

На правах рукописи

Ковалев Даниил Александрович

**ЭФФЕКТИВНОСТЬ ИММУНОТЕРАПИИ  
ПЕРСИСТИРУЮЩЕЙ ПАПИЛЛОМАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ  
ВЫСОКОГО КАНЦЕРОГЕННОГО РИСКА У МУЖЧИН**

14.01.10 – кожные и венерические болезни  
14.03.09 – клиническая иммунология, аллергология

Автореферат диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Москва-2017

Работа выполнена на кафедре Дерматовенерологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Научные руководители:**

Заведующий кафедрой Дерматовенерологии  
ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России  
доктор медицинских наук, доцент

**Зиганшин  
Олег Раисович**

Профессор кафедры Микробиологии, вирусологии,  
иммунологии и клинической лабораторной диагностики  
ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России  
доктор медицинских наук, профессор

**Телешева  
Лариса Федоровна**

**Официальные оппоненты:**

Доцент кафедры Кожных и венерических болезней ГБОУ ВПО  
МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России  
доктор медицинских наук

**Чернова  
Надежда Ивановна**

Профессор кафедры Клинической иммунологии и аллергологии  
ФГБОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России  
доктор медицинских наук, профессор

**Калюжин  
Олег Витальевич**

**Ведущая организация:**

ФГБОУ ВО Российский национальный исследовательский медицинский университет  
имени Н.И. Пирогова Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится « \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2017 года в \_\_\_\_ часов на заседании  
диссертационного совета Д 212.203.26 при ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы  
народов» по адресу 117198 г. Москва, улица Миклухо-Маклая, дом 10 А, 331 кабинет.

С диссертацией можно ознакомиться в Учебно-научном информационном центре (Научная  
библиотека) ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» (117198, г. Москва, ул.  
Миклухо-Маклая, д. 6) и на сайте <http://dissovet.rudn.ru>.

Автореферат разослан « \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2017 года.

Автореферат размещен на сайте <http://dissovet.rudn.ru/> « \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2017 г.

Ученый секретарь  
Диссертационного совета, 212.203.26  
кандидат медицинских наук

**Баткаева  
Надежда Владимировна**

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность темы исследования и степень ее разработанности.** В настоящее время папилломавирусная инфекция (ПВИ) является самой распространенной в мире вирусной инфекцией половых путей (Human papillomavirus ..., 2015). Существует предположение, что от трети до половины населения разных стран мира инфицировано вирусом папилломы человека (ВПЧ) (Роик Е.Е., 2015).

Наиболее значимым считается изучение ВПЧ высокого канцерогенного риска (ВКР), ассоциированного с неопластическими процессами, как у женщин, так и у мужчин (Дубенский В.В., 2005; Human papillomavirus ..., 2015). В Российской Федерации (РФ) случаи ВПЧ ВКР регистрации не подлежат (Рахматуллина М.Р., 2013). В регионах существуют отдельные скрининг-обследования для выявления ВПЧ ВКР, но мужчины проходят их значительно реже, чем женщины (Роик Е.Е., 2015). При этом заболеваемость ВПЧ среди мужчин сопоставима с заболеваемостью у женщин, так как ВПЧ передается половым путем (Human papillomavirus ..., 2015). Проблеме распространенности ВПЧ ВКР у мужчин в России посвящены лишь единичные исследования, не дающие представление о реальной картине заболеваемости (Роик Е.Е., 2015; Скидан Н.И. и др., 2014).

Доказано, что ведущую роль в течении инфекционного процесса при ПВИ играет иммунная система. Эффективность и адекватность факторов естественной защиты организма во многом определяют вероятность инфицирования, особенности течения и исход заболевания (Кузнецова Ю.Н. и др., 2009; Роговская С.И., 2005; Stanley M., 2006). Особое значение имеет состояние факторов локального иммунитета, так как ВПЧ тропен к эпителию, и в его жизненном цикле отсутствует стадия виремии (Мыныбаев О.А., 2009).

Вопрос влияния вируса на местный иммунитет у мужчин с ПВИ изучен недостаточно (Colón-López V., Ana P.O., 2010). Многие вопросы персистенции ВПЧ у мужчин, в частности, состояние локального иммунитета, остаются нераскрытыми (Гомберг М.А., 2009).

ПВИ ВКР часто ассоциирована с другими инфекциями, передаваемыми половым путем (ИППП), как у женщин (Абрамовских О.С. и др., 2011), так и у мужчин (Скидан Н.И., 2014). По данным ряда исследователей, до 80% мужчин, инфицированных хламидиями, являются носителями ВПЧ ВКР (Alberts C.J., 2013). На сегодняшний день вопрос синергического воздействия ПВИ и бактериальных агентов у мужчин остается открытым (Скидан Н.И., 2014).

Известно, что иммуносупрессивное действие ВПЧ может отягощать течение воспалительных процессов (Рудакова Е.Б., 2012) и затруднять лечение хронических уретритов и их осложнений (Семенов Д.М., 2010). Высказаны предположения, что персистенция ВПЧ в эпителиальных клетках мочеполювых органов мужчин может приводить к нарушениям со стороны факторов местного и, возможно, системного иммунитета (Baldwin S.B., Wallace D.R., 2003).

Вопрос лечения пациентов с ПВИ ВКР остается открытым (Баткаев Э.А., 2013). На сегодняшний день не существует системного этиотропного лечения ПВИ ВКР, нет препаратов,

воздействующих на возбудителя или на его цикл репликации. Существующие схемы лечения подразумевают применение иммулотропных препаратов, но целесообразность их применения требует дополнительных исследований (Гомберг М.А., 2009). Кроме того, нет алгоритмов лечения ассоциаций ВПЧ ВКР с бактериальными возбудителями мочеполовых инфекций. В связи с этим, существует необходимость оценки клиничко-иммунологических аспектов персистенции ПВИ ВКР у мужчин, чтобы решить вопрос об эффективности отдельных иммулотропных препаратов и целесообразности их применения.

**Цель исследования.** Определить клиничко-иммунологические критерии и оценить эффективность иммулотерапии персистирующей папилломавирусной инфекции высокого канцерогенного риска у мужчин.

**Задачи исследования:**

1. Изучить распространенность папилломавирусной инфекции высокого канцерогенного риска у мужчин в Челябинской области.
2. Определить клинические особенности течения персистирующей папилломавирусной инфекции высокого канцерогенного риска у мужчин в виде моноинфекции и в ассоциации с хламидийной или микоплазменной инфекциями.
3. Описать характер изменений местного и системного иммунитета у мужчин при персистирующей папилломавирусной инфекции высокого канцерогенного риска в виде моноинфекции и в ассоциации с хламидийной или микоплазменной инфекциями.
4. Оценить эффективность применения Полиоксидония® для лечения персистирующей папилломавирусной инфекции высокого канцерогенного риска в виде моноинфекции и в ассоциации с хламидийной или микоплазменной инфекциями у мужчин.

**Методология и методы исследования.** Исследование проведено в клинических условиях и одобрено этическим комитетом ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России (протоколы №10 от 23.09.2011, и №9 от 16.09.2016).

В период с марта 2013 по январь 2015 на базе ГБУЗ ЧОККВД было проведено ретроспективное когортное многоцентровое исследование распространенности ПВИ среди мужчин Челябинской области, обратившихся к дерматовенерологу в указанный период. На базе мужского анонимного кабинета ЧОККВД был осуществлен анализ 1215 амбулаторных карт пациентов. Из них, в соответствии с критериями включения и исключения, отобрано 139 мужчин в возрасте от 18 до 48 лет (средний возраст 31 год), которым проведено открытое проспективное когортное параллельное исследование включавшее в себя: анализ клинической картины, оценку системного и местного иммунитета и оценку эффективности иммулотропного лечения (рисунок 1).

