УДК 616.98: 578.827+616.6-022.7-085 ISSN 1727-5741

О.А. Проценко
Донецкий национальный медицинский университет имени Максима Горького

Оптимизация лечения пролифераций кожи, индуцированных вирусом папилломы человека

Цель работы — оценить эффективность разработанного метода лечения пролифераций кожи и слизистых оболочек, индуцированных вирусом папилломы человека (ВПЧ), с применением цитокиноподобного пептида аллоферона и радиоволновой эксцизии образований.

Материалы и методы. Под наблюдением находилось 109 больных, в том числе с подошвенными бородавками (46 человек), остроконечными кондиломами (16 человек), себорейными кератомами (47 человек). Пациенты были разделены на две группы. Группа сравнения — 44 больных, которым проводили только удаление ВПЧ-индуцированных пролифераций кожи, основная группа — 65 больных, у которых эксцизию ВПЧ-индуцированных пролифераций сочетали с курсовым введением аллокина-альфа.

Результаты и обсуждение. У 78,9 % пациентов виявлена разнообразная фоновая соматическая патология, требующая врачебной коррекции. Эксцизию ВПЧ-индуцированных пролифераций кожи/слизистых проводили на фоне или после лечения выявленной соматической патологии. Показано, что применение аллокина-альфа отчетливо влияло на отдаленные результаты лечения. Так, спонтанный регресс 1/3 кератом отмечен после третьего курса аллокина-альфа у 65,5 % больных основной группы и ни у одного из 18 пациентов группы сравнения. Рецидивы бородавок и остроконечных кондилом в течение 12 месяцев наблюдения были у 26,9 % пациентов группы сравнения и лишь у 5,6 % пациентов основной группы.

Выводы. Обоснована необходимость системного обследования лиц с ВПЧ-индуцированными пролиферациями кожи и слизистых оболочек. Показана эффективность применения аллокина-альфа при эксцизии ВПЧ-индуцированных пролифераций кожи и слизистых оболочек.

Ключевые слова

Пролиферации кожи, индуцированные вирусом папилломы человека, лечение, эксцизия, аллоферон.

Псевдоопухолевые пролиферации кожи/слизистой развиваются в результате инфицирования кератиноцитов вирусами папилломы человека (ВПЧ), они представлены бородавками, кондиломамы, кератомами, папилломами (МКБ-10: шифр А 63.0), которые развиваются у человека во все возрастные периоды, вызывая различной степени выраженности медицинский и социальный дискомфорт [1, 4].

Исследовано более 120 типов ВПЧ различного онкогенного потенциала, тропизма к определенным тканям и клеткам-мишеням [4, 6]. Показано, что доброкачественные пролиферации кожи обусловлены ВПЧ низкого онкогенного риска: кондиломы — ВПЧ 6-го и 11-го типов; бородавки, кератомы — ВПЧ 1-го и 5-го типов [4].

Несмотря на распространенность ВПЧ и риск инфицирования ими во все возрастные периоды жизни, клинические проявления этих пролифераций встречаются далеко не у всех контактных лиц. Известно, что репликация вируса в цитоплазме инфицированного кератиноцита происходит при снижении функциональной активности антигенпредставляющих клеток кожи — клеток Лангерганса и натуральных киллеров (НК) на фоне снижения неспецифической резистентности и ослабления защитно-барьерных свойств кожи в результате действия разнообразных экзо- и эндогенных триггерных факторов [4, 5]. Морфологически следствием ВПЧ-обусловленной активности кератиноцитов являются акантоз, гиперкератоз с выраженной спонгиоформной вакуолизацией рогового слоя эпидермиса по типу «губки», папилломатоз. Клиническим субстратом гистологических изменений являются эпидермальные папулы без воспалительных изменений [4].

Диагностика ВПЧ-обусловленных новообразований кожи (бородавок, себорейных кератом, кондилом) не представляет особых сложностей. Проблемы лечебной тактики во многом обусловлены патогенетическими факторами их развития, риском рецидивов (при бородавках, кондиломах), множественностью очагов, нередко с диссеминацией и вспышкоподобным распространением (при себорейных кератомах).

Основными методами лечения ВПЧ-обусловленных новообразований кожи являются варианты деструкции очагов: химическими прижигающими средствами, физическими методами (криодеструкция, диатермокоагуляция, радиоволновое удаление) [3, 6]. Однако лечение диссеминированных и/или рецидивирующих форм, особенно на фоне хронических заболеваний, влияющих на полноценность клеточного иммунитета, представляет сложности для практикующего врача.

Цель работы — оценить эффективность разработанного этапного метода лечения пациентов с ВПЧ-обусловленными пролиферациями кожи с применением цитокиноподобного пептида — аллоферона и радиоволновой эксцизии.

