

# Использование Протефлазида для лечения папилломавирусной инфекции у мужчин

*М.Г. Романюк, А.М. Корниенко, П.В. Аксенов*  
ГУ «Институт урологии НАМН Украины», г. Киев

Целью исследования было изучить влияние иммуномодулятора Протефлазида на инфекцию вирусом папилломы человека (ВПЧ) у мужчин, проявляющийся преимущественно в виде генитальных кондилом или носительства ВПЧ. На основании обследования 187 мужчин, у 97 из которых отмечены кондиломы полового члена, были получены нижеприведенные результаты. Курсовой прием препарата приводит к снижению частоты носительства высокоонкогенных штаммов ВПЧ, а также улучшает результаты хирургического лечения кондилом полового члена у мужчин, уменьшая частоту рецидивов в 1,5 раза (52,8%, по сравнению с 35,5%  $p=0,0251$ ), а также уменьшает степень дисплазии тканей в рецидивных кондиломах. Перспективной является комбинация перорального курсового приема Протефлазида и местных аппликаций его раствора, которая может приводить к регрессии кондилом без оперативного вмешательства.

**Ключевые слова:** Протефлазид, иммуномодулятор, вирус папилломы человека, кондиломы.

Генитальная папилломавирусная инфекция человека является одной из наиболее часто диагностируемых инфекций, передающихся половым путем в мире. Наиболее частой причиной смертности, в связи с инфекцией вирусом папилломы человека (ВПЧ) является рак шейки матки. Но, инфицирование мужчин также является важным фактором, как вследствие их заболеваемости, так и как переносчиков этих вирусов. ВПЧ может вызывать у мужчин также большое количество онкозаболеваний, включая рак анального отверстия, полового члена и орофарингеальный рак. Частота рака анального отверстия и оральной формы рака, связанных с ВПЧ, растет в общей популяции, а еще быстрее у иммунокомпрометированных пациентов, например ВИЧ-инфицированных. ВПЧ полового члена очень распространен как среди гетеро-, так и среди гомосексуалов, независимо от возрастного диапазона. Другими заболеваниями, связанными с ВПЧ, которые имеют клиническую важность, являются остроконечные кондиломы и рецидивирующий респираторный кондиломатоз [1].

Как минимум 40 штаммов ВПЧ, принадлежащих к роду Альфа-папилломавирусы, могут инфицировать кожу головки и ствола полового члена. В клетках кондилом, которые начинают перерождаться, чаще всего находят высокоонкогенные штаммы, как ВПЧ16 и ВПЧ 18 [9], и низкоонкогенные штаммы, как ВПЧ 6 и ВПЧ 11.

Знание цикла репликации вируса является важным в понимании клинического влияния ДНК ВПЧ и в диагностике заболевания у взрослых. Клетками-мишенями для инфекции ВПЧ являются эпителиальные базальные клетки. Жизненный цикл вируса зависит от возможности этих клеток делиться, дифференцироваться и продвигаться к эпителиальной поверхности [2]. В базальном слое, так называемые ранние протеины Е6 и Е7 способствуют репликации и поддержанию вирусного генома, а также вызывают клеточную пролиферацию. Когда клетки созревают, ранние протеины ВПЧ

экспрессируются клеткой, что продолжает поддерживать вирусную репликацию. Экспрессия же поздних протеинов, которые составляют собственно наружный капсид вируса, происходит в верхнем слое эпителия. За этим следует погружение ДНК в капсид и высвобождение инфекционных вирионов из нормальной слущиваемой эпителиальной клетки.

Без дифференциации клеток вирус не может реплицироваться. Период между базальноклеточной инфекцией и высвобождением вируса составляет от 3 нед до 3 мес.