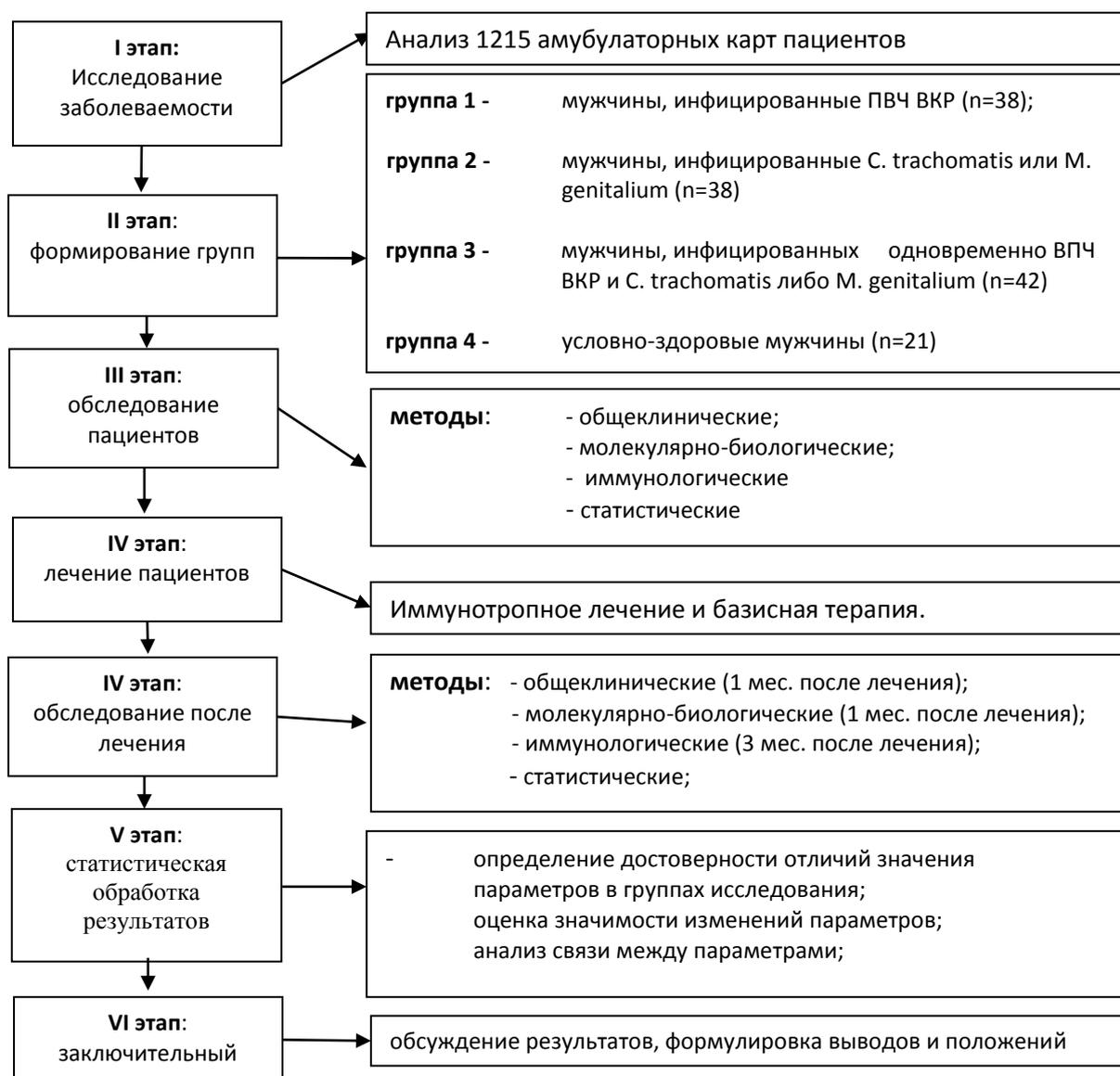


Рисунок 1 – Дизайн клинического фрагмента работы

Методом сплошной выборки с учетом критериев включения и исключения отобрано 38 мужчин, инфицированных вирусом папилломы человека высокого канцерогенного риска, 38 мужчин, инфицированных *C. trachomatis* или *M. genitalium*, 42 мужчины, инфицированных одновременно вирусом папилломы человека высокого канцерогенного риска и *C. trachomatis* либо *M. genitalium*, и 21 условно-здоровый мужчина.

Всем участникам исследования было проведено общеклиническое обследование, включавшее анализ жалоб, сбор анамнеза, осмотр наружных половых органов, пальпация лимфоузлов, органов мошонки, пальцевое исследование предстательной железы с микроскопией секрета (оценивалось количество лейкоцитов в поле зрения и в препарате, а также количество лецитиновых зерен), ТРУЗИ исследование предстательной железы на аппарате Aixplorer® компании SuperSonic Imagine (Франция).

### Молекулярно-биологические методы исследования

Выявление, количественное определение ДНК вируса и генотипирование ВПЧ ВКР в соскобах из уретры пациентов проводилось методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с гибридационно-флуоресцентной детекцией в режиме реального времени. Использованы тест-системы производства ФБУН «ЦНИИЭ» Роспотребнадзора (г. Москва). Амплификация и детекция производились на ПЦР-анализаторе «Rotor-Gene» 6000 («Corbett Research», Австралия). Забор материала проводили в соответствии с методическими рекомендациями «Забор, транспортировка, хранение клинического материала для ПЦР-диагностики», разработанными ФБУН «ЦНИИЭ» Роспотребнадзора (г. Москва) и утвержденными МЗ РФ.

Для амплификации и количественного определения ДНК ВПЧ высокого канцерогенного риска в клиническом материале методом ПЦР использовали набор «АмплиСенс® ВПЧ ВКР скрин-титр-FL» производства ФГУН «ЦНИИЭ» Роспотребнадзора (г. Москва). Анализ данных осуществлялся автоматически, при помощи программы «AmpliSens FRT HR HPV Screen Quant Results Matrix.xls».

Для выявления и дифференцировки ДНК ВПЧ высокого канцерогенного риска типов в клиническом материале методом ПЦР с гибридационно-флуоресцентной детекцией использовали набор «АмплиСенс® ВПЧ ВКР генотип-FL» производства ФБУН «ЦНИИЭ» Роспотребнадзора (г. Москва).

### Иммунологические методы исследования эякулята и периферической крови

Проводилось исследование фагоцитарной активности нейтрофилов эякулята и периферической крови при помощи модели поглощения частиц латекса (латекс для фагоцитоза 1,7 мкм, производства Диаэм, Россия). Определялась лизосомальная активность нейтрофилов эякулята и периферической крови методом прижизненного исследования интенсивности люминесценции лизосом в цитоплазме фагоцитов, окрашенных акридиновым оранжевым (Acridine Orange, производства DC Panreac, Испания). Оценивался внутриклеточный кислород-зависимый метаболизм нейтрофилов эякулята и периферической крови с помощью НСТ-теста в модификации А.Н.Маянского и М.Е. Виксамана с применением раствора НСТ («Amresco», США) в 0,1 М фосфатном буфере (рН 7,4). Также рассчитывались функциональный резерв нейтрофилов.

Проведено определение IgA, IgM, IgG и sIgA в эякуляте и периферической крови (тест-системы производства ХЕМА, Германия), определение цитокинов ФНО- $\alpha$ , ИФН- $\alpha$ , ИФН- $\gamma$ , ИЛ-2 и ИЛ-4 в эякуляте (тест-системы производства Вектор-Бэст, Россия) и концентраций С3 и С5 компонентов комплемента в сыворотке крови (стандартные тест-системы «ИФА-С3» и «ИФА-С5» ELISA Австрия) методом ИФА на автоматическом ИФА-анализаторе «Anthos 2020» (Великобритания) при длине волны 450 нм. Учет результатов производили по данным стандартной калибровочной кривой. Применялся твердофазный метод иммуноанализа.

Популяционный состав лимфоцитов периферической крови определяли методом гетирования популяций лимфоцитов по показателям прямого и бокового светорассеивания с использованием меченых антител фирмы «Beckman coulter» (США): CD19-Fitc, CD4-APC, CD-56-PE, CD45-PC7, CD3-ECD, CD8-PC55, CD3-Fitc/CD25-PE, CD3-Fitc/HLA-DR-PE. Анализ окрашенных клеток проводили на пятиканальном проточном цитофлуориметре «FS 500» («Beckman Coulter», США).

#### Методы статистической обработки материала

Полученные результаты исследования были обработаны при помощи методов вариационной статистики и представлены в виде средней арифметической и ее стандартной ошибки ( $M \pm m$ ). При анализе количественных признаков оценка достоверности различий между группами проводилась с использованием непараметрического критерия Манна-Уитни. Связь между отдельными показателями оценивали с помощью метода ранговой корреляции Спирмена. Оценка качественных показателей осуществлялась при помощи построения таблиц сопряженности для номинальных переменных. Анализ таблиц сопряженности по  $\phi$ -критерию и V-Крамера. Точечно-бисериальный коэффициент приведен к коэффициенту Пирсона. Для построения прогностической формулы проведен дискриминантный анализ. Определена Величина  $\lambda$ -Уилкса, определены значения функции в центроидах. Во всех случаях различия, связи и зависимости считали статистически значимыми при  $p \leq 0,05$ . Ввод данных в таблицах Microsoft Excel 2010. Обработка результатов проводилась с использованием пакета прикладных программ «Statistica v.10 for Windows 7».

**Степень достоверности, апробация результатов, личное участие автора.** Достоверность результатов работы, правомочность основных положений и выводов основаны на достаточном числе наблюдений клинического фрагмента работы, полноте и широте литературно-библиографической справки, продуманном методическом и методологическом подходе к выполнению исследования с формулировкой и проверкой рабочей гипотезы, использовании современных методов статистической обработки материалов исследования с применением программ «Statistica 10.0 for Windows», глубоком и аргументированном анализе полученных результатов.

