

ОПТИМИЗАЦИЯ ЛЕЧЕНИЯ ПРОЛИФЕРАЦИЙ КОЖИ, ИНДУЦИРОВАННЫХ ВИРУСОМ ПАПИЛЛОМЫ ЧЕЛОВЕКА

Р. Н. Волошин¹, О. А. Проценко², И. В. Диденко¹, А. В. Снитко¹

¹ Ростовский государственный медицинский университет Минздрава РФ, Ростов-на-Дону, Россия

² Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького, Донецк

Цель – оценить эффективность разработанного способа лечения индуцированных вирусом папилломы человека пролифераций кожи с применением цитокиноподобного пептида (аллоферона) и радиоволновой эксцизии образований. **Материал и методы.** Под наблюдением находились 109 больных, в т. ч. с подошвенными бородавками (46 чел.), остроконечными кондиломами (16 чел.), а также сенильными и себорейными папилломами и кератомами (47 чел.). Пациенты были разделены на две группы. Основная группа представлена 65 больными, у которых сочетали удаление пролифераций с введением аллоферона. Группа сравнения – 44 больных, которым проводили только удаление индуцированных вирусом папилломы человека пролифераций кожи. **Результаты.** В течение 12 месяцев наблюдения при подошвенных бородавках рецидивы отмечены у 3,7 % больных основной группы и у 26,3 % пациентов группы сравнения; при остроконечных кондиломах – ни у одного из 9 пациентов основной группы и лишь у 2 (28,6 %) пациентов группы сравнения. При папилломах и кератомах у 65,5 % пациентов в основной группе после 3-го курса аллокина-альфа наблюдали спонтанный регресс или значительное уменьшение размеров более трети элементов. Подобного эффекта не было ни у одного из 18 больных в группе сравнения.

Ключевые слова: пролиферации кожи, вирус папилломы человека, лечение, эксцизия, аллоферон.

Шифр специальности: 14.01.10 Кожные и венерические болезни;

14.03.03 Патологическая физиология.

Автор для переписки: Волошин Руслан Николаевич, e-mail: ruvoloshin@yandex.ru

ВВЕДЕНИЕ

Псевдоопухолевые пролиферации кожи/слизистой развиваются в результате инфицирования кератиноцитов вирусами папилломы человека (ВПЧ) и представлены бородавками, кондиломами, кера-

томами, папилломами (МКБ-10. Код А 63.0), которые встречаются во всех возрастных периодах, вызывая физический и социальный дискомфорт различной степени выраженности [1–2].

OPTIMIZATION OF TREATMENT FOR HPV-INDUCED SKIN PROLIFERATION

R. N. Voloshin¹, O. A. Protsenko², I. V. Didenko¹, A. V. Snitko¹

¹ Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia

² M. Gorky Donetsk National Medical University, Donetsk

The study aims to evaluate the effectiveness of the developed method for treating skin proliferation induced by human papillomavirus using the cytokine-like peptide (alloferon) and radio wave excision. **Material and methods.** The study included 109 patients. Among them were 46 people with plantar warts, 16 people with genital warts, and 47 people with papillomas and keratosis (senile and seborrheic). The patients were divided into two groups. The main group was represented by 65 patients who had the removal of proliferation with the administration of alloferon. The 44 patients in the comparison group had only the removal of the skin proliferation induced by the human papillomavirus. **Results.** During 12 months of observation relapses of plantar warts were noted in 26.3 % of patients in the comparison group and only in 3.7 % of patients in the main group. Relapses of genital warts were observed in two patients (28.6 %) in the comparison group and none of the nine patients in the main group. Spontaneous regression or a significant decrease in the size of more than a third of the papillomas and keratosis was observed in 65.5 % of patients in the main group after the 3rd course of allokina-alpha. None of the 18 patients in the comparison group had a similar effect.

Keywords: human papillomavirus, HPV-induced skin proliferation, treatment, excision, alloferon.

Code: 14.01.10 Skin and Venereal Diseases;

14.03.03 Pathophysiology.

Corresponding Author: Ruslan N. Voloshin, e-mail: ruvoloshin@yandex.ru

Исследовано более 120 типов ВПЧ с различным онкогенным потенциалом, тропизмом к определенным тканям и клеткам-мишеням [2–3]. 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 [2].

Несмотря на распространенность ВПЧ и риск инфицирования им во всех возрастных периодах 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 антиген-представляющих клеток кожи (клеток Лангерганса) и натуральных киллеров (NK) на фоне снижения неспецифической резистентности и ослабления защитно-барьерных свойств кожи из-за разнообразных экзо- и эндогенных триггерных факторов [2, 4]. Морфологически следствием ВПЧ-обусловленной активности кератиноцитов являются акантоз, гиперкератоз с выраженной спонгиозной вакуолизацией рогового слоя эпидермиса по типу «губки», папилломатоз. Клиническим субстратом гистологических изменений являются эпидермальные папулы без воспалительных изменений [2].