Материалы и методы

Под наблюдением находились 109 пациентов в возрасте от 13 до 68 лет (57 мужчин и 52 женщины), в том числе 46 (42,2 %) больных с подошвенными бородавками, 16 (14,7 %) — с остроконечными кондиломами и 47 (43,1 %) — с многочисленными себорейными кератомами.

Диагностический алгоритм включал следующие этапы: сбор анамнеза и анализ предшествующей терапии; осмотр общего покрова и доступних слизистых оболочек; регистрацию сопутствующих заболеваний и стадии их активности; обследование с определением общего анализа крови развернутого, биллирубина, трансаминаз, глюкозы, исключением урогенитальных инфекций (при остроконечных кондиломах), УЗИ органов малого таза, брюшной полости, щитовидной железы. При выявлении фоновой соматической патологии пациентов направляли на консультации к специалистам и в последующем назначали лечение вне стадии обострения.

После обследования проводили лечение по разработанному методу, включающему два этапа: первый — подготовительный, введение препарата группы аллоферонов — аллокина-альфа; второй — эксцизия ВПЧ-обусловленных пролифераций кожи радиоволновым методом с гистологическим исследованием удаленного материала и последующими повторными курсами аллокина-альфа.

Обоснованием выбора в качестве иммуномодулирующей терапии цитокиноподобного пептида — аллоферона (аллокина-альфа) было его селективное стимулирующее воздействие на активность именно местных тканевых факторов иммунитета и доказанные эффекты стимуляции активности натуральных киллеров в очагах поражения [2, 3]. Аллокин-альфа назначали в виде подкожных или внутриочаговых введений по 1 мг, разведенных в 1 мл 0,9 % раствора натрия хлорида, через день, 3 инъекции; 2—3 курса с интервалом в две недели.

Удаление ВПЧ-индуцированных пролифераций кожи проводили с помощью полифункционального радиохирургического аппарата Surgitron при частоте 3,0—3,5 МГц с использованием игольчатого или петельного электрода. Атравматичность разреза мягких тканей и коагуляции обеспечивается высокочастотными радиоволнами, высокая энергия которых «выпаривает» клетки, не вызывая отека, экссудации, кровотечения и послеоперационного воспаления. В исходе такого минимально травматического воздействия не формируются рубцы, а эстетический результат выражен максимально. Удаление проводили под местной анестезией раствором ультракаина. После процедуры место воздействия обрабатывали 5 % водным раствором калия перманганата. Удаление пролифераций проводили после первого курса аллокина-альфа.

Эффективность разработанного метода оценивали по результатам лечения в двух группах сравнения: I группа (основная) — 65 человек, которым назначено лечение по разработанной методике; II группа (сравнения) — 44 человек, которым проводили только удаление ВПЧ-индуцированных пролифераций кожи. Обе группы были репрезентативны по основным сравниваемым параметрам.

Эффективность предложенного метода оценивали по анализу ближайших и отдаленных результатов лечения (наличие и количество рецидивов).

Полученные результаты обрабатывали статистическими методами по общепринятым программам с помощью персонального компьютера.

Результаты и обсуждение

При клинико-эпидемиологическом анализе обращало внимание преобладание пациентов с подошвенными бородавками — 46 (42,2 %), а также с распространенными себорейными кератомами — 47 (43,1 %). В обеих группах сравнения видовое распределение пролифераций было подобным (таблица). У 84 (77,1 %) давность заболевания составляла более трех месяцев, при

этом все 109 пациентов до обращения в клинику проходили лечение различными методами (физическими, химическими или др.) или занимались самолечением.

Так, 96 (88,1 %) больных ранее удаляли ВПЧ-индуцированные пролиферации кожи различными методами, в том числе разрушали подошвенные бородавки методом диатермокоагуляции в 18 (39,1 %) случаях, криодеструкцией — в 15 (32,6 %), различными химическими средствами — в 5 (10,9 %). Однако во всех этих случаях наблюдались рецидивы, а у 16 (34,8 %) пациентов появились новые высыпания. Остроконечные кондиломы ранее безуспешно удаляли 8 (50 %) больных, при этом у 4 (25 %) из них отмечены новые элементы. Ранее себорейные кератомы удаляли 17 (36,2 %) пациентов, у 11 (23,4 %) из них после процедур отмечено вспышкоподобное появление множества мелких кератом, что некоторые пациенты расценивали как «разнесение инфекции» врачебными процедурами.