Вирусная репликация и связанная с ней экспрессия протеинов индуцирует развитие дисплазии плоского эпителия легкой степени (LSIL= low-grade squamous intraepithelial lesion), которая характеризуется умеренной базальноклеточной пролиферацией и увеличением ядер. С увеличением степени интраэпителиальной дисплазии растет экспрессия продуктов, принимающих участие в клеточной трансформации, таких, как Е6 и Е7, что, как правило, приводит к хромосомным aberrациям и анеуплоидии в клетках плоского эпителия (тяжелая дисплазия плоского эпителия (HSIL=higher-grade squamous intraepithelial lesion)).

Так как вирус является нелитическим, воспалительный ответ на ВПЧ является значительно менее выраженным, чем на другие инфекции, например *S.trachomatis*. На ранних стадиях инфицирования ВПЧ организм остается, образно говоря, иммунологически незнающим о вирусе, так как вирионы высвобождаются только в наружном эпителиальном слое, вдали от подслизистой, первичного места иммунной защиты. В то же время, первичная ВПЧ-инфекция запускает врожденный иммунный ответ [3] через активацию Толл-подобных рецепторов (ТПР), которые распознают патоген-ассоциированные мембранные протеины или через активацию натуральных киллеров [4]. Считается, что врожденный иммунный ответ отвечает за быструю очистку организма от антигенов – в течение нескольких недель.

Хронические ВПЧ-инфекции также вызывают активацию приобретенного иммунного ответа [5, 6], связанного с презентацией вирусных антигенов антиген-презентирующим клеткам (АПК), таким, как клеткам Лангерганса и дендритным клеткам [7]. Для успешного приобретенного иммунного ответа необходимо от нескольких месяцев до нескольких лет, тем более, онкогенные типы ВПЧ, особенно ВПЧ 16, могут угнетать как врожденный, так и приобретенный иммунные ответы через различные механизмы [3]. Так как ВПЧ-инфекции локализируются преимущественно в эпителии, считается, что иммунные ответы в данном случае являются мукозными. Все эти иммунные параметры нужно помнить при выборе иммуномодулирующей и противовирусной терапии у пациентов с ВПЧ.

Для подавления репликации вируса используют широкий спектр противовирусных препаратов. Одним из таких является препарат компании «Экофарм» Протефлазид. Протефлазид проявляет выраженную противовирусную активность вследствие ингибирования фермента ДНК-полимеразы вирусиндуцированных клеток, а также индукцией эндогенных  $\beta$ - и  $\gamma$ -интерферонов. Кроме этого, он стимулирует тканевые мак-

рофаги, которые являются звеном в неспецифической защите организма от инфекционных агентов. Таким образом, препарат может влиять как на ранний, так и на поздний иммунный ответ при папилломавирусной инфекции.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для оценки действия Протефлазида на ВПЧ в отделе сексопатологии и андрологии ГУ «Институт урологии НАМН Украины» было проведено исследование, в котором принимали участие 187 мужчин.

97 пациентов имели клинические проявления папилломавирусной инфекции в виде кондилом головки и крайней плоти полового члена. Эти пациенты были рандомизированы на 3 группы: в группе 1 (n=36) пациентам проводили электровапоризацию кондилом без какой-либо противовирусной терапии; в группе 2 (n=31) за неделю до вапоризации пациентам назначали Протефлазид по схеме: 5 капель 3 раза в день в течение 7 дней, затем проведение вапоризации, после чего дозу повышали до 10 капель 3 раза в день, в течение 3 мес; в группе 3 (n=30) пациентам кроме схемы перорального применения Протефлазида назначали аппликации препарата на 60–90 мин на область кондилом по два раза в день. Для приготовления аппликаций использовали раствор Протефлазида (1,5 мл препарата + 10 мл физиологического раствора). Все пациенты прошли осмотр места кондиломатоза перед началом лечения, перед вапоризацией, через 1, 3 и 12 мес после вапоризации. При вапоризации ткань кондилом подвергалась гистологическому анализу. Повторное гистологическое исследование проводили через 12 мес при возникновении рецидивов. Каждый пациент сдавал анализы (соскоб из мочеиспускательного канала) на наличие высокоонкогенных штаммов ВПЧ (16,18,31,33,35,39,45,52,56,58,59,66) перед вапоризацией, а также через 3 и 12 мес.

