protein and its relation to HPV in squamous intraepithelial lesion and cervical carcinoma // J Clin Pathol. – 1999. Jan. – 52 (1). – P. 17–22.
8. Milde Langosch K., Riethdorf S., Park T.W. Natürlicher Verlauf der HPV-infection. Nutzen der HPV-infection Usefulness of HPV analysis in cervix diagnosis // Pathology. – 1999, Jan. – 20 (1). – P. 15–24.
9. Sedlacek T.V. Advances in the diagnosis and treatment of human papillomavirus infection // Clin Obstet Gynecol. – 1999, Jun. – 42 (2). – P. 206–220.
10. Zechbe I., Voglino G., Wilander E. et al. Codon 72 polymorphism of p53 and its association with cervical cancer [letter] // Lancet. – 1999, Jul 17. – 354 (9174). – P. 218–219.