При обследовании у 86 (78,9 %) пациентов выявлена разнообразная коморбидная соматическая патология, требующая врачебной коррекции. Так, паразитарная инвазия (лямблиоз, аскаридоз, токсокароз) установлены у 12 (11 %) человек, несколько чаще у лиц с подошвенными бородавками. Аутоиммунный тиреоидит с нарушением функции диагностирован в 16 (14,7 %) случаях, преимущественно у лиц с себорейными кератомами. Гинекологическая эндокринная патология различной степени активности (фибромиома матки, кистозная трансформация яичников, фиброзно-кистозная мастопатия и др.) обнаружены у всех женщин с папилломами, сенильными и/или себорейными кератомами. У 2 (12,5 %) из 16 больных с остроконечными кондиломами выявлен хронический хламидийно-трихомонадный уретрит, у 6 (37,5 %) — уреаплазменно-кандидозный цервицит, уретрит, у 2 (12,5 %) женщин остроконечные кондиломы развились на фоне длительной кортикостероидной терапии бронхо-легочной патологии.

Удаление пролифераций кожи проводили только после консультаций соответствующих специалистов на фоне или после лечения выявленной патологии.

При оценке ближайших результатов лечения отмечена хорошая переносимость лечения в обеих группах сравнения.

Различия в сравниваемых группах были отмечены при анализе отдаленных результатов лечения по количеству рецидивов и последующему течению дерматозов. Так, в течение 12 мес наблюдения при подошвенных бородавках рецидивы отмечены у 5 (26,3 %) пациентов группы сравнения и лишь у 1 (3,7 %) больного основной группы, лечение которого включало введение аллокина-альфа; при остроконечных кондиломах — у 2 (12,5 %) больных группы сравнения и ни у одного из 9 пациентов основной группы. Особый интерес представлял анализ результатов лечения пациентов с себорейными кератомами, у 19 (65,5 %) из которых в основной группе после третьего курса аллокина-альфа наблюдался спонтанный регресс или значительное уменьшение размеров более трети элементов. Подобного эффекта не было ни у одного из 18 больных в группе сравнения.

Таблица. **Распределение пациентов с вирусиндуцированными пролиферациями кожи в группах сравнения**

Нозология	Группа пациентов		
	Основная	Сравнения	Всего, абс. (%)
Подошвенные бородавки	27	19	46 (42,2)
Остроконечные кондиломы	9	7	16 (14,7)
Себорейные кератомы	29	18	47 (43,1)
Всего, абс. (%)	65 (59,6)	44 (40,4)	109 (100)

Вероятно, такой результат связан с особенностями не только системного, но и локального действия аллоферона — нового антивирусного препарата природного происхождения, синтетического аналога пептида, полученного из личинок мух *C. vicina* (*Diptera, Calliphoridae*). Ранее экспериментальными работами было показано, что аллоферон способствует распознаванию вирусинфицированных клеток в пораженной ткани естественными киллерами (НК-лимфоцитами) и тем самым активизирует защитные иммунологические реакции в месте размножения инфекционного агента (локальное действие) без увеличения пролиферации иммунокомпетентных клеток [2]. Известно, что при развитии вирусной инфекции НК-клетки мигрируют в пораженную ткань из костного мозга под влиянием интерферонов 1-го типа, распознают и лизируют клетки, пораженные вирусами, на которых отсутствуют или изменены маркеры, характерные для здоровых клеток [2, 4]. Показано, что повышение функциональной активности НК-клеток наблюдалось в течение 7 дней после введения препарата, а уровень интерферона сохранялся высоким (в 2—2,5 раза выше обычного) 7 дней. Это послужило обоснованием ис-

пользовать препарат в комплексной терапии вирусных, бактериальных и смешанных инфекций (Эпштейна — Бара и цитомегаловирусной, ВИЧ, гриппа, хламидиоза, токсоплазмоза, уреаплазмоза) [2].

Аллокин-альфа в отличие от известных индукторов интерферона выступает в качестве кофактора, позволяя продуцирующим альфа-интерферон лейкоцитам эффективно реагировать на основной сигнал — вирусный антиген. Эта особенность позволяет локализовать действие препарата только в очаге поражения [2, 5].

Таким образом, применение цитокиноподобного пептида аллоферона — аллокина-альфа существенно повысило эффективность лечения вирусиндуцированных пролифераций кожи даже у лиц с отягощенным соматическим состоянием.

Выводы

Пациенты с многочисленными и/или рецидивирующими вирусиндуцированными пролиферациями кожи (бородавки, кондиломы, себорейные кератомы) должны быть обследованы для выявления и лечения коморбидной соматической патологии, которая может влиять на эффективность лечения.

Применение цитокиноподобного пептида — аллокина-альфа в сочетании с атравматичным удалением вирусиндуцированных пролифераций кожи предупреждает развитие рецидивов даже при отягощенном соматическом анамнезе.

Этапное и комбинированное лечение вирусиндуцированных пролифераций кожи отличается хорошей переносимостью, эффективностью и может применяться в условиях амбулаторной дерматовенерологической практики.