Вторая часть пациентов (n=90) не имели клинических признаков папилломавирусной инфекции ни на половых органах, ни в анальной области, однако были носителями одного или нескольких высокоонкогенных штаммов ВПЧ. Они были поделены на 2 группы. Пациенты группы А (n=47) получали Протефлазид по схеме для перорального использования (7 дней по 5 капель 3 раза в день, затем по 10 капель 3 раза в день до 3 мес). Группа Б (n=43) была контрольной и не получала специфической терапии. Всех пациентов групп А и Б обследовали на наличие в уретральном мазке ВПЧ с высокоонкогенными свойствами до исследования, в конце приема Протефлазида (через 3 мес) и через 9 мес после окончания терапии (в группе Б – только в начале исследования и через 12 мес). Для обследования на наличие высокоонкогенных ВПЧ пациенты сдавали соскобы из мочеиспускательного канала, минимум через 4–5 ч после последнего мочеиспускания. Наличие вирусов определялось при помощи полимеразно-цепных реакций (ПЦР).

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В отношении наличия ВПЧ проводили оценку всех пациентов, включенных в исследование. Из них пациенты группы 1 и группы Б (всего 79 пациентов) не получали Протефлазид, остальные 108 мужчин получали иммуномодулятор по схеме. На контрольном обследовании через 12 мес среди пациентов, получавших Протефлазид, высокоонкогенный ВПЧ находили у 27/108 пациентов (25%), по сравнению с 64/79 (81%) среди пациентов без специфической терапии ( $p<0,03$ ). Наиболее частыми штаммами вирусов до терапии были ВПЧ

16 (105/187; 56,1%), ВПЧ 33, ВПЧ 35 и ВПЧ 58 (47/187; 25,1%). Около 81 % (152/187 пациентов) имели более одного типа высокоонкогенных ВПЧ (от 1 до 9 типов, в среднем: 3,4 типа). Достоверной разницы в количестве штаммов ВПЧ в конце терапии (через 3 мес) и в конце периода наблюдения (12 мес) не наблюдалось ( $p=0,8$ ); тем не менее, количество штаммов ВПЧ было достоверно ниже в конце всего наблюдения, чем перед началом терапии ( $p=0,026$ ). Эти данные свидетельствуют о том, что применение Протефлазида в рекомендованной схеме в течение 3 мес достоверно угнетает активность ВПЧ, уменьшает выявляемость высокоонкогенных штаммов ВПЧ, причем данный эффект является стойким, учитывая контрольные анализы через 9 мес после окончания терапии. Отсутствие специфической терапии приводит к персистенции ВПЧ у 81% пациентов, что может представлять опасность в отношении развития кондилом, рака полового члена, а также как переносчика вируса к сексуальному партнеру.