Материалы диссертации доложены и обсуждены на 1 международной и 4 Российских конференциях, конгрессах и симпозиумах. Основные положения диссертации доложены на научном обществе дерматовенерологов (Челябинск, 2014), II научно-практической конференции дерматовенерологов и косметологов Челябинской области (Челябинск, 2014), Российско-Китайской научно-практической конференции по медицинской микробиологии и клинической микологии (XVIII «Кашкинские чтения», конкурс молодых ученых и студентов) (Санкт-Петербург, 2015), научном обществе дерматовенерологов (Челябинск, 2015), междисциплинарной, межрегиональной научно-практической конференции «Актуальные вопросы дерматовенерологии и косметологии» (Челябинск, 2016).

Предварительная экспертиза диссертационного исследования проведена на расширенном заседании проблемной комиссии №2, кафедр Дерматовенерологии, Микробиологии, вирусологии, иммунологии и клинической лабораторной диагностики ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России.

Выбор методов исследования, научно-информационный поиск, анализ и обобщение данных отечественной и зарубежной научной литературы, физикальное обследование пациентов, лечение, контроль результатов лечения, анализ и интерпретация полученных данных, статистическая обработка, формулировка выводов и практических рекомендаций, подготовка научных публикаций, написание и оформление рукописи выполнены автором лично.

#### **Положения, выносимые на защиту:**

1. У мужчин Челябинской области среди всех генотипов ВПЧ ВКР преобладает 16 тип (25,92%), на 31 генотип приходится 12,5%, на 51 генотип – 10,18%. Чаще отмечена инфицированность один генотипом ВПЧ (59,3%), микст-ВПЧ-инфекция встречается в 40,8% случаев. Среди всех пациентов с ПВИ ВКР бактериально-вирусные ассоциации выявлены в 41,44% случаев.

2. Персистенция ВПЧ ВКР у мужчин не сопровождается воспалительными изменениями со стороны мочеполовых органов. При бактериально-вирусной инфекции урогенитального тракта воспалительный процесс характеризуется меньшей выраженностью симптомов уретрита, но более тяжелым течением простатита, чем при хламидийной или микоплазменной инфекции мочеполовой системы.

3. Персистирующая ПВИ ВКР не влияет на системный иммунитет, но приводит к угнетению локального иммунитета. При бактериально-вирусных инфекциях урогенитального тракта мужчин наблюдаются более выраженные изменения показателей местного и системного иммунитета, чем при изолированных вирусных и бактериальных инфекциях.

4. Применение Полиоксидония® у мужчин с ПВИ ВКР приводит к нормализации функциональной активности нейтрофилов и повышению уровней интерферонов в эякуляте, а также - к элиминации вируса в 65,3% и снижению вирусной нагрузки в 55,5%. Установлено, что препарат также эффективен и при лечении бактериально-вирусных инфекций.

**Научная новизна.** Впервые проведен анализ заболеваемости ПВИ у мужчин Челябинской области. Описана частота встречаемости отдельных генотипов ВПЧ, частота моно- и микстинфекций, величина вирусной нагрузки ВПЧ, распространенность бактериально-вирусных ассоциаций. Показано преобладание 16 типа ВПЧ у мужчин независимо от общего количества генотипов ВПЧ и наличия сопутствующих мочеполовых инфекций.

Впервые описаны клинические особенности персистирующей папилломавирусной инфекции высокого канцерогенного риска у мужчин, а также особенности воспалительного процесса урогенитального тракта мужчин, вызванного ВПЧ ВКР в ассоциации с *Chlamydia trachomatis* или *Mycoplasma genitalium*.

Впервые изучены иммунологические факторы эякулята и периферической крови при персистирующей ПВИ ВКР, в том числе при ассоциации с хламидийной или микоплазменной инфекцией мочеполювых органов мужчин. Установлено, что ПВИ ВКР у мужчин вызывает иммунные нарушения, при этом при бактериально-вирусной ассоциации наблюдается достоверно большее снижение функциональной активности нейтрофилов, по сравнению с исключительно бактериальной инфекцией.

Впервые проведена оценка эффективности использования Полиоксидония® в лечении ПВИ ВКР у мужчин. Определена частота эрадикации и снижения вирусной нагрузки ВПЧ ВКР после лечения данным препаратом. Описано влияние Полиоксидония® на функциональную и фагоцитарную активность нейтрофилов эякулята и уровень иммуноглобулинов (Ig) в эякуляте. Проведена клиническая и лабораторная оценка эффективности лечения бактериально-вирусных ассоциаций и сопутствующего воспаления урогенитального тракта мужчин при использовании Полиоксидония® в дополнение к базовой антибиотикотерапии. Впервые определены связи иммунологических показателей эякулята и периферической крови с результативностью лечения. Предложена модель прогностической оценки эффективности лечения, учитывающая показатель интенсивности фагоцитоза нейтрофилов эякулята. Впервые разработаны рекомендации по ведению мужчин с персистирующей ПВИ ВКР без клинических проявлений. Впервые разработан алгоритм ведения мужчин, инфицированных ВПЧ ВКР.

**Теоретическая и практическая значимость работы.** Проведенное исследование распространенности ПВИ у мужчин в Челябинской области отражает ситуацию с общей заболеваемостью ПВИ и позволяет судить об истинных масштабах проблемы асимптомной персистенции ВПЧ среди сексуально-активного населения. Выявленная частота встречаемости бактериально-вирусных ассоциаций подчеркивает необходимость расширения показаний для обследования мужчин на наличие ВПЧ ВКР.

Проведенная оценка клинических особенностей течения ПВИ ВКР у мужчин расширяет представления о влиянии персистирующей ПВИ ВКР на течение воспалительного процесса урогенитального тракта мужчин при бактериально-вирусной инфекции.

На основании комплексного исследования иммунологических факторов эякулята и периферической крови описаны основные изменения в локальном и системном иммунитете при персистирующей ПВИ ВКР у мужчин, а также в случае бактериально-вирусных ассоциаций, что расширяет представления о патогенезе персистирующей ПВИ ВКР у мужчин.

Проведено исследование эффективности иммуностропного лечения ПВИ ВКР, что подтверждает возможность эффективного воздействия на ПВИ ВКР без клинических проявлений у мужчин, с учетом выраженности изменений в иммунном статусе. Это позволило предложить критерии для назначения системного иммуностропного лечения персистирующей ПВИ ВКР у

мужчин при отсутствии клинических проявлений, или в случае бактериально-вирусных ассоциаций, и разработать алгоритм ведения мужчин, инфицированных высоко онкогенными генотипами ВПЧ.

**Внедрение результатов исследования в практику.** Результаты работы внедрены в клиническую практику амбулаторного приема государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Челябинский областной клинический кожно-венерологический диспансер» (ГБУЗ ЧОККВД), а также в педагогическую практику кафедры Дерматовенерологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России).

**Соответствие паспорту специальности.** Результаты и научные положения диссертации соответствуют формуле специальности 14.01.10—кожные и венерические болезни, конкретно – пунктам 1, 2, 3 и 4 паспорта специальности. Результаты и научные положения диссертации соответствуют формуле специальности 14.03.09 – клиническая иммунология, аллергология и следующим областям исследований этой специальности: изучение патогенеза иммунозависимых заболеваний (иммунодефицитных состояний, аллергической и аутоиммунной патологии), разработка и усовершенствование методов диагностики, лечения и профилактики аллергических и иммунопатологических процессов.

**Публикации.** Соискатель имеет 11 опубликованных научных работ, из них по теме диссертации опубликовано 8 научных работ, общим объемом 24 страницы, авторский вклад - 18,5 страниц; из них 5 работ опубликовано в рецензируемых научных изданиях (4 статьи, 1 тезис).

**Структура и объем диссертации.** Диссертационная работа состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, 4 глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списков сокращений и условных обозначений и литературы, последний включает работы 150 отечественных и 68 зарубежных авторов. Диссертация изложена на 188 страницах компьютерного текста и включает 33 таблицы и 4 формулы и 1 рисунок.

## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

**Исследование распространенности ПВИ у мужчин в Челябинской области.** Проведена оценка распространенности ПВИ ВКР у мужчин в Челябинской области за период с января 2013 по август 2015 года. Проанализирован объем клинических и лабораторных исследований, на основании которых был выставлен диагноз. Оценка встречаемости различных нозологических форм, в частности ВПЧ ВКР, осуществлялась на основании результатов молекулярно-биологических исследований, представленных в амбулаторных картах. Из 1215 проанализированных амбулаторных карт, ПЦР исследование, включающее выявление ДНК ВПЧ проведено в 511 случаях (42%), в 216 картах зафиксировано обнаружение ДНК ВПЧ методом ПЦР с

определением генотипа. Из всех случаев выявления ВПЧ, на долю генотипов высокого онкогенного риска пришлось 92% всех случаев (189 пациентов из 216).

Наиболее часто был зафиксирован 16 тип ВПЧ (25,92% от всех случаев ПВИ). В 12,5% случаев обнаруживался 31 генотип ВПЧ. Следующим по значимости оказался 51 тип, выявленный в 10,18% случаев. К достаточно часто встречающимся следует отнести также 33 (8,33%), 18 (7,87%) и 52 (7,4%) генотипы ВПЧ высокого риска. Из 216 мужчин у 128 (59,2%) обнаружен только один генотип ВПЧ. Инфицированность сразу несколькими генотипами ВПЧ выявлена у 88 из 216 пациентов (40,8%). В виде моноинфекции встречались такие типы как 16, 18, 31, 33, 51, 52 и 56 типы. ВПЧ ВКР в 126 случаях (66,66%) находился в ассоциации с бактериальными возбудителями. В 58 случаях – с *Chlamydia trachomatis* (26,85% от всех случаев ВПЧ ВКР), в 42 – с *Mycoplasma genitalium* (22,22%), в 2 случаях – с *Trichomonas vaginalis* (1%), еще в 26 случаях – с условно-патогенными микроорганизмами (13,7%).

**Клинические особенности персистирующей ПВИ ВКР в виде моноинфекции и в ассоциации с хламидийной или микоплазменной инфекциями УГТ мужчин.** Проведена оценка клинических проявлений заболевания у пациентов в группах исследования. У большинства пациентов с изолированной персистирующей ПВИ ВКР (группа 1) отсутствовали признаки воспаления УГТ. Это доказывает, что персистирующая ПВИ ВКР у мужчин не сопровождается воспалительными изменениями со стороны уретры и протекает асимптомно, что связано с патогенезом вируса, и с анатомо-морфологическими особенностями УГТ мужчин. У 50% пациентов с БУГИ (группа 2) отмечались те, или иные жалобы, характерные для уретрита. Среди мужчин с ПВИ ВКР в ассоциации с БУГИ (группа 3) 76,19% не предъявляли жалоб на симптомы уретрита, а 23,81% отмечали наличие симптомов, характерных для уретрита. Детализация жалоб, характерных для уретрита, представлена в таблице 1.

**Таблица 1. Детализация жалоб, связанных с уретритом, у пациентов, вошедших в исследование**

Жалобы	Пациенты					
	Группа 1 (ПВИ)		Группа 2 (БУГИ)		Группа 3 (ПВИ+БУГИ)	
	n=38		n=38		n=42	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Жжение в уретре	0	0	8	21,0*	4	9,5*
Зуд в уретре	2	5,2	4	10,5	3	7,14
Дискомфорт в уретре	0	0	4	10,5	1	2,38
Выделения	0	0	12	31,5	9	21,42
Слипание губок уретры	1	2,6	3	7,8	2	4,76
Нет субъективных ощущений	36	94,73	19	50*	32	76,19* **

*Примечания:* \* - достоверность отличий от соответствующих показателей пациентов группы 1 (при  $p < 0,05$ );

\*\* - достоверность отличий от соответствующих показателей пациентов группы 2 (при  $p < 0,05$ ).

Оценка объективных симптомов уретрита (табл. 2) подтвердила наличие воспалительного процесса у пациентов групп 2 и 3, и отсутствие уретрита у мужчин в группе 1.

**Таблица 2. Объективные симптомы уретрита у пациентов, вошедших в исследование**

Объективные симптомы	Пациенты					
	Группа 1 (ПВИ)		Группа 2 (БУГИ)		Группа 3 (ПВИ+БУГИ)	
	n=38		n=38		n=42	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Гиперемия губок уретры	0	0	5	13,15*	8	19,04*
Отечность губок уретры	0	0	2	5,26*	3	7,14*
Слипание губок уретры	0	0	2	5,26*	2	4,76*
Слизистые выделения	0	0	6	15,78*	6	14,28*
Слизисто-гнойные выделения	0	0	2	5,26*	3	7,14*
Гнойные выделения	0	0	0	0	0	0
Нет свободных выделений	38	100	30	78,94	32	76,19

Примечания: \* - достоверность отличий от соответствующих показателей пациентов группы 1 (при  $p < 0,05$ );

\*\* - достоверность отличий от соответствующих показателей пациентов группы 2 (при  $p < 0,05$ ).

При этом между группами 2 и 3 не было выявлено достоверных отличий по частоте встречаемости определенных объективных симптомов уретрита. Аналогичная картина отмечена при оценке клеточного состава отделяемого уретры. В группе 1 (ПВИ) у 97,36% пациентов отмечено нормальное (менее 5 в поле зрения) содержание лейкоцитов в отделяемом уретры. В группе 2 у 10 мужчин (26,31%) количество лейкоцитов было повышено (от 5 до 25 в поле зрения), и у 3 человек (7,89%) отмечено значительное повышение числа лейкоцитов в поле зрения (до 50 в поле зрения). В группе 3 (ПВИ+БУГИ) лейкоцитоз выявлен у 10 человек (23,8%) (от 5 до 25 в поле зрения).

Клинические проявления хронического простатита полностью отсутствовали у пациентов группы 1, что подразумевает неспособность ВПЧ ВКР быть пусковым фактором воспаления в предстательной железе. У пациентов группы 2 (БУГИ) и группы 3 (ПВИ+БУГИ) пальцевое трансректальное исследование предстательной железы выявило разнообразные симптомы: увеличение предстательной железы в размерах, снижение тонуса железы, воспалительные инфильтраты и признаки рубцевания ткани предстательной железы. По результатам ТРУЗИ диагноз простатита подтвержден у всех пациентов в группе 2 и 3, описаны очаговые и диффузные изменения, а также увеличение предстательной железы в размерах.

У пациентов с бактериально-вирусной инфекцией отмечена тенденция к более тяжелому течению простатита, чем у мужчин с бактериальными инфекциями. Увеличение размеров железы у пациентов в группе 3 встречалось в 1,24 раз чаще ( $p \leq 0,05$ ), очаговые изменения и инфильтраты выявлялись в 1,4 ( $p \leq 0,05$ ) раза чаще, в 2 раза чаще отмечены признаки рубцевания ткани предстательной железы ( $p \leq 0,05$ ), чем у пациентов группы 2. В группе 3 выявлено достоверно больше (в 1,93 раза,  $p \leq 0,05$ ) пациентов, у которых количество лейкоцитов в секрете простаты было

более 100 в поле зрения, чаще (в 1,23 раза,  $p \leq 0,05$ ) встречалась патология кристаллизации, но было меньше пациентов с высоким содержанием лецитиновых зерен в секрете (в 2,1 раза,  $p \leq 0,05$ ), в сравнении с группой 2. Состав секрета предстательной железы пациентов, вошедших в исследование, представлен в таблице 3.

**Таблица 3. Состав секрета предстательной железы пациентов, вошедших в исследование**

Показатель	Значение	Пациенты					
		Группа 1 (ПВИ)		Группа 2 (БУГИ)		Группа 3 (ПВИ+БУГИ)	
		n=38		n=38		n=42	
		абс.	%	абс.	%	абс.	%
Лейкоциты (кол-во в поле зрения)	0-10	36	94,73	0	0*	0	0*
	10-50	2	5,2	15	39,47*	10	23,80*
	50-100	0	0	17	44,73*	19	45,34*
	более 100	0	0	6	15,7*	13	30,95* **
Лецитиновые зерна (кол-во в поле зрения)	большое кол-во	16	42,10	4	10,52*	2	4,76*
	умеренное кол-во	22	57,89	10	26,31*	15	35,71*
	незначительное кол-во	0	0	24	63,154*	25	59,23*
Кристаллизация секрета предстательной железы (кач.)	++	1	2,7	4	10,52*	10	23,80* **
	+++	6	16,2	18	47,36*	20	47,61*
	++++	31	81,08	16	42,10*	12	28,57*

*Примечания:* \* - достоверность отличий от соответствующих показателей пациентов группы 1 (при  $p < 0,05$ );

\*\* - достоверность отличий от соответствующих показателей пациентов группы 2 (при  $p < 0,05$ ).

При наличии бактериально-вирусной ассоциации ВПЧ ВКР с *S. trachomatis* или *M. genitalium* клиническая картина воспалительного процесса со стороны УГТ имеет те же симптомы, что и при бактериальных ИППП, вызванных *S. trachomatis* или *M. genitalium*. При этом симптомы уретрита у пациентов с бактериально-вирусной инфекцией выражены незначительно или отсутствуют, а течение простатита характеризуется более выраженным воспалительным процессом в предстательной железе.

**Исследование факторов иммунитета эякулята мужчин с персистирующей ВПИ ВКР в ассоциации с *Chlamydia trachomatis* или *Mycoplasma genitalium*.** С целью расширения знаний о патогенезе персистирующей ПВИ ВКР у мужчин проведено исследование факторов местного иммунитета в эякуляте, в которое включены 26 пациентов группы 1, 26 пациентов группы 2, 30 пациентов группы 3 и 21 условно-здоровый мужчина.

Исследование показало, что у пациентов с изолированно протекающей ПВИ ВКР (группа 1) отмечается повышенное содержание лейкоцитов в эякуляте, при снижении их функционального резерва, интенсивности фагоцитоза и фагоцитарного числа в сравнении с группой контроля. У мужчин с бактериальными ИППП, вызванными *S. trachomatis* или *M. genitalium* (группа 2), количество лейкоцитов в эякуляте было достоверно выше, чем у здоровых мужчин и пациентов с

ПВИ. Активность и интенсивность фагоцитоза в группе 2 были снижены, по сравнению с группой 1 и с группой контроля. Спонтанный и индуцированный НСТ тест в группе 2 был достоверно выше показателей группы 1 и группы контроля. В группе 3 тоже отмечены значительные отличия в показателях от других групп исследования. Активность фагоцитоза у мужчин в группе 3 была достоверно снижена по сравнению как с группами 1 и 4, так и с группой 2. Интенсивность фагоцитоза была ниже, чем у мужчин с ПВИ ВКР, но не отличалась от показателей группы 2. Результаты оценки функциональной активности нейтрофилов эякулята представлены в таблице 4.

**Таблица 4. Показатели активности нейтрофилов (Нф) эякулята пациентов, вошедших в исследование**

Показатель		Пациенты			
		Группа 1 (ПВИ)	Группа 2 (БУГИ)	Группа 3 (ПВИ+БУГИ)	Группа 4 (условно-здоровые)
		n=26	n=26	n=30	n=21
Лейкоциты	х10 <sup>9</sup> /л	4,51±2,36*	6,56±2,02 * **	5,84±0,92 * **	2,09±0,76
Лизосомальная активность Нф	%	65,76±30,17	69,08±25,20	50,27±33,00*	95,28±33,18
Фагоцитоз Нф	акт. %	63,92±13,24	48,00±11,308 * **	42,8±12,07 * ** ***	63,63±10,69
	инт. у.е.	4,23±1,88*	3,24±1,04 * **	2,68±0,98 * ** **	5,63±1,03
	ФЧ у.е.	5,16±2,07*	4,16±1,03 * **	3,93±1,01 * **	6,78±1,70
НСТ-тест Нф спонтанный	акт. %	19,36±6,91	24,15±10,028 * **	31,8±8,118 * ** ***	16,21±4,71
	инт. у.е.	0,23±0,09*	0,26±0,12*	0,33±0,178 * ** **	0,19±0,07
НСТ-тест Нф индуцированный	акт. %	30,72±8,98	32,33±10,33	31,13±11,35	30,68±8,13
	инт. у.е.	0,37±0,12	0,32±0,11	0,33±0,15	0,37±0,11
Функциональный резерв Нф	у.е.	1,71±0,47*	1,37±0,31 * **	1,14±0,40 * ** **	2,08±0,29

Примечания: \* - достоверность отличий от соответствующих показателей здоровых мужчин (при  $p < 0,05$ );  
\*\* - достоверность отличий от соответствующих показателей пациентов группы 1 (при  $p < 0,05$ );  
\*\*\* - достоверность отличий от соответствующих показателей пациентов группы 2 (при  $p < 0,05$ ).

Проведена оценка содержания иммуноглобулинов классов А, М и G, а также секреторного иммуноглобулина А в эякуляте пациентов. В группе 1 отмечалось повышенное содержание sIgA и IgG в сравнении с группой контроля. Среди пациентов группы 2 было отмечено повышение уровней sIgA, IgA и IgG по сравнению с условно-здоровыми мужчинами. У мужчин с бактериально-вирусной инфекцией также были повышены sIgA, IgA и IgG относительно группы контроля. У пациентов с БУГИ уровень sIgA и IgA был достоверно выше, чем у мужчин с изолированной ПВИ ВКР (группа 1). У пациентов с бактериально-вирусной инфекцией (группа 3)

уровень sIgA, IgA и IgG был достоверно выше показателей группы 1 и группы 2. Уровень иммуноглобулинов в эякуляте пациентов, вошедших в исследование, представлен в таблице 5.

**Таблица 5. Уровень иммуноглобулинов в эякуляте пациентов, вошедших в исследование**

Показатель	Ед. изм.	Пациенты			
		Группа 1 (ПВИ)	Группа 2 (БУГИ)	Группа 3 (ПВИ+БУГИ)	Группа 4 (условно-здоровые)
		n=26	n=26	n=30	n=21
sIgA	мкг/мл	3,860±0,559*	4,937±0,921* **	5,247±1,39* ** ***	1,648±0,534
IgA	г/л	0,426±0,233	0,507±0,178	0,877±0,315* ** ***	0,422±0,271
IgM	г/л	0,328±0,084	0,329±0,100	0,360±0,129	0,326±0,076
IgG	г/л	2,347±0,664*	2,245±0,702*	3,152±0,816* ** ***	1,435±0,772

Примечания: \* - достоверность отличий от соответствующих показателей здоровых мужчин (при  $p < 0,05$ );  
 \*\* - достоверность отличий от соответствующих показателей пациентов группы 1 (при  $p < 0,05$ );  
 \*\*\* - достоверность отличий от соответствующих показателей пациентов группы 2 (при  $p < 0,05$ ).

Также была проведена оценка содержания про- и противовоспалительных цитокинов в эякуляте обследованных мужчин, в частности ИФН- $\alpha$ , ИФН- $\gamma$ , ФНО, ИЛ-2 и ИЛ-4. В группе пациентов с персистирующей ПВИ ВКР зафиксировано снижение уровня ИФН- $\gamma$  и повышение ИЛ-2 в сравнении с условно-здоровыми мужчинами. Показатели ИФН- $\alpha$ , ФНО и Ил-4 в группе 1 не отличались достоверно от результатов здоровых мужчин. В группе 2 отмечено только снижение ИФН- $\alpha$  относительно группы контроля. У пациентов с бактериально-вирусной инфекцией в сравнении с условно-здоровыми мужчинами был снижен уровень ИФН- $\alpha$  и ИФН- $\gamma$ . У мужчин из группы 2 снижение ИФН- $\alpha$  оказалось более значимо, чем у пациентов группы 1. Среди пациентов группы 3 уровень ИФН- $\alpha$  также был достоверно ниже, чем в группе 1, но не отличался от показателя группы 2.

Таким образом, в эякуляте пациентов всех групп исследования выявлены однонаправленные изменения показателей локального иммунитета. Персистирующая ПВИ ВКР ВПЧ, несмотря на отсутствие клинических проявлений и признаков воспалительного процесса УГТ, сопряжена с повышением количества лейкоцитов, увеличением содержания ИЛ-2, снижением функциональной и фагоцитарной активности нейтрофилов и уровня ИФН- $\gamma$  в эякуляте. Персистирующая ВПЧ ВКР в ассоциации с *S. trachomatis* или *M. genitalium* оказывает гораздо более значимое воздействие на местный иммунитет, чем эти возбудители по отдельности.

**Исследование факторов иммунитета периферической крови мужчин с персистирующей ПВИ ВКР в ассоциации с *S. trachomatis* или *M. genitalium*.** Проведено исследование функциональной активности нейтрофилов периферической крови у мужчин в группах исследования, в которое были включены 15 пациентов группы 1, 12 пациентов группы 2, 16 пациентов группы 3 и 12 условно-здоровых мужчины. Изолированно протекающая ПВИ ВКР не

оказывает влияния на функциональную активность нейтрофилов периферической крови. В случае ассоциации ПВИ ВКР с хламидийной или микоплазменной инфекциями УГТ в системном иммунитете отмечается снижение интенсивности фагоцитоза нейтрофилов периферической крови (на 16,7%,  $p < 0,05$ ) в сравнении со здоровыми мужчинами; снижение фагоцитарного числа (на 18,5%), повышение интенсивности спонтанного НСТ нейтрофилов периферической крови (на 33%,  $p < 0,05$ ), повышение активности (на 32,14%,  $p < 0,05$ ) и интенсивности (на 32,8%,  $p < 0,05$ ) индуцированного НСТ нейтрофилов периферической крови, в сравнении с показателями мужчин в группе 2.

Исследование содержания антител различных классов и факторов комплемента в сыворотке крови выявило повышение уровня сывороточного IgG (на 31%,  $p < 0,05$ ) у мужчин в группе с бактериально-вирусной ассоциацией, в сравнении с показателями мужчин с хламидийной или микоплазменной инфекциями УГТ. У пациентов с изолированной ПВИ ВКР показатели не отличались от результатов здоровых мужчин.

Проведенное исследование субпопуляций лимфоцитов выявило, что в группе пациентов с бактериально вирусной инфекцией количество относительно группы контроля, а также группы 1 отмечалось снижение Т-NK (CD3+56+) лимфоцитов. По остальным показателям не было зафиксировано значимых отклонений между группами.

Изменения со стороны системного иммунитета при воспалительном процессе генитальной локализации установлены только у мужчин с наличием воспалительного процесса бактериальной этиологии (*C. trachomatis* или *M. genitalium*). Наличие ПВИ ВКР как сопутствующей инфекции может усугублять изменение таких показателей как содержание IgG, фагоцитарное число, интенсивность спонтанного НСТ нейтрофилов периферической крови, активность и интенсивности индуцированного НСТ нейтрофилов периферической крови. Сама по себе персистирующая ПВИ ВКР не оказывает влияния на состояние системного иммунитета.

**Лечение персистирующей ПВИ ВКР и бактериально-вирусных ассоциаций мочеполовой системы мужчин с применением Полиоксидония®.** Нами было выдвинуто предположение, что степень иммуносупрессии может влиять и на трудности в лечении ПВИ ВКР, особенно когда та находится в ассоциации с хламидийной или микоплазменной инфекцией. Для подтверждения этого тезиса пациентам с персистирующей ПВИ ВКР было проведено лечение Полиоксидонием®, направленное на элиминацию вируса или снижение вирусной нагрузки. Полиоксидоний® является лекарственным средством с широким спектром фармакологических свойств: иммуномодулирующим, детоксицирующим, антиоксидантным и противовоспалительным (Варфоломеева М.И., Пинегин Б.В. Применение препаратов с иммуномодулирующей активностью в гинекологической практике. Лечащий врач. 2007. № 9. С. 88-89).

В рамках проводимого исследования курс лечения Полиоксидонием® прошли 56 человек: 26 мужчин из группы 1 с изолированной ПВИ ВКР и 30 мужчин из группы 3, с ПВИ ВКР в ассоциации

с хламидийной или микоплазменной инфекцией, у которых Полиоксидоний® применялся в дополнение к базовой антибиотикотерапии. Еще 12 пациентов из группы 1 (ПВИ) и 12 человек из группы 3 (ПВИ + БУГИ) не получали Полиоксидоний®, и составили подгруппы сравнения. Отбор пациентов в подгруппы сравнения проводился методом случайной выборки. Контроль излеченности бактериальных ИППП проводился через 1 месяц после окончания курса антибиотикотерапии. Через 3 месяца после окончания курса лечения пациентам проводилось повторное исследование факторов локального иммунитета, ПЦР исследование с определением генотипа и вирусной нагрузки ВПЧ для подтверждения эрадикации возбудителя. Также проводилась оценка клинической картины у пациентов в группах исследования после лечения.

После проведенного лечения у пациентов в группах 2 и 3 отмечен регресс клинической симптоматики уретрита и простатита у большинства пациентов. В результате повторного исследования клеточных факторов иммунитета эякулята, у пациентов группы 1, не получавших лечения не зафиксировано положительной динамики со стороны клеточных факторов локального иммунитета. У пациентов группы 1, получавших Полиоксидоний®, отмечена нормализация большинства показателей, за исключением фагоцитарного числа, до уровня условно-здоровых мужчин. Фагоцитарное число было достоверно выше, чем у мужчин, не получавших Полиоксидоний®, но несколько ниже, чем в группе контроля.

У пациентов группы 3, получавших только базовую антибиотикотерапию, отмечена нормализация таких показателей как лизосомальная активность и интенсивность спонтанного фагоцитоза. Также снизилось содержание лейкоцитов в эякуляте в сравнении с результатом до лечения, и увеличился функциональный резерв нейтрофилов ( $1,06 \pm 0,40$  у.е. до лечения и  $1,33 \pm 0,38$  после лечения), однако эти показатели оставались выше, чем у мужчин в группе контроля. Остальные показатели были достоверно ниже, чем в группе контроля. У пациентов группы 3, получавших Полиоксидоний® одновременно с базовой антибиотикотерапией отмечена нормализация большинства показателей клеточных факторов иммунитета эякулята, за исключением функционального резерва нейтрофилов, который стал выше ( $1,63 \pm 0,2$  у.е.), чем был до лечения ( $1,06 \pm 0,40$  у.е.), но по-прежнему оставался ниже, чем в группе сравнения ( $1,97 \pm 0,29$  у.е.).

Проведена оценка содержания интерферонов в эякуляте пациентов после лечения. У пациентов группы 1 не получавших лечения не только сохранялось сниженное содержание ИФН- $\alpha$ , а также выявилось снижение по ИФН- $\gamma$ . У пациентов группы 1, получавших Полиоксидоний®, отмечено повышение уровня ИФН- $\alpha$  выше уровня здоровых мужчин и ИФН- $\gamma$  до показателей группы контроля. В группе 3, среди мужчин, получавших только базовую антибиотикотерапию, отмечена тенденция к повышению содержания ИФН- $\alpha$  (до лечения  $14,067 \pm 3,860$  пг/мл, после лечения  $14,715 \pm 3,453$  пг/мл), но данный показатель оставался ниже, чем в группе контроля. По ИФН- $\gamma$  не было положительной динамики (до лечения  $11,107 \pm 1,315$  пг/мл, после лечения  $10,670 \pm 2,155$  пг/мл). У пациентов группы 3, получавших Полиоксидоний® в дополнение к базовой

антибиотикотерапии, отмечена нормализация содержания в эякуляте ИФН- $\alpha$  выше уровня здоровых мужчин и ИФН- $\gamma$  до показателей группы контроля.

В целом, отмечается положительное воздействие Полиоксидоний<sup>®</sup> на факторы локального иммунитета, в частности – нормализация или тенденция к нормализации фагоцитарной и метаболической активности нейтрофилов и повышение уровня ИФН- $\alpha$  и ИФН- $\gamma$ .

Конечной целью проводимого лечения была эрадикация вируса. Через 3 месяца после окончания лечения проведено определение ДНК ВПЧ ВКР у пациентов в группах исследования. Среди пациентов 1 группы (ПВИ) через 3 месяца после окончания курса лечения у 65,3% (17 человек) эрадикация ВПЧ прошла успешно, и при повторном исследовании ПЦР ДНК вируса в соскобах из уретры не определялась. У 9 из 26 пациентов (38,4%) ВПЧ высокого канцерогенного риска был повторно выделен методом ПЦР. У 22 из 26 пациентов было отмечено снижение вирусной нагрузки (84,6%). У 4 пациентов (15,4%) вирусная нагрузка после проведенного лечения не снизилась. Среди пациентов с ПВИ высокого канцерогенного риска, не получавших терапию Полиоксидонием<sup>®</sup> у 91,6% (11 из 12 пациентов) не произошло эрадикации вируса. У большей части пациентов группы 1 (66,7%), не получавших лечения, не отмечалось тенденции к снижению вирусной нагрузки.

У мужчин с бактериально-вирусной инфекцией (группа 3), получавших Полиоксидоний<sup>®</sup> в сочетании с антибиотикотерапией (Джозамицин), у 17 из 30 пациентов 56,6% методом ПЦР через 3 месяца после окончания курса лечения ВПЧ ВКР не определялся. Сохранение ВПЧ ВКР отмечено у 13 пациентов этой группы (43,3%). При этом снижение вирусной нагрузки отмечено у большинства пациентов этой группы, получавших лечение – 26 из 30 человек (86,66%). Только у 4 мужчин из группы 3 (13,33%) не было отмечено снижения вирусной нагрузки в ходе лечения.

У пациентов с бактериально-вирусной инфекцией, не проходивших терапию Полиоксидонием<sup>®</sup>, самопроизвольной эрадикации ВПЧ высокого канцерогенного риска не произошло ни у одного из пациентов. В 66,7% случаев (8 из 12 пациентов) не отмечалось тенденции к снижению вирусной нагрузки. Таким образом, у пациентов с ПВИ ВКР в группах 1 и 3 получавших Полиоксидоний<sup>®</sup>, эрадикация ВПЧ ВКР была достоверно эффективнее, чем у пациентов, не получавших Полиоксидоний<sup>®</sup>. У большей части пациентов, получавших Полиоксидоний<sup>®</sup>, достоверно снизилась вирусная нагрузка - у 84,61% пациентов группы 1 и у 86,66% пациентов группы 3. При этом значимых отличий между группами по показателю снижения вирусной нагрузки после лечения не отмечалось.