Диагностика ВПЧ-обусловленных новообразований кожи (бородавок, себорейных и себорейных кератом, папиллом) 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 кератомах и папилломах).

Основными методами лечения ВПЧ-обусловленных новообразований кожи являются варианты деструкции очагов: химическими прижигающими средствами, физическими методами (криодеструкция, диатермокоагуляция, радиоволновое удаление) [3, 5]. Однако лечение диссеминированных и/или рецидивирующих форм, особенно на фоне хронических заболеваний, влияющих на полноценность клеточного иммунитета, представляет сложность для практикующего врача.

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

МАТЕРИАЛ 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 %) пациентов – с подошвенными бородавками, 16 (14,7 %) – с остроконечными кондиломами, 47 (43,1 %) – с многочисленными себорейными и/или себорейными кератомами и папилломами.

Критерии включения в исследование: возраст от 13 до 70 лет; наличие ВПЧ-индуцированных пролифераций кожи (подошвенные бородавки, остроконечные кондиломы, себорейные и/или себорейные кератомы, папилломы), подписание информированного согласия на участие в исследовании. Критерии исключения: возраст до 12 и старше 70 лет; наличие острых инфекционных заболеваний, онкопатологии, соматических заболеваний в ста-

дии обострения; неготовность пациента выполнять рекомендации врача.

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

После обследования назначали лечение по разработанному методу, включающему 2 этапа: первый – подготовительный, включающий 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 [5–6]. Аллокин-альфа назначали в виде подкожных или внутриочаговых введений по 1 мг, растворенных в 1 мл 0,9 %-го раствора хлорида натрия, через день, 3 инъекции, 2–3 курса с интервалом в 2 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, и эстетический результат максимально выражен. Удаление проводили под местной анестезией раствором ультракаина. После процедуры место воздействия обрабатывали 5 %-м водным раствором калия перманганата. Удаление пролифераций проводили после 1-го курса аллокина-альфа. Для проведения диагностических и лечебных процедур от всех пациентов было получено письменное информированное согласие.

Методом случайной выборки пациенты были распределены по двум терапевтическим группам: 1-я группа (основная) – 65 чел., лечение получали по разработанной методике; 2-я группа (сравнения) – 44 чел., которым проводили только удаление ВПЧ-индуцированных пролифераций кожи. Обе группы были репрезентативны по основным сравниваемым параметрам.

Оценивали эффективность предложенного метода по анализу ближайших и отдаленных результатов лечения (наличие и количество рецидивов).

Материалы исследования были подвергнуты статистической обработке с использованием методов

параметрического и непараметрического анализа. Накопление, корректировка, систематизация исходной информации и визуализация полученных результатов осуществлялись в электронных таблицах Microsoft Office Excel 2016. Статистический анализ проводился с использованием программы STATISTICA 10.0 (разработчик – Stat Soft. Inc). Количественные показатели оценивали на предмет соответствия нормальному распределению по критерию Шапиро – Уилка (при числе исследуемых менее 50) или критерию Колмогорова – Смирнова (при числе исследуемых более 50). Для сравнения независимых совокупностей в случае отсутствия признаков нормального распределения данных использовали U-критерий Манна – Уитни. Для проверки различий между двумя сравниваемыми парными выборками применяли W-критерий Вилкоксона. При сравнении нескольких выборок количественных данных, имеющих отличное от нормального распределение, использовали

критерий Краскела – Уоллиса. В случае обнаружения статистически значимых различий между группами дополнительно проводилось попарное сравнение совокупностей при помощи апостериорного критерия Данна [7–8].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При клинико-эпидемиологическом анализе наблюдений выявлено преобладание пациентов с подошвенными бородавками – 46 (42,2 %) человек, а также с распространенными себорейными и сенильными кератомами и папилломами – 47 (43,1 %) человек. В обеих группах при сравнении видовое распределение пролифераций было подобным (табл.). Давность заболевания у большинства пациентов была более 3 месяцев – у 84 (77,1 %), при этом всех 109 пациентов до обращения в клинику лечили различными способами (физическими, химическими и др.), либо они занимались самолечением.

Таблица

Распределение пациентов с вирус-индуцированными пролиферациями кожи в группах

Нозология	1-я группа, основная n = 65	2-я группа, сравнения n = 44	Всего, абс./%
Подошвенные бородавки	27	19	46/42,2
Остроконечные кондиломы	9	7	16/14,7
Кератомы и папилломы	29	18	47/43,1
Всего, абс./%	65/59,6	44/40,4	109/100

Так, 96 (88,1 %) пациентам ранее удаляли ВПЧ-индуцированные пролиферации кожи, в т. ч. подошвенные бородавки, методом диатермокоагуляции – 18 (39,1 %), криодеструкцией – 15 (32,6 %), различными химическими средствами – 5 (10,9 %) пациентам. Однако во всех этих случаях наблюдали рецидивы, а у 16 (34,8 %) пациентов – появление новых высыпаний. Остроконечные кондиломы ранее безуспешно удаляли 8 (50 %) пациентам, при этом у 4 (25 %) из них отмечены новые элементы. Ранние папилломы и кератомы удаляли 17 (36,2 %) пациентам, при этом у 11 (23,4 %) из них после процедур отмечено вспышкоподобное появление множества мелких папиллом, что некоторые пациенты расценивали как «разнесение инфекции» медицинскими процедурами.

При обследовании у 86 (78,9 %) пациентов выявлена разнообразная коморбидная соматическая патология, требующая врачебной коррекции. Так, паразитарная инвазия (лямблиоз, аскаридоз, токсокароз) выявлена у 12 (11 %) пациентов, несколько чаще она встречалась у пациентов с подошвенными бородавками. Аутоиммунный тиреоидит с нарушением функции щитовидной железы установлен у 16 (14,7 %) больных, преимущественно у лиц с кератомами и папилломами. Гинекологическая эндокринная патология с различной степенью активности (фибромиома матки, кистозная трансформация яичников, фиброзно-кистозная мастопатия и др.) в наших наблюдениях обнаружена у всех женщин с папилло-

мами, сенильными и/или себорейными кератомами. У 2 (12,5 %) из 16 пациентов с остроконечными кондиломами был выявлен хронический хламидийно-трихомонадный уретрит; у 6 (37,5 %) – уреоплазменно-кандидозный цервицит, уретрит; у 2 (12,5 %) женщин остроконечные кондиломы развились на фоне длительной кортикостероидной терапии бронхолегочной патологии.

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

При оценке ближайших результатов лечения отмечена хорошая его переносимость 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 месяцев 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 (28,6 %) больных группы сравнения и ни у одного из 9 пациентов основной группы. Особый интерес представлял анализ результатов лечения пациентов с папилломами и кератомами: в основной группе у 19 (65,5 %) больных после 3-го курса аллокина-альфа наблюдался спонтанный регресс или значительное уменьшение размеров более трети эле-

ментов. Подобного эффекта не было ни у одного из 18 больных в группе сравнения.

Вероятно, подобный результат связан с особенностями не только системного, но и локального действия аллоферона – нового противовирусного препарата природного происхождения, синтетического аналога пептида, полученного из личинок мух *C. vicina* (Diptera, Calliphoridae). В ранее проведенных экспериментальных работах было показано, что аллоферон способствует распознаванию вирус-инфицированных клеток в пораженной ткани естественными киллерами (NK-лимфоцитами) и тем самым активизирует защитные иммунологические реакции в месте размножения инфекционного агента (локальное действие) без увеличения пролиферации иммунокомпетентных клеток [6]. Известно, что при развитии вирусной инфекции NK-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, 6]. Показано, что повышение функциональной активности NK-клеток наблюдалось на протяжении 7 дней после введения препарата, а уровень интерферона также сохранялся высоким (в 2–2,5 раза выше обычного) на протяжении 7 дней. Это послужило основанием для использования препарата в комплексной терапии вирусных, бактериальных и смешанных инфекций (вируса Эпштейна – Барр, цитомегаловируса, ВИЧ, гриппа, хламидиоза, токсоплазмоза, уреоплазмоза и др.) [6].

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 [4, 6].

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

ВЫВОДЫ

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

2. Применение цитокиноподобного пептида – аллокина-альфа – в сочетании с атравматичным удалением вирус-индуцированных пролифераций кожи предупреждает развитие рецидивов даже при отягощенном соматическом анамнезе.