Список литературы

1. Дерматовенерология Фицпатрика в клинической практике / Под ред. К. Вольф и др.— Т. 2.— М.: БИНОМ, 2012.— С. 1088—1100.
2. Исаков В.А., Архипова Е.И., Азовцева О.В. и др. Аллокин-альфа в комплексной терапии рецидивирующей герпетической инфекции // Terra Medica Nova.— 2006.— № 3.— С. 1—4.
3. Клинические рекомендации. Дерматовенерология / Под ред. А.А. Кубановой.— М.: ДЭКС-Пресс, 2007.— С. 143—153.
4. Мавров І.І. Статеві хвороби.— Тернопіль: ТДМУ «Укрмедкнига», 2005.— 716 с.
5. Шевченко О.П. Терапія гострокінцевих кондилом, спричинених вірусом папіломи людини, із застосуванням методу радіохвильової хірургії // Укр. журн. дерматол., венерол., косметол.— 2012.— № 4 (47).— С. 116—119.
6. Katsambas A.D., Lotti T.M. European Hand book of Dermatological Treatments.— Springer: Verlag Berlin Heidelberg, 1999.— P. 376—383.

О.А. Проценко

Донецький національний медичний університет імені Максима Горького

Оптимізація лікування проліферацій шкіри, що зумовлені вірусом папіломи людини

Мета роботи — оцінити ефективність розробленого методу лікування проліферацій шкіри та слизових оболонок, індукованих вірусом папіломи людини (ВПЛ), із застосуванням цитокіноподібного пептиду алоферону та радіохвильової ексцизії утворень.

Матеріали та методи. Під спостереженням перебували 109 хворих, зокрема з підошвовими бородавками (46 осіб), гострокінцевими кондиломами (16 осіб), себорейними кератомами (47 осіб). Пацієнтів було розподілено на дві групи. Група порівняння — 44 хворих, яким проводили тільки ексцизію ВПЛ-індукованих проліферацій шкіри, основна група — 65 хворих, у яких ексцизію ВПЛ-індукованих проліферацій поєднували з курсовим уведенням алокіну-альфа.

Результати та обговорення. У 78,9 % хворих виявлено фонову соматичну патологію, що потребувала медичної корекції. Ексцизію ВПЛ-індукованих проліферацій шкіри/слизових проводили на тлі або після лікування встановленої соматичної патології. Доведено, що застосування алокіну-альфа впливало на віддалені результати лікування. Так, спонтанний регрес 1/3 кератом виявлено після третього курсу алокіну-альфа у 65,5 % пацієнтів основної групи і в жодного з 18 хворих групи порівняння. Рецидиви бородавок та гострокінцевих кондилом протягом 12 місяців спостерігали у 26,9 % хворих групи порівняння і лише у 5,6 % хворих основної групи.

Висновки. Обґрунтовано доцільність системного обстеження осіб з ВПЛ-індукованими проліфераціями шкіри і слизових оболонок. Доведено ефективність застосування алокіну-альфа при ексцизії ВПЛ-індукованих проліферацій шкіри і слизових оболонок.

Ключові слова: проліферації шкіри, індуковані вірусом папіломи людини, лікування, ексцизія, алоферон.

O.A. Protsenko

M. Gorky Donetsk National Medical University

Optimisation of therapy for proliferation of skin induced by human papilloma virus

Objective of the research was to evaluate the efficiency of therapy for HPV-induced proliferations of skin and mucous membranes using cytokinin peptide alloferon and radiowave excision.

Materials and methods. The study included 109 patients including those with plantar warts (46 people), genital warts (16 people), seborrheic keratomas (47 people). Patients were divided into 2 groups. The comparison group consisted of 44 patients who underwent only excision of HPV-induced skin proliferations, the main group included 65 patients who had excision of HPV-induced skin proliferations combined with the administration of allokine-alpha.

Results and discussion. Background somatic pathology that required medical correction was detected in 78.9 % patients. Excision of HPV-induced skin proliferations was performed during or after treatment of somatic pathology. It is shown that the use of allokine-alpha effected the long-term outcomes of treatment. Thus, spontaneous regression of 1/3 of keratomas was detected after the third course of treatment with allokine-alpha in 65.5 % patients of the main group and in none of the 18 patients of the comparison group. Recurrences of warts and genital warts within 12 months were observed in 26.9 % patients of the comparison group and only in 5.6 % patients of the main group.

Conclusions. The necessity of a systematic survey of persons with HPV-induced proliferation of skin was substantiated. The efficacy of allokine-alpha in excision of HPV-induced skin proliferations was proven.

Key words: HPV-induced proliferation of skin, treatment, excision, alloferon.

Дані про автора:

Проценко Олег Анатолійович, д. мед. н., доцент, проф. кафедри дерматовенерології та косметології Донецького національного медичного університету імені Максима Горького

83000, м. Донецьк, просп. Ілліча, 16. Тел. (062) 334-02-26