Дополнительно нами был проведен анализ связей между показателями иммунитета до лечения, и эффективностью эрадикации ВПЧ ВКР при использовании Полиоксидоний<sup>®</sup> в группах 1 и 3. Проведенный корреляционный анализ (точечно-бисериальный коэффициент был приведен к коэффициенту Пирсона) показал, достоверную связь между эффективностью эрадикации ВПЧ и следующими факторами местного иммунитета до начала лечения:

- Интенсивность фагоцитоза нейтрофилов эякулята ( $p \leq 0,001$ ) – прямая
- Фагоцитарное число нейтрофилов эякулята ( $p \leq 0,001$ ) – прямая
- Спонтанный НСТ-тест нейтрофилов эякулята ( $p \leq 0,06$ ) – обратная

Из полученных данных можно сделать вывод, что эффективность терапии персистирующей ПВИ ВКР Полиоксидонием® во многом зависит от степени угнетения факторов естественной защиты организма до начала лечения. Наибольшая сохранность функции фагоцитоза и высокий функциональный резерв нейтрофилов являются благоприятным фоном для проведения иммуотропного лечения. В случае глубокого угнетения фагоцитарной функции нейтрофилов и их функционального резерва, однократный курс лечения Полиоксидонием® по схеме 6мг в/м №10 через день не может гарантировать успешной эрадикации ВПЧ ВКР.

На основании всех полученных данных, нами было предложено создание алгоритма для прогнозирования эффективности лечения персистирующей ПВИ ВКР Полиоксидонием® на основании данных иммунограммы. Так как были зафиксированы факторы иммунитета, достоверно оказывающие влияние на результат указанного лечения, был проведен дискриминантный анализ факторов местного иммунитета, в соответствии с результатом лечения (успешностью эрадикации ВПЧ). Проведен дискриминантный анализ, определена Величина  $\lambda$ -Уилкса, определены значения функции в центроидах. Итоговая функция приведена к наиболее простому виду:

**Группа = 0,754 Fint - 3,011, где**

*Fint – показатель интенсивности фагоцитоза нейтрофилов эякулята*

Значения функции в центроидах: -1,149 для группы пациентов с прогнозируемо неудачным лечением, и 1,293 для пациентов с прогнозируемо успешной эрадикацией ВПЧ ВКР. Условный вид прогностической модели представлен на рисунке 2.



Рисунок 2 – Прогностическая модель

Практическая точность классификации на основании 15 наблюдений тестовой выборки составила 85,1% (13 из 15 наблюдений классифицированы корректно).

Таким образом, проведенное иммуотропное лечение персистирующей ПВИ ВКР Полиоксидонием® можно считать успешным. Установлено, что Полиоксидоний® способствует нормализации показателей функциональной и метаболической активности нейтрофилов эякулята и уровня интерферонов в эякуляте, что обеспечивает адекватность локальных иммунных реакций. В группе 1 эрадикация ВПЧ ВКР после применения Полиоксидония® отмечена у 65,3% пациентов, снижение вирусной нагрузки выявлено у 84,6% пациентов. В группе 3 эрадикация ВПЧ ВКР отмечена у 56,6% пациентов, снижение вирусной нагрузки выявлено у 86,% пациентов.

В результате обобщения всех полученных данных, был разработан алгоритм ведения пациентов-мужчин с ВПЧ ВКР, начиная от первого явления ДНК вируса. Предложенный алгоритм ведения пациентов позволяет унифицировать подход в ведении мужчин, инфицированных высоко онкогенными генотипами ВПЧ. Алгоритм представлен на рисунке 3.

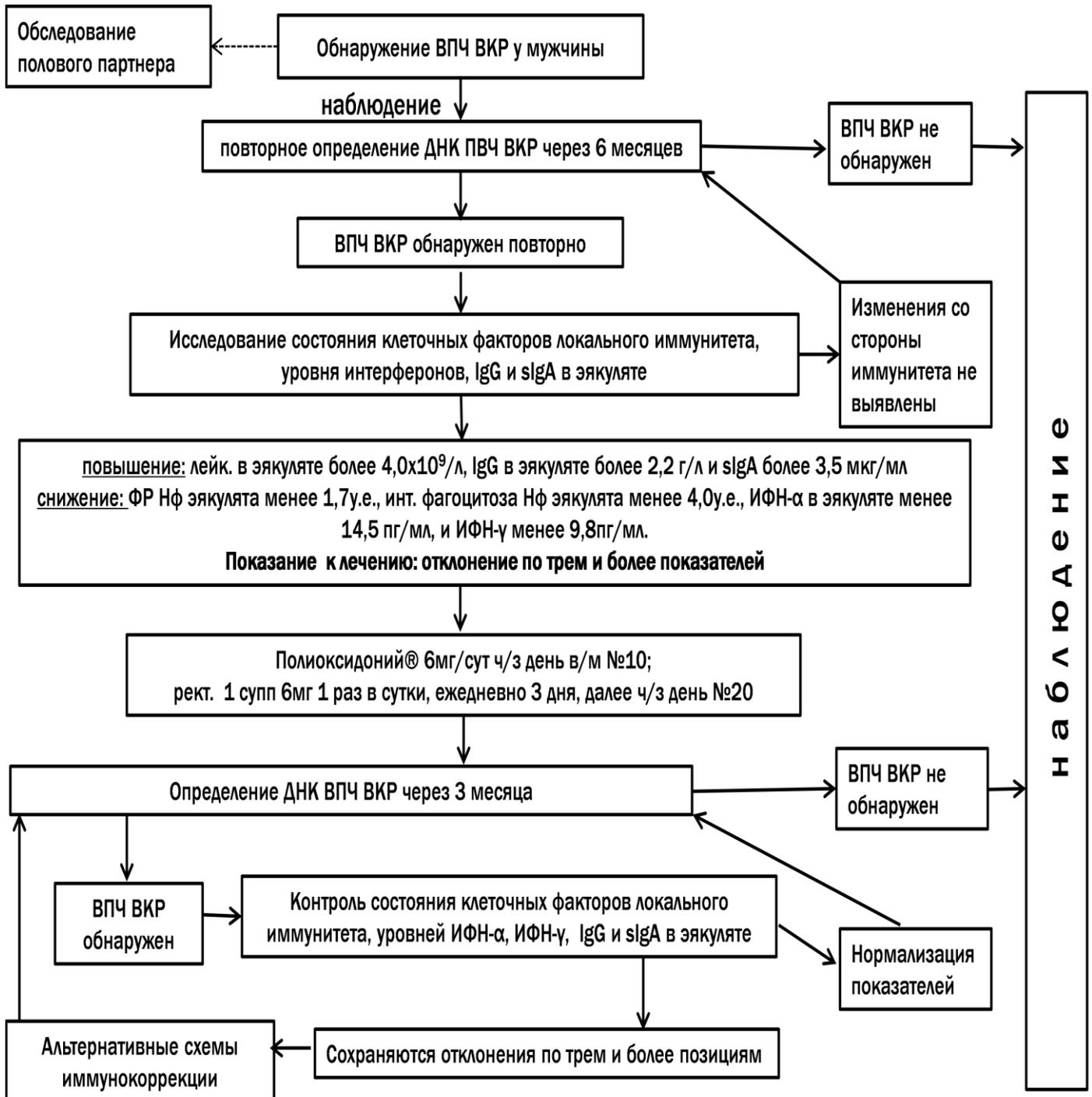


Рисунок 3 – Алгоритм ведения мужчин с ПВИ ВКР

## Выводы

1. Среди мужчин сексуально-активного возраста в Челябинской области наиболее распространен 16 тип ВПЧ, как в варианте моноинфекции (43,75% ), так и в сочетании с другими генотипами ВПЧ ВКР (25,92% ). Генотипы 31 и 51 обнаружены у 12,5% и 10,18% мужчин с ВПЧ соответственно. ПВИ ВКР у мужчин ассоциирована в 26,85% с хламидийной инфекцией и в 22,22% - с микоплазменной.

2. Персистирующая ПВИ ВКР у мужчин не сопровождается развитием воспалительного процесса уrogenитального тракта, протекает асимптомно. При персистирующей ПВИ ВКР, ассоциированной с хламидийной или микоплазменной инфекциями мочеполового тракта мужчин, симптомы уретрита выражены слабо или отсутствуют, но для этой группы больных характерно более тяжелое течение простатита, при этом число пациентов с количеством лейкоцитов в секрете более 100 увеличивается в 1,93 раза, число пациентов с патологией кристаллизации секрета – в 1,23 раза по сравнению с пациентами с бактериальными инфекциями.

3. Персистирующая ПВИ ВКР у мужчин сопровождается повышением количества лейкоцитов, увеличением содержания ИЛ-2, sIgA, IgG, снижением функционального резерва нейтрофилов и уровня ИФН- $\gamma$  в эякуляте по сравнению с показателями условно-здоровых мужчин. При бактериально-вирусных инфекциях наблюдается угнетение функционального резерва, активности и интенсивности фагоцитоза нейтрофилов, повышение содержания IgA, IgG и sIgA более значимое, чем у мужчин с бактериальными инфекциями уrogenитального тракта.

4. Персистирующая ПВИ ВКР не приводит к изменению показателей системного иммунитета. При бактериально-вирусных инфекциях отмечается снижение интенсивности фагоцитоза нейтрофилов и фагоцитарного числа, повышение интенсивности спонтанного НСТ-теста, активности и интенсивности индуцированного НСТ-теста нейтрофилов периферической крови, а также повышение уровня сывороточного IgG по сравнению с показателями мужчин с бактериальными инфекциями уrogenитального тракта.

