

## ГЕНИТАЛНИ ИНФЕКЦИИ С ЧОВЕШКИ ПАПИЛОМНИ ВИРУСИ ПРИ МЪЖЕ: РИСКОВЕ, ЛЕЧЕНИЕ, ПРОФИЛАКТИКА

З. Кълвачев<sup>1</sup> и В. Владимиров<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Лаборатория по молекулярна вирусология, Военномедицинска академия – София

<sup>2</sup>Клиника по урология, УМБАЛ „Александровска“ – София

## GENITAL PAPILLOMA VIRUS – INFECTIONS IN MEN: RISK, TREATMENT AND PROPHYLAXIS

Z. Kalvachev<sup>1</sup> and V. Vladimirov<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Laboratory in Molecular Virology, Military Medical Academy – Sofia

<sup>2</sup>Clinic of Urology, UMHAT “Alexandrovska”, MU – Sofia

<p><b>Резюме:</b></p> <p><b>Ключови думи:</b></p> <p><b>Адрес за кореспонденция:</b></p>	<p>Информацията, свързана с човешките папиломни вируси (human papilloma-viruses, HPV) през последните години беше насочвана предимно към жените, тъй като рискът от развитие на рак на маточната шийка при една персистираща инфекция е сериозен. Не е за подценяване и фактът, че този вирус може да създаде сериозни здравни проблеми и на мъжете. Статията третира въпроси относно риска, последствията и лечението на инфекцията с HPV, както и мястото на ваксинапрофилактиката, насочена този път към мъжете.</p> <p>човешки папиломни вируси, мъже, рискове, лечение, профилактика</p> <p><i>Д-р Валентин Владимиров, д.м., Клиника по урология, УМБАЛ „Александровска“, ул. „Св. Г. Софийски“ № 1, 1431 – София, e-mail: vladimirovv@abv.bg</i></p>
<p><b>Summary:</b></p> <p><b>Key words:</b></p> <p><b>Address for correspondence:</b></p>	<p>In the recent years, most of the studies of human papilloma viruses (HPVs) have been focused on women because the persistent viral infection is associated with a serious risk for developing a cervical cancer. It should not be underestimated, however, that HPV-infection may also pose serious health problems to men. The article discusses questions concerning the risk, consequences and treatment of HPV-infection, as well as the role of vaccine prophylaxis, this time, however, focused on men.</p> <p>Human papilloma virus, men, risk, treatment, prophylaxis</p> <p><i>Valentin Vladimirov, M. D., Clinic of Urology, UMHAT Alexandrovska, 1, Sv. G. Sofiiski Str., Bg – 1431 Sofia, e-mail: vladimirovv@abv.bg</i></p>

В голяма част от случаите HPV инфекцията не причинява видими изменения или клинични прояви. Повечето от мъжете, заразени с HPV, не показват никакви симптоми. Те всъщност не знаят, че могат да пренасят заразата на други и че те самите могат да развият някое от усложненията на тази инфекция.

Ако дългогодишният сексуален партньор на един мъж е носител на HPV, то този мъж, с много голяма вероятност, също е носител на вируса. Щамовете на HPV, асоциирани с появата на рак на шийката на матката, обикновено не създават здравни проблеми на мъжете по време на

секс с партньорки, носители на вируса. Ако единият от двамата партньори е носител на HPV, това не означава задължително, че той е имал сексуални контакти и с други хора, защото вирусът може да е в латентно състояние в продължение на години, без да провокира появата на каквито и да било симптоми [1].

HPV са причинители на най-разпространената вирусна инфекция, предавана по полов път. Гостоприемникът на вируса е строго специфичен – епителната клетка (кератиноцит). За да се развие инфекцията, необходимо е вирусът да проникне в базалната епителна клетка. Това изисква наруша-

ване на целостта на многослойния епител, което обикновено настъпва при микротравми. Вирусната репликация протича в три етапа: най-напред вирусният геном се размножава до 50-100 копия/клетка в базалните кератиноцити, след което следва етап на „геномно поддържане“ в активно делящите се базални клетки на долните слоеве на епидермиса. Третият етап, наречен „геномна амплификация“, се извършва в по-диференцираните (по-горните) епителни клетки. В тях не се синтезира клетъчна ДНК, но има усилена продукция на вирусна ДНК. Формирането на зрели инфекциозни вирусни частици се извършва в средните и горните слоеве на епитела. HPV не предизвикват разрушаване (лизис) на клетката и не напускат клетката, преди тя да достигне епителната повърхност. Новото поколение вирусни частици се освобождава при излющването на мъртвите кератиноцити [2].

Важно е да се знае, че папиломните вируси са много устойчиви както във външната среда, така и на различни химични и физични въздействия. Вирусните капсиди издържат на обработка с етер, киселина и загряване за 1 час на 50° С. За тоталната им инактивация е необходима обработка на 100° С за 1 час. Нещо повече, топлината, генерирана по време на манипулации (лазерна хирургия, електрокоагулация), произвежда аерозолен облак, съдържащ вирусна ДНК, чрез която е възможно заразяване на персонала, извършващ тези дейности. Следователно стандартното автоклