

Рациональная терапия рецидивов папилломавирусных поражений половых органов у мужчин

И.И. Горпинченко, Ю.Н. Гурженко, В.В. Спиридоненко

ГУ «Институт урологии НАМН Украины», г. Киев

В статье проанализирован опыт применения комбинированной схемы терапии папилломавирусного поражения (кондиломы) слизистых оболочек и кожи половых органов у 73 мужчин. Пациенты были разделены на группы: I (n=31) – получавшие монотерапию Аллокином-альфа 1 мг подкожно в дозе 9 ампул на курс; II (n=27) – получавшие Аллокин-альфа 1 мг подкожно, курсом 9 ампул, а затем Неовир 2,0 внутримышечно 10 инъекций через день; III (n=15) – контроль, получавшие рекомбинантный α_2 -интерферон, 3 000 000, 6 инъекций и хирургическое удаление кондилом (криодеструкция). При контрольных тестах на 30-е, 60-е и 90-е сутки была выявлена положительная динамика в 2 первых группах, где уровень рецидива составил 6,4% и 3,7% соответственно ($p < 0,05$). В контроле уровень рецидива составил 20,0%. Уровень побочных эффектов в I и II группах был низким (3,2% и 7,4%), в III группе составлял 22,6%.

Эффективность современной терапии рецидивов аллофероном и производным акридинона генитальных форм вируса папилломы человека в первых группах была очевидной.

Ключевые слова: вирус папилломы человека, аллоферон, Аллокин-альфа, акридинон.

Представители семейства Papovaviridae паразитируют в человеческом организме на протяжении тысяч лет. Являясь безоболочечными ДНК-вирусами, они поражают эпителиальные клетки различных структур организма, при этом из пяти групп вирусов папилломы человека (ВПЧ) только 1-й тип поражает генитальный тракт, а остальные – эпителий кожи.

В связи с видовыми особенностями ВПЧ, оценить его распространенность в человеческой популяции Земли является крайне затруднительным, хотя и имеется предположение об 1% сексуально активных лиц, имеющих генитальные проявления ВПЧ. От 5% до 40% составляют случаи бессимптомного или малосимптомного течения ВПЧ [13]. Более активна данная инфекция у беременных, при различных видах резкого снижения иммунитета, поэтому классикой является выявление у лиц, обратившихся по поводу удаления генитальных кондилом, более серьезных заболеваний – гепатита С и В, ВИЧ-инфекции [9] и т.п.

Небезызвестно, что инфицирование от полового партнера ВПЧ-1 протекает без симптомов, может вообще никак не проявляться, но при нарушении иммунной системы становится основным поводом для обращения к врачу. Как серьезную мировую проблему, инфицирование ВПЧ стали выделять на протяжении последних 50 лет. Открытие Harald zur Hausen [15] роли вируса папилломы в развитии рака шейки матки получило всемирное признание, а автор был удостоен Нобелевской премии в области медицины и физиологии (2008 год).

Важную роль мужчины–полового партнера как возможного бессимптомного носителя ВПЧ-1 отражает статистика ежегодной регистрации до 0,5 млн новых случаев рака шей-

ки матки, что согласно прогнозу, без активного вмешательства к 2020 г. может возрасти до 700 000 случаев [1].

Высокий риск развития патологии половых органов у женщин, различных форм женского бесплодия, онкопатологии шейки матки послужили толчком для установления новой профилактической модели предупреждения ВПЧ-1 – создания вакцины против ВПЧ [7]. Возможность иммунопрофилактики ВПЧ квадريفалентными вакцинами обусловлена фактом высокой генетической стабильности этого ДНК-вируса с низкой его склонностью к мутациям [5].

Диагностика ВПЧ, на первый взгляд, достаточно проста. Следует отметить, что существующие цитологические признаки ВПЧ-1 вполне доступны для идентификации на самом начальном этапе. Проведение окончательной верификации ВПЧ требует диагностики с помощью ДНК-тестов (полимеразная цепная реакция – ПЦР), является скрининговым методом данной патологии и включает в себя идентификацию большого количества типов ВПЧ. Так, все известные папилломавирусы можно разделить на три основные группы:

- Неонкогенные папилломавирусы (HPV 1,2,3,5).
- Онкогенные папилломавирусы низкого онкогенного риска (в основном HPV 6, 11, 42, 43, 44).
- Онкогенные папилломавирусы высокого онкогенного риска (HPV 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 и 68).
- Обращение лиц мужского пола к врачу чаще всего происходит по поводу обследования половой партнерши или при наличии кондилом на половых органах. Современные условия ознакомления населения с медицинской информацией в сети Интернет часто является причиной необоснованного самолечения в случаях не только явных генитальных кондилом, а и при норме (перламутровые жемчужные папулы, контактиозный моллюск и т.п.)

• Высокий риск инфицирования ВПЧ-1 состоит в его значительной инвазивности, возможности заражения при оральных, генитальных, анальных контактах, переливании крови, интранатально и трансплацентарно [11, 14].

Факторами риска инфицирования ВПЧ-1 являются инфекции, передающиеся преимущественно половым путем (ИППП), использование оральных и местных средств контрацепции, активное курение, клеточный иммунодефицит у инфицированных лиц, наличие хронических воспалительных заболеваний генитальной сферы и т.п.

Единственным путем приобретения онкогенных типов ВПЧ, отличающихся выраженной мукотропностью и поражающих половые органы, является половой путь [5]. Высокий риск развития онкопроцесса при инфицировании определенными типами ВПЧ, хотя в большей мере и касается женщины, однако аналогичные изменения (высокий уровень митозов в эпителиальной клетке, с увеличенными ядрами, базофильной цитоплазмой, неправильным распределением хроматина) возникают и у мужчин.

Относительно лечения, стоит отметить, что регрессия ВПЧ-обусловленных повреждений напрямую зависит от состояния клеточного иммунитета и уровня нейтрализующих антител, блокирующих распространение вирусной инфекции. В большинстве случаев проявления ВПЧ-1 на половых органах самостоятельно поддаются регрессии, и только у лиц с иммунодефицитами могут носить персистирующий характер с реинфекциями. Резистентность ВПЧ к лечению обусловлена такими его особенностями, как сложный цикл внутриядерной репликации, возможность существования в эписомальной и интегрированной формах, сложность моделирования патогенеза вируса на биологических моделях и т.п. [11].

В настоящее время наиболее эффективными методиками терапии рецидивов ВПЧ-1 признано сочетание физических, химических или медикаментозных методов, включающее местное лечение и применение различных системных неспецифических противовирусных и иммуномодулирующих препаратов [2, 3].

Современными высокоэффективными средствами противовирусного действия являются продукты искусственно синтезированного олигопептида аллоферона. Естественные аллофероны являются основным звеном противовирусной защиты насекомых из семейства Calliphoridae [6], а оригинальные коммерческие (Аллокин-альфа) селективные стимуляторы факторов естественного иммунитета относятся к новой группе противовирусных средств, «блокирующих выключение цитокинов» [4, 8].

Механизм противовирусного эффекта Аллокина-альфа основан 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 факторов Т-клеточного иммунитета типа цитотоксических Т-лимфоцитов CD8⁺; В-лимфоцитов, ответственных за продукцию специфических антител и т.п.) [10].

Патогенетическое действие на вирусную клетку Аллокина-альфа заключается в реализации двух механизмов действия [4], из которых:

1-й механизм – это локальная выработка лейкоцитарного интерферона 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 – заключается в активации антивирусной системы естественных киллеров (НК, ЛАК-клетки, ЕК-Т, мононуклеарные фагоциты, гранулоциты, ИНФ- α , - β , - γ , ряд интерлейкинов – ФНО, ИЛ-6, система комплемента и т.д.) и подавления вируса как ВПЧ, так и генитального герпеса.

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 подвергают лизису эпителий, инфицированных вирусами и другими внутриклеточными возбудителями (а также некоторые опухолевые клетки), проводя, таким образом, элиминацию клеток, не способных экспрессировать «собственные» антигены. Также НК-клетки осуществляют продукцию и секрецию ряда иммунорегуляторных цитокинов – ИНФ- α , - γ ; ИЛ-1, ИЛ-2, лимфотоксина. При развитии вирусной инфекции они мигрируют из костного мозга в очаг под влиянием ИЛ 1-го типа, распознают и лизируют клетки-мишени, на которых отсутствуют или изменены маркеры, характерные для здоровых клеток.

Перспективностью представителя новой генерации противовирусных препаратов 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 производного аллоферона (Аллокин-альфа) в моно- и комбинированной терапии местных рецидивных проявлений ВПЧ у мужчин.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследовании участвовали 73 мужчины, ранее получавшие терапию по поводу наличия местных проявлений ВПЧ на половых органах (кондиломы слизистых оболочек и кожи полового члена множественные), с настоящей клиникой рецидива данного состояния.

Исследуемые были распределены на две клинические группы, из которых 31 мужчина (I группа) получал монотерапию аллофероном (Аллокин-альфа 1 мг, 9 инъекций на курс, подкожно через день); 27 пациентов (II группа) получали комбинированную терапию в схеме аллоферон (Аллокин-альфа 1 мг, подкожно через день, курс – 9 инъекций) с низкомолекулярным индуктором интерферона синтетического происхождения из группы акридинонов (oxodihydroacridinylacetate sodium 125 мг/мл – Неовир – 2,0 мл внутримышечно через день, 10 инъекций). Пациенты обеих групп до лечения получили курс терапии по поводу ВПЧ-1, который был неэффективен (иммунотерапия, местная терапия, химическая, физическая и хирургическая деструкция образований), что позволило считать данные случаи рецидивными.

В контрольной группе 15 мужчин (III группа) получали терапию рекомбинантным α_2 -интерфероном (α_2 -ИНФ) в дозе 3 000 000 ЕД, 10 инъекций внутримышечно и хирургическое удаление кондилом (криодеструкция).

Средний возраст исследуемых составил $31,3 \pm 3,4$ года. Длительность заболевания у лиц с ВПЧ в среднем составляла $108,3 \pm 10,5$ дня от начала возникновения местных проявлений. Местная терапия подразумевала криодеструкцию кондилом in situ. Предварительный диагноз устанавливали на основании наличия типичного locus morbi. Верификацию ВПЧ-инфицирования проводили методом ДНК-идентификации ВПЧ в материале и типирования выявленного ВПЧ (степень онкогенности), а также выяснения степени интраэпителиальной неоплазии. Материалом служило содержимое соскоба эпителия из места кондиломатозных образований, с типичной окраской по Паппаниколау. Лечение ВПЧ у мужчин проводили по схеме, предложенной изготовителем: Аллокин-альфа по 1 мг подкожно через день, 9 инъекций, затем Неовир по 2,0 внутримышечно через день, 10 инъекций. Хирургическое вмешательство проводили после 3-й инъекции рекомбинантного α_2 -ИНФ.

Результаты терапии в основных группах сравнивали с контролем в сроках на 30-е, 60-е и 90-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 для исследования побочных эффектов терапии являлся клинический анализ крови и биохимические маркеры плазмы крови (билирубин, аланинаминотрансфераза – АлАТ, аспаргатаминотрансфераза – АсАТ, гаммаглутамилтрансфераза – ГГТ, щелочная фосфатаза – ЩФ, тимоловая проба – ТП).

В качестве необязательного теста визуального контроля пациентам было предложено проведение аутофотографии до и после лечения с целью большей объективизации мониторинга местной динамики.

Статистическую обработку полученных результатов исследований проводили путем компьютерного анализа с ис-

пользованием лицензионных программ «Microsoft Excel», «Stadia.6.1/prof» (корреляционный, одно- и многофакторный дисперсный анализы). Достоверность отличий между средними величинами определялась как статистически достоверная при условиях, когда отсутствие существенных отличий (p) не превышало 0,05.

Критерии включения в исследование: верифицированная папилломавирусная инфекция, наличие папилломатозных образований на слизистых оболочках и коже половых органов, расцененных как рецидив ВПЧ; наличие сопутствующего генитального герпеса в анамнезе, наличие анамнеза лечения любыми методами данного заболевания; сексуально активный возраст.

Критерии исключения из исследования: наличие положительных тестов на ВИЧ, вирусные гепатиты, сифилис; беременность; декомпенсация соматической патологии; индивидуальная непереносимость; аутоиммунные заболевания; сахарный диабет 1-го типа; отказ пациента от сотрудничества; наличие любого другого вида терапии по поводу ВПЧ в момент исследования.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Местную терапию пациентам I и II групп не проводили вообще, так как все случаи были расценены как рецидивные, а целью предложенной схемы лечения было проведение исключительно иммунотропной терапии.

Контрольные тесты в периферической крови и данные печеночных проб у всех исследуемых до начала лечения находились в рамках нормы, что служило одним из критериев включения в исследование.

Поскольку при лечении иммунными и другими препаратами папилломавирусной инфекции возможно изменение печеночных профилей, предложенный нами вид терапии был возможным при незначительных изменениях печеночных проб, но с учетом их строгого мониторинга. Имеются данные о стимулирующем влиянии аллоферона [7] на рост лейкоцитов крови, что является несомненным положительным фактором при наличии лейкопений, нередко осложняющих течение и лечение вирусных инфекций (генитальный герпес, ВПЧ). Известно, что неадекватные дозы противовирусных препаратов приводят к неполной элиминации возбудителя и высокому риску последующего рецидива, как и хирургическое лечение без проведения описанной выше терапии. В ходе исследования у лиц, получавших монотерапию аллофероном, переносимость данного препарата была значительно лучше, чем таковая в контроле при лечении рекомбинантным α_2 -ИНФ ($p < 0,05$). Уровень развития клинических побочных эффектов в I (3,2% – проходящее головокружение, не имеющее клинического значения) и II (7,4% – проходящее головокружение, не имеющее клинического значения) группах был низким, в отличие от контроля, где уровень побочных действий составлял около 26,6±0,6% (при $p < 0,05$). Последние были практически в 8,0 и 4,0 раза больше, чем в I и II группах, где общий уровень побочных действий составлял 3,2±0,3% и 7,4±0,4% соответственно ($p < 0,05$). Эти данные свидетельствуют о преимуществах Аллокина-альфа перед препаратами рекомбинантного α_2 -ИНФ при терапии ВПЧ, с эффектом минимального развития побочных эффектов (рис. 1). Назначение Неовира как продолжение активной противовирусной иммунотерапии не способствовало достоверному повышению уровня побочных действий у исследуемых (см. рис. 1).

При исследовании до начала лечения у 59 (80,8%) наблюдаемых ДНК-тесты выявили наличие ВПГ, из них у 4 (5,7%) при типировании выявлены онкогенные ВПЧ-типы (16-й и 18-й типы). Отсутствие ПЦР-положительных тестов при на-

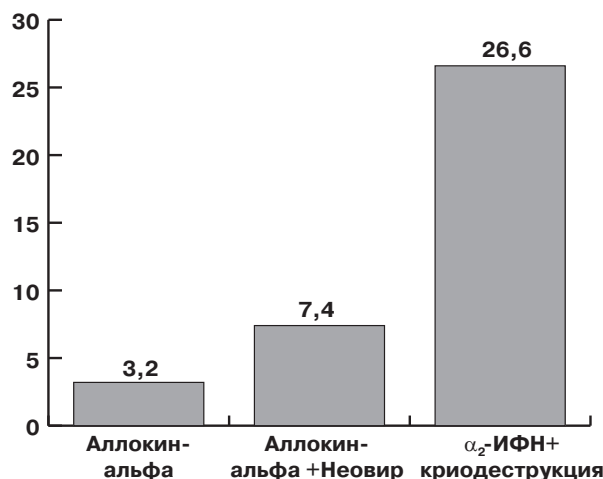


Рис. 1. Риск побочного действия при терапии рецидивов ВПЧ, %

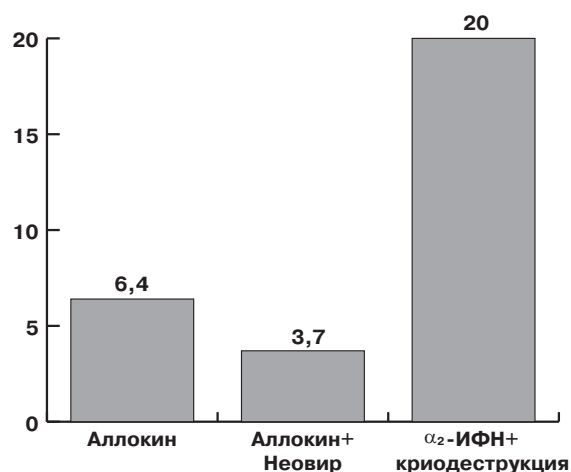


Рис. 2. Уровень рецидивов терапии ВПЧ у мужчин на 90-сутки ($p < 0,05$), %

личии анамнеза явного рецидива ранее верифицированного процесса и наличия цитологической картины не являлось преградой для назначения всех видов приведенной терапии.

Цитоморфологическая картина рецидива кондиломатозного поражения характеризовалась глубокими изменениями эпителия с характерной рубцовой постдеструкционной атрофией, формированием соединительной ткани, метаплазией эпителия с явной атипией в более 1/2 клеток, выраженной воспалительной реакцией в клетках многослойного плоского эпителия. Фоновыми изменениями в эпителии были воспалительная реакция и явления выраженного гиперкератоза. В ряде клеток эпителия имелись цитологические признаки герпетического поражения как фоновое состояние.

Оценку качества терапии рецидива в динамике проводили во всех группах на 30-е сутки. В I и II группах, где методы местной деструкции не применяли, можно было отчетливо наблюдать положительную картину уменьшения кондиломатозных образований, не смазанную вторичными воспалительными проявлениями. При оценке эффективности большинство пациентов ($n=19$ и $n=18$ в I и II группах соответственно) отмечали сдвиги в уменьшении образований после 4-й инъекции. При сравнении с ними, аналогичные эффекты у лиц III группы наблюдать не представлялось возможным, поскольку деструкция была проведена после 3-й инъекции

Средние показатели печеночных проб до лечения (M±m, p)

Показатели	Норма	I группа, n=31	II группа, n=27	Контроль, n=15
Билирубин общий, мкмоль/л	8,6-25,5	13,02±0,28, p<0,05	14,30±0,54, p<0,05	11,01±0,22, p<0,05
Щелочная фосфатаза, МЕ/л	Мужчины – до 115	81,5±2,0, p<0,05	77,8±1,9, p<0,05	80,1±2,1, p<0,05
Тимоловая проба, ЕД	0-4	2,03±0,13, p<0,05	1,95±0,11, p<0,001	1,44±0,25, 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

Средние показатели печеночных проб после лечения (M±m, p)

Показатели	Норма	I группа n=(31)	II группа n=(27)	Контроль n=(15)
Билирубин общий, мкмоль/л	8,6-25,5	14,02±0,9, p<0,05	12,10±1,2, p<0,05	23,61±1,3, p<0,05
Щелочная фосфатаза, МЕ/л	Мужчины – до 115	100,2±1,2, p<0,05	100,5±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	0,42±0,05, p<0,05	0,53±0,07, p<0,05
АлАТ, ммоль/л	0,10-0,68	0,50±0,04, p<0,05	0,52±0,05, p<0,05	0,71±0,05, p<0,05
ГГТ, ЕД/л	16-86	66,4±2,7, p<0,05	65,0±2,7, p<0,01	84,5±2,8, p<0,01

препарата. Присоединение воспалительного процесса как результат криодеструкции в III группе способствовало развитию локального болевого синдрома, потребовавшего, кроме местной репаративной терапии, устранения последнего анальгетиками. Необходимость назначения противовоспалительных препаратов, уменьшающих болевой синдром, является также одним из нежелательных моментов местной хирургии при ВПЧ. Средние сроки применения анальгетических препаратов составили $3,5 \pm 0,5$ сут (при $p < 0,05$). Невозможность отслеживания четкой местной динамики улучшения, заживление из-за воспалительного процесса, риски развития местного кровотечения, рубцевания, косметических дефектов – являются реалиями данного вида лечения. Мона-терапию Аллокином-альфа или его комбинацией с Неовиром, наоборот, отличало быстрое визуальное уменьшение размеров кондилом, с исчезновением новых «молодых» элементов и быстрой ликвидацией местного воспаления. Развитие противовоспалительного эффекта у лиц I и II групп обусловлено, вероятно, всего, появлением местной иммунной реакции с блокадой провоспалительного каскада и активацией местных факторов всех видов иммунитета. Важным условием получения быстрого эффекта в начале лечения являлось отсутствие у пациента ригидного препуциального мешка (крайней плоти), поскольку при наличии кондилом в закрытом пространстве препуция динамика лечения была слабой.

Начальные эффекты лечения, более выраженные у лиц II группы, к 30-м суткам проявлялись в I группе у 23 пациентов, во II – у 24 лиц ($p < 0,05$), таким образом статистически выравниваясь. Последующая терапия Аллокином-альфа способствовала закреплению противовирусного специфического и неспецифического эффектов, а назначение производного акридинона давало возможность усилить иммуномодулирующие эффекты.

Достоверный клинический эффект на 30-е сутки в основных группах проявлялся улучшением состояния locus morbi, при этом достоверно оценить улучшение цитоморфологических характеристик было невозможно за счет вторичных рубцово-воспалительных изменений как результата предшествующих деструкций кондилом. Проведение диагностических процедур (цитоморфология и ПЦР) в указанные сроки не имело смысла, поэтому контрольные тесты у лиц данной группы проводили после 60-х суток от начала лечения.

Результаты, полученные на 60-е сутки были таковыми: цитологические признаки выраженной атипии во фрагментах слизистой оболочки из места операции отсутствовали; имелись признаки регрессирующего хронического неспецифического воспаления, данные о герпес- или папилломавирусном поражении эпителия отсутствовали в I группе у 30 человек, во II – у 27 лиц, в III – у 8 лиц ($p < 0,05$). Контрольные ПЦР-тесты установили отсутствие ДНК ВПЧ-1 на слизистых оболочках половых органов у всех лиц I и II групп, в III группе ДНК ВПЧ выявлена в одном случае (6,6%, при $p < 0,05$).

Таким образом, клинические данные в контрольной группе характеризовались слабой положительной динамикой в локальном статусе, невозможностью визуального контроля за уменьшением образования, необходимостью использования дополнительных видов лечения (местная репаративная терапия, антибиотикотерапия, анальгетики), высоким риском развития местного рецидива ВПЧ.

На 90-е сутки от начала лечения определялась возможность риска развития рецидива ВПЧ у исследуемых. Критериями, отражающими последний, были: факт появления новых кондиломатозных очагов, положительный ПЦР-тест на ВПЧ любого типа (типов), цитологические признаки вирусной метаплазии с очагами воспаления и гиперкератоза, отсутствие местной положительной динамики.

Уровень рецидивов после проведения лечения на 90-е сутки составлял: в I группе – 1 (6,4%), во II группе – 1 (3,7%), в III – 3 (20,0%) соответственно (рис. 2)

Контроль маркеров биохимии печени до и на 90-сутки терапии показал, что терапия в 2 первых группах не оказывала негативных эффектов на функцию печени, в то время как применение рекомбинантного α_2 -ИФН изменяло указанные показатели ($n=2$; 13,3%, при $p < 0,05$), с тенденцией к увеличению уровней АлАТ, АсАТ и ГГТ при $p > 0,05$ (табл. 1 и 2).

Таким образом, проведение местных хирургических вмешательств при рецидивах папилломавирусной инфекции половых органов, без патогенетического воздействия на причину, не может считаться полноценным, а является паллиативным и несет высокий риск рецидива.

Применение современных иммунных препаратов из группы аллоферонов в качестве монотерапии или в комбинации с производными низкомолекулярных индукторов интерферона синтетического происхождения, отно-

сящихся к классу акридинов, является наиболее перспективным направлением терапии ВПЧ-поражений половых органов. Данная терапия в большинстве случаев может использоваться самостоятельно, а при необходимости и в сочетании с хирургическими методами деструкции кондилом.

Применение комбинации Аллокин-альфа и Неовир является современной, патогенетически обоснованной и эффективной методикой, позволяющей в ряде случаев обойтись без хирургического вмешательства. В отличие от других представителей иммунотерапии, приведенные выше лекарственные средства не имеют побочных эффектов, связанных с нарушением биохимических показателей печени, и характеризуются низким уровнем рецидивов.

Рациональна терапия рецидивів папіломавірусних уражень статевих органів у чоловіків

I.I. Горпинченко, Ю.М. Гурженко, В.В. Спиридоненко

У статті проаналізовано досвід застосування комбінованої схеми терапії папіломавірусного ураження (кондиломи) слизових оболонок та шкіри статевих органів у 73 чоловіків. Пацієнтів поділено на групи: I (n=31) – одержували в монотерапії Алокін-альфа 1 мг підшкірно в дозі 9 ампул на курс; II (n=27) – отримували Алокін-альфа 1 мг підшкірно, курсом 9 ампул, а потім Неовір 2,0 внутрішньом'язово 10 ін'єкцій через день; III (n=15) – контроль, отримували рекомбінантний α_2 -інтерферон 3 млн, 6 ін'єкцій і хірургічне видалення кондилом (кріодеструкція). При контрольних тестах на 30-ту, 60-ту і 90-ту добу було виявлено позитивну динаміку в 2 перших групах, де рівень рецидиву склав 6,4% і 3,7% відповідно ($p<0,05$). У контролі рівень рецидиву склав 20,0%. Рівень побічних ефектів в I і II групах був низьким (3,2% і 7,4%), в III групі становив 22,6% ($p<0,05$). Ефективність застосування терапії рецидивів генітальних форм вірусу папіломи людини препаратами алоферону та акридинону є очевидною.

Ключові слова: вірус папіломи людини, алоферон, Алокін-альфа, акридинон.

ВЫВОДЫ

1. Клиническая эффективность фармакологической комбинации продуктов аллоферона и акридинона (Аллокин-альфа и Неовир) характеризуется достоверной эрадикацией вируса папиллома человека (ВПЧ), является высокоэффективной, надежной и современной тактикой лечения рецидивного поражения мужских половых органов ВПЧ.

2. Уровень развития побочных эффектов при применении производных аллоферона и акридинона является низким и не имеет клинического значения.

3. Уровень рецидивов после проведения лечения на 90-е сутки составил в I группе – 1 (6,4%), во II группе – 1 (3,7%), в III – 3 (20,0%, при $p<0,05$), что свидетельствует о высокой эффективности терапии у лиц основных групп.

Rational therapy relapse papillomavirus genital lesions in men

I. Gorpynchenko, Y. Gurzhenko, V. Spyrudonenko

The article analyzes the experience of combination regimens papvirus lesions (warts) and mucous genital skin in 73-men. Patients were divided into two groups: the I (n=31) – received monotherapy Allokin-alpha 1 mg subskin at a dose of 9 amp. on the course; II (n=27) – received Allokin-alpha 1 mg intramuscular, 9 amp rate, and then Neovir 2.0 ml 10 in a day; III (n=15) – control treated with recombinant interferon- α_2 3 million №6 injections and surgical removal of warts (cryosurgery). When the control tests on the 30-th, 60-th and 90-th day. Was found a positive trend in the first 2 groups where recurrence rate was 6.4% and 3.7%, respectively ($p<0.05$). In the control, the relapse rate was 20.0%. The level of side effects in the I and II – second groups was low (3.2% and 7.4%) in group III – minutes was 22.6%. The effectiveness of current therapy and relapse alloferon acridinone derivative forms of genital human papilloma virus in the first group was evident.