5. Применение Полиоксидония<sup>®</sup> у пациентов с персистирующей ПВИ ВКР приводит к нормализации функциональной активности нейтрофилов и к повышению уровня интерферонов в эякуляте. Эрадикация ВПЧ ВКР наблюдалась в 66,7% случаев, а снижение вирусной нагрузки – в 55,5 %. Использование Полиоксидония<sup>®</sup> у мужчин с бактериально-вирусными инфекциями также приводит к нормализации функциональной активности нейтрофилов и к повышению уровня интерферонов в эякуляте. Эрадикация вируса происходит в 56,6% случаев, а снижение вирусной нагрузки – в 69,2%..

6. Эффективность прогноза лечения ПВИ ВКР у мужчин с применением Полиоксидония<sup>®</sup>, рассчитанная с использованием интенсивности фагоцитоза нейтрофилов эякулята, составляет 86,7%.

### Практические рекомендации

1. Рекомендуется проводить обязательное обследование полового партнера при обнаружении ВПЧ ВКР у женщины в рамках скрининг-обследования. Целесообразно включать половых партнеров женщин в скрининг-обследования на ВПЧ ВКР. При выявлении ДНК ВПЧ ВКР рекомендуется оценка вирусной нагрузки и повторное обследование не менее чем через 6 и более месяцев для исключения транзиторного течения инфекции, а также оценки динамики вирусной нагрузки.

2. При подтверждении персистирующей ПВИ ВКР (изолированной, или в составе бактериально-вирусной ассоциации) без тенденции к снижению вирусной нагрузки рекомендовано проведение исследования местного иммунитета: функциональной активности нейтрофилов, уровня иммуноглобулинов и интерферонов эякулята.

3. В качестве показаний для назначения иммуотропного лечения мужчин с персистенцией ВПЧ ВКР следует рассматривать выявление иммунологических нарушений: повышение уровня лейкоцитов в эякуляте более  $4,0 \times 10^9/\text{л}$ , снижении функционального резерва нейтрофилов эякулята менее 1,7 у.е., снижении интенсивности фагоцитоза нейтрофилов эякулята менее 4,0 у.е., повышение содержания IgG в эякуляте более 2,2 г/л и sIgA более 3,5 мкг/мл, снижение содержания ИФН- $\alpha$  в эякуляте менее 14,5 пг/мл, и ИФН- $\gamma$  менее 9,8 пг/мл. Изменения по трем и более позициям предполагают назначение Полиоксидония® 6мг/сут через день в форме внутримышечных инъекций или в форме ректальных суппозиторий по 1 суппозиторию 6мг 1 раз в сутки, ежедневно в течение 3 дней, затем через день курсом 20 суппозиторий. Представляется целесообразным включать Полиоксидоний® в комплекс лечения бактериально-вирусных ассоциаций с ВПЧ ВКР, в дополнение к базовой антибиотикотерапии по указанным схемам.

### Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. **Ковалев, Д.А.** Влияние носительства папилломавирусной инфекции на тяжесть течения других инфекций, передаваемых половым путем у мужчин / **Д.А. Ковалев**, Ю.Н. Ковалев, А.В. Стальмаков // Актуальные вопр. дерматовенерологии и косметологии : науч.-практ. конф. : сб. тез. – Челябинск, 2012. – С. 69-70.

2. Исследование клеточных факторов местного иммунитета у мужчин с папилломавирусной инфекцией в ассоциации с другими инфекциями, передаваемыми половым путем / **Д.А. Ковалев**, О.Р. Зиганшин, Л.Ф. Телешева, М.В. Шамгунова // Южно-Уральский мед. журн. – 2014. – Вып. № 1. – С. 28-29.

3. **Ковалев, Д.А.** Влияние вируса папилломы человека (ВПЧ) на течение хламидийной и микоплазменной инфекции у мужчин / **Д.А. Ковалев**, С.Ю. Шевченко // Пробл. мед. микологии : XVIII Кашкинские чтения : тез. докл. – 2015. – Т. 17, № 2. – С. 84-85.

4. **Ковалев, Д.А.** Влияние папилломавирусной инфекции на клеточные факторы системного и локального иммунного ответа у мужчин, инфицированных хламидиями или генитальными микоплазмами / **Д.А. Ковалев** // **Рос. иммунологический журн.** (тем. вып. «Пермский научный форум»). – 2015. – Т. 9 (18), № 2 (1). – С. 249-251.
5. **Ковалев, Д.А.** Влияние папилломавирусной инфекции на системный иммунитет мужчин, инфицированных хламидиями или генитальными микоплазмами / **Д.А. Ковалев** // Южно-Уральский мед. журн. –2015. – Вып. № 2. – С. 27-31.
6. **Ковалев, Д.А.** Исследование клеточных факторов местного иммунитета у мужчин с папилломавирусной инфекцией в ассоциации с другими инфекциями, передаваемыми половым путем / **Д.А. Ковалев, Д.С. Прокопьев** // **Рос. иммунологический журн.** (тем. вып. «Иммунология репродукции»). – 2015. – Т. 9 (18), № 1 (1). – С. 103-105.
7. Состояние иммунного ответа у мужчин с папилломавирусной инфекцией, ассоциированной с другими ИППП / **Е.А. Антимирова, Д.С. Прокопьев, Д.А. Ковалев, О.И. Летяева, О.А. Дольникова** // **Рос. иммунологический журн.** (тем. вып. «Калининградский научный форум»). – 2016. – Т. 10 (19), № 2 (1). – С. 28-30.
8. Эффективность иммунокорректирующей терапии в лечении воспалительных заболеваний урогенитального тракта, ассоциированных с анаэробно-микоплазменной инфекцией / **Е.А. Антимирова Е.А., Д.С. Прокопьев, Д.А. Ковалев, О.И. Летяева, О.А. Дольникова** // **Рос. иммунологический журн.** (тем. вып. «Калининградский научный форум»). – 2016. – Т. 10 (19), № 2 (1). – С. 43-45.

#### Список сокращений и условных обозначений

- БУГИ – бактериальные урогенитальные инфекции
- ВКР – высокий канцерогенный риск
- ВПЧ – вирус папилломы человека
- ИЛ – интерлейкин
- ИППП – инфекции, передаваемые половым путем
- ИФА – иммуноферментный анализ
- ИФН – интерферон
- НСТ – нитросиний тетразолий
- ПВИ – папилломавирусная инфекция
- ПЦР – полимеразная цепная реакция
- УГТ – урогенитальный тракт
- ФНО – фактор некроза опухоли
- С – комплемент (от лат. complementum)
- Ig – иммуноглобулин (от лат. immunoglobulin)

## ЭФФЕКТИВНОСТЬ ИММУНОТЕРАПИИ ПЕРСИСТИРУЮЩЕЙ ПАПИЛЛОМАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ ВЫСОКОГО КАНЦЕРОГЕННОГО РИСКА У МУЖЧИН

Ковалев Даниил Александрович

(Россия)

Диссертационное исследование посвящено выявлению клинико-иммунологических критериев и оценке эффективности иммунотерапии персистирующей ПВИ ВКР у мужчин, как в виде моноинфекции, так и в ассоциации с облигатными бактериальными возбудителями ИППП - *C.trachomatis* и *M.genitalium*. Получены данные о распространенности ПВИ ВКР у мужчин в Челябинской области, расширены представления о патогенезе персистирующей ПВИ ВКР, описан клинический статус пациентов с ПВИ ВКР и бактериально-вирусными ассоциациями. Установлена связь персистирующей ПВИ ВКР у мужчин с угнетением факторов локального иммунитета уrogenитального тракта. Доказано, что коррекция иммунного статуса препаратом Полиоксидоний® способствует элиминации ВПЧ ВКР. Разработан алгоритм ведения мужчин, инфицированных ВПЧ, позволяющий обосновано подходить к назначению иммуностимулирующих препаратов.

## EFFICACY OF IMMUNOTHERAPY PERSISTENT HIGH-RISK HUMAN PAPILLOMAVIRUS INFECTION IN MEN

Kovalev Daniil Alexandrovich

(Russia)

The thesis is devoted to the identification of clinical and immunological criteria and evaluating the effectiveness of immunotherapy persistent high-risk HPV infection in men, both as mono-infection, and in association with the obligate pathogens of bacterial STIs: *C.trachomatis* and *M.genitalium*. Received data on the prevalence of HPV infection in men in the Chelyabinsk region, expanded views of the pathogenesis of persistent high-risk HPV infection in men, described the clinical status of patients with high-risk HPV infection and bacteria-viral associations. The connection between persistent high-risk HPV infection in men and depression of local immunity factors of the urogenital tract established. It is proved, that the correction of immune status using Polioksidoniya provides to elimination of HPV. The algorithm of reference of men, infected with HPV, allowing grounded approach to the appointment of immune preparations developed.