Интересные данные были получены при анализе среди пациентов с положительным ВПЧ и кондиломами. В результате вапоризации кондилом без сопровождающей терапии Протефлазидом среди 36 пациентов группы 1 через месяц после вапоризации у 4 пациентов (11,1%) определялся рецидив кондиломатоза в местах вапоризации, через 3 мес уже 11/36 (30,6%) имели рецидив и через 12 мес рецидив отмечался уже у 19/36 (52,8%) пациентов. В группе 2 на фоне приема Протефлазида перорально через 1 мес отмечалось рецидивирование кондиломатоза у 1/31 (3,2%,  $p<0,04$ , по сравнению с группой 1), после окончания курса иммуномодулятора у 7/31 (22,6%,  $p<0,05$ , по сравнению с группой 1) и у 11/31 (35,5%,  $p=0,0251$ , по сравнению с группой 1) через 1 год после начала лечения. В группе 3 два пациента отказались от вапоризации, так как на фоне аппликаций Протефлазида местно они отмечали регрессию кондилом. При повторном осмотре у одного из пациентов возник рецидив кондиломы через 3 мес, у второго не отмечалось рецидивирования даже через 1 год. Среди оставшихся 28 пациентов через 1 мес после вапоризации на фоне перорального курса Протефлазида ни у одного пациента не отмечалось появления кондилом, через 3 мес – у 4/28 (14,3%,  $p=0,62$ , по сравнению с группой 2) и через 12 мес – у 8/28 (28,6%,  $p=0,56$ , по сравнению с группой 2). В данном анализе мы видим, что вапоризация кондилом без специфической противовирусной и иммуномодулирующей терапии приводит к высокой частоте рецидивирования уже через 3 и, тем более, через 12 мес после операции. Однако добавление иммуномодулятора Протефлазида к оперативной методике значительно уменьшает эти показатели. Однако еще лучшие данные мы получаем при сочетании перорального введения Протефлазида в течение 3 мес и аппликаций раствора иммуномодулятора на места кондилом перед их удалением. В некоторых случаях это даже может помочь избежать хирургического вмешательства вследствие регрессии кондилом. Разница между частотой рецидивирования после вапоризации + пероральный прием Протефлазида и такой же схемой с местным применением иммуномодулятора не является достоверной по данным нашего исследования, однако показатели все равно меньше в группе с местными аппликациями препарата. Это свидетельствует о том, что основной механизм действия Протефлазида – системный, а именно – индукция выработки интерферонов, снижающих репликацию ДНК вируса, а также блокировка выработки специфических ранних белков вируса в базальном слое эпителия, до уровня которого препарат при местном применении не доходит. Можно предположить, что при ис-

пользовании Протефлазида местно с какими-либо тканевыми проводниками (к примеру, диметилсульфоксид или ультразвук) можно повысить эффективность комбинированной схемы лечения (пероральный прием + местный) ВПЧ данным иммуномодулятором.

Нами был также проведен анализ гистологических данных кондилом при вапоризации и при рецидивировании. Среди всех 97 пациентов у 4 пациентов (4,1%) находилась интраэпителиальная неоплазия (ИЭН), что является предраковым состоянием, у 54/97 (55,7%) отмечалась тяжелая степень дисплазии плоского эпителия (HSIL) и у остальных (40,2%) – легкая степень дисплазии (LSIL). При анализе всех пациентов, у которых отмечали рецидив кондилом (n=19), в группе 1 ИЭН находился 1 пациент (5,3%), у которого до этого была HSIL, HSIL отмечалась у 10 пациентов (52,6%) и LSIL – у 8 пациентов (42,1%). Эти данные сопоставимы с результатами до вапоризации. В группах 2 и 3 на фоне применения Протефлазида ни у одного пациента с рецидивом кондилом не отмечалась ИЭН, HSIL находилась у 5/20 (25%) и LSIL – у 15/20 (75%). Таким образом, видно, что Протефлазид уменьшает тяжесть дисплазии в случае рецидива кондиломатоза полового члена.

Необходимо отметить, что ни один пациент не отмечал серьезных побочных эффектов, связанных с приемом Протефлазида. Шесть пациентов отмечали несоблюдение комплаенса, но они были незначительными, поэтому ими можно пренебречь.

## ВЫВОДЫ

Препарат компании «Экофарм» Протефлазид является эффективным и безопасным иммуномодулятором, который можно успешно применять в терапии папилломавирусной инфекции человека. Курсовой прием препарата приводит к уменьшению частоты носительства высокоонкогенных штаммов ВПЧ, а также улучшает результаты хирургического лечения кондилом полового члена у мужчин, уменьшая частоту рецидивов в 1,5 раза, а также уменьшая степень дисплазии тканей в рецидивных кондиломах. Перспективной является комбинация перорального курсового приема Протефлазида и местных аппликаций его раствора, которая может приводить к регрессии кондилом без оперативного вмешательства, а также снижает частоту рецидивирования по сравнению только с пероральным приемом.