Key words: human papillomavirus, alloferon, Allokin-alpha, acridinodione.

Сведения об авторах

Горпинченко Игорь Иванович – ГУ «Институт урологии НАМН Украины», 04053, г. Киев, ул. Ю. Коцюбинского, 9а. E-mail: sexology@sexology.kiev.ua

Гурженко Юрий Николаевич – ГУ «Институт урологии НАМН Украины», 04053, г. Киев, ул. Ю. Коцюбинского, 9а. E-mail: sexology@sexology.kiev.ua

Спиридоненко Владимир Владимирович – ГУ «Луганский государственный медицинский университет», 91050 г. Луганск, квартал 50-летия обороны Луганска 1г, тел.: (0642) 63-02-63

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Евстигнеева Н.П., Кузнецова Ю.Н. Современные аспекты эпидемиологии и диагностики латентной папилломавирусной инфекции уrogenитального тракта // Соврем. проблемы дерматовенер., иммунологии и врач. косметологии. – 2009. – № 3 (6). – С. 81–88.
- Коклина В.Ф., Малиновская В.В. Папилломавирусная инфекция. Пособие для врачей. – М., 2008. – 44 с.
- Рахматуллина М.Р., Нечаева И.А. Иммунотропная терапия детей с папилломавирусной инфекцией препаратом ликопид // Вестн. дерматол. венерол. – 2009. – № 6. – С. 109–112.
- Спиридоненко В.В., Хомутов Д.В., Арсенико Л.С. Терапия папилломавирусных поражений половых органов у мужчин // Здоровье мужчины. – 2012. – № 4. – С. 118–122.
- Chernysh S, Kozuharova I. Antitumor activity of a peptide combining patterns of insect alloferons and mammalian immunoglobulins in naive and tumor antigen vaccinated mice // Int Immunopharmacol. – 2013. – Vol. 17 (4). – P. 1090–3.
- Kim Y, Lee SK, Bae S. et al. The anti-inflammatory effect of alloferon on UVB-induced skin inflammation through the down-regulation of pro-inflammatory cytokines. // Immunol Lett. – 2013. – Vol. 149(1–2). – P. 110–118.
- Koch A., Hansen S.V. et al. HPV detection in children prior to sexual debut // Int J Cancer. – 1997. – Vol. 73. – P. 621–624.
- Kuczer M, Dziubasik K, Midak-Siewirska A. et al. Studies of insect peptides alloferon, Any-GS and their analogues. Synthesis and antiherpes activity // J Pept Sci. – 2010. – Vol. 16 (4). – P. 186–189.
- Lee N, Bae S, Kim H. et al. Inhibition of lytic reactivation of Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus by alloferon // Antivir Ther. – 2011. – Vol. 16 (1). – P. 17–26.
- Matusiak A, Kuczer M, Czarniewska E, Rosicki G, Kowalik-Jankowska T, Copper (II) complexes of alloferon 1 with point mutations (H1A) and (H9A) stability structure and biological activity // J Inorg Biochem. – 2014. – Vol. 138. – P. 99–113.
- Sedlacek T.V., Lindheim S. et al. Mechanism for HPV transmission at birth // Am. J. Obstet. Gynecol. – 1989. – Vol. 161. – P. 55–59.
- Stanley M. Genital human papillomavirus infection – current and prospective therapies // JNCL. – 2003. – Vol. 31. – P. 124.
- Szepietowska M., Sfozifski H. et al. Evaluation of frequency HPV infection during pregnancy // Ginecol Pol. – 2002. – Vol. 73 (8). – P. 662–665.
- Watts D.H., Koutsky L.A. et al. Low – risk perinatal transmission of HPV: results from a prospective cohort study // Am. J. Obstet. Gynecol. – 1989. – Vol. 178. – P. 365–373.
- Zur Hausen H. Papillomaviruses causing cancer: evasion from host-cell control in early events in carcinogenesis // J. Natl. Cancer Inst. – 2000. – Vol. 92. – P. 690–698.