3. Этапное и комбинированное лечение вирус-индуцированных пролифераций кожи отличается хорошей переносимостью, эффективностью и может применяться в условиях амбулаторной дерматовенерологической практики.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Дерматовенерология Фицпатрика в клинической практике / под ред. К. Вольф и др. М. : БИНОМ, 2015. Т. 2. С. 1088–1100.
2. Мавров І. І. Статеві хвороби. Тернопіль : Укрмедкнига, 2005. 716 с.
3. Katsambas A. D., Lotti T. M. European Handbook of Dermatological Treatments ; Third Edition. Berlin Heidelberg : Springer-Verlag, 2015. P. 357–384, 1053–1062.
4. Шевченко О. П. Терапія гострокінцевих кондилом, спричинених вірусом папіломи людини, із застосуванням методу радіохвильової хірургії // Український журнал дерматології, венерології, косметології. 2012. № 4. С. 116–119.
5. Дерматовенерология-2015: болезни кожи. Инфекции, передаваемые половым путем : федерал. клинич. рекомендации ; 5-е изд., перераб. и доп. М. : Деловой экспресс, 2016. С. 103–111.
6. Ракитянская И. А., Рябова Т. С., Калашникова А. А. Применение аллокина-альфа в лечении хронической герпесвирусной инфекции // Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. 2019. Т. 9, № 4. С. 84–94.
7. Ланг Т. А., Сесик М. Как описывать статистику в медицине : аннотир. рук. для авторов, редакторов и рецензентов. М. : Практическая медицина, 2011. 480 с.
8. Юнкеров В. И., Григорьев С. Г., Резванцев М. В. Математико-статистическая обработка данных медицинского исследования. СПб., 2011. 318 с.

REFERENCES

1. Dermatovenerologiya Fitspatrika v klinicheskoi praktike / Eds. K. Volf et al. Moscow : BINOM, 2015. Vol. 2. P. 1088–1100. (In Russian).
2. Mavrov I. I. Statevi khvorobi. Ternopil : Ukrmedkniga, 2005. 716 p. (In Ukrainian).
3. Katsambas A. D., Lotti T. M. European Handbook of Dermatological Treatments ; Third Edition. Berlin Heidelberg : Springer-Verlag, 2015. P. 357–384, 1053–1062.
4. Shevchenko O. P. Terapiya gostrokincivih kondilom, sprichinenih virusom papilomi lyudini, iz zastosuvannyam metodu radiohvilovoi hirurgii // Ukrainiskij zhurnal dermatologii, venerologii, kosmetologii. 2012. No. 4. P. 116–119. (In Ukrainian).
5. Dermatovenerologiya-2015: bolezni kozhi. Infektsii, peredavaemye polovym putem : federal. klinich. rekomendatsii ; 5th ed. revised. Moscow : Delovoi ekspres, 2016. P. 103–111. (In Russian).
6. Rakitianskaia I. A., Riabova T. S., Kalashnikova A. A. Primenenie allokina-alfa v lechenii khronicheskoi herpesvirusnoi infektsii // Epidemiologiya i infeksionnye bolezni. Aktualnye voprosy. 2019. Vol. 9. No. 4. P. 84–94 (In Russian).
7. Lang T. A., Sesik M. Kak opisyyvat statistiku v meditsine : annotir. ruk. dlia avtorov, redaktorov i retsenzentov. Moscow : Prakticheskaja meditsina, 2011. 480 p. (In Russian).
8. Yunkerov V. I., Grigorev S. G., Rezvantssev M. V. Matematiko-statisticheskaja obrabotka dannykh meditsinskogo issledovaniya. Saint Petersburg, 2011. 318 p. (In Russian).

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Волошин Руслан Николаевич – доктор медицинских наук, профессор кафедры дерматовенерологии ФПК и ППС, Ростовский государственный медицинский университет Минздрава РФ, Ростов-на-Дону, Россия.

E-mail: ruvoloshin@yandex.ru

Протченко Олег Анатольевич – доктор медицинских наук, заведующий кафедрой дерматовенерологии, Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького, Донецк.

E-mail: protsenko2005@yandex.ua

Диденко Иван Владимирович – кандидат медицинских наук, доцент кафедры дерматовенерологии ФПК и ППС, Ростовский государственный медицинский университет Минздрава РФ, Ростов-на-Дону, Россия.

E-mail: ivd2003@list.ru

Снитко Алексей Валерьевич – врач-ординатор кафедры дерматовенерологии ФПК и ППС, Ростовский государственный медицинский университет Минздрава РФ, Ростов-на-Дону, Россия.

E-mail: 4496374@gmail.com

ABOUT THE AUTHORS

Ruslan N. Voloshin – Doctor of Sciences (Medicine), Professor of the Dermatovenerology Department, Faculty of Advanced Training and Occupational Retraining, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia.

E-mail: ruvoloshin@yandex.ru

Oleg A. Protsenko – Doctor of Sciences (Medicine), Head, Dermatovenerology Department, M. Gorky Donetsk National Medical University, Donetsk.

E-mail: protsenko2005@yandex.ua

Ivan V. Didenko – Candidate of Sciences (Medicine), Associate Professor, Dermatovenerology Department, Faculty of Advanced Training and Occupational Retraining, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia.

E-mail: ivd2003@list.ru

Aleksey V. Snitko – Medical Resident, Dermatovenerology Department, Faculty of Advanced Training and Occupational Retraining, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia.

E-mail: 4496374@gmail.com