## Використання Протефлазиду для лікування папіломавірусної інфекції у чоловіків М.Г. Романюк, А.М. Корнієнко, П.В. Аксьонов

Метою дослідження було вивчити вплив імуномодулятора Протефлазиду на інфекцію вірусом папіломи людини (ВПЛ) у чоловіків, що виявляється переважно у вигляді генітальних кондилом або носійства ВПЛ. На підставі обстеження 187 чоловіків, у 97

з яких відзначені кондиломи статевого члена, були отримані наведені нижче результати. Курсове вживання препарату призводить до зменшення частоти носійства високоонкогенних штамів ВПЛ, а також покращує результати хірургічного лікування кондилом статевого члена у чоловіків, зменшуючи частоту рецидивів у 1,5 рази (52,8%, в порівнянні з 35,5%,  $p=0,0251$ ), а також зменшує ступінь дисплазії тканин у рецидивних кондиломах. Перспективною є комбінація перорального курсового вживання Протефлазиду і місцевих аплікацій його розчину, яка може призводити до регресії кондилом без оперативного втручання.

**Ключові слова:** Протефлазид, імуномодулятор, вірус папіломи людини, кондиломи.

## Use of Proteflazidum for the treatment of human papillomavirus infections in men M.G. Romaniuk, A.M. Kornienko, P.V. Aksenov

The aim of our study was to examine the effect of the immunomodulator Proteflazidum on HPV in men, which manifests itself mainly as genital warts or HPV carrier. Based on a survey of 187 men, 97 of which had penile warts below are the results that were obtained. Course the immunomodulator reduces the frequency of a carriage of high cancerogenic HPV strains, but also improves the results of surgical treatment of penile warts in men, reducing the recurrence rate for 1.5 times (52.8% vs 35.5%,  $p=0,0251$ ), and also reduces the degree of tissue dysplasia in recurrent warts. The combination of oral course of Proteflazidum with topical application of its solution is a promising combination, which can even lead to regression of warts without surgery.

**Key words:** Proteflazidum, immunomodulator, human papilloma virus, warts.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Joel M. Palefsky. Human Papillomavirus-Related Disease in Men: Not Just a Women's Issue. J Adolesc Health. 2010 April; 46(4 Suppl): S12–S19.
2. Doorbar J. Molecular biology of human papillomavirus infection and cervical cancer. Clin Sci (Lond) 2006; 110 (5):525–541.
3. Stanley M. Immune responses to human papillomavirus. Vaccine 2006;24 (Suppl 1):S16–S22.
4. Woodworth CD. HPV Innate Immunity. Front Biosci 2002;7(7): d2058–d2071.
5. Farhat S, Nakagawa M, Moscicki AB. Cell-mediated immune responses to human papillomavirus 16 E6 and E7 antigens as measured by interferon gamma enzyme-linked immunospot in women with cleared or persistent human papillomavirus infection. Int J Gynecol Cancer 2009; 19(4):508–512.
6. Molling JW, de Gruij TD, Glim J, et al. CD4(+)/CD25hi regulatory T-cell frequency correlates with persistence of human papillomavirus type 16 and T helper cell responses in patients with cervical intraepithelial neoplasia. Int J Cancer 2007; 121(8):1749–1755.
7. Frazer IH. Interaction of human papillomaviruses with the host immune system: a well evolved relationship. Virology 2009; 384(2):410–414.
8. Moscicki AB, Ellenberg JH, Vermund SH, et al. Prevalence of and risks for cervical human papillomavirus infection and squamous intraepithelial lesions in adolescent girls: impact of infection with human immunodeficiency virus. Arch Ped Adolesc Med 2000;154: 127–134.
9. Munoz N, Bosch FX, de Sanjose S, Herrero R, Castellsague X, Shah KV et al. (2003) Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. N Engl J Med 348: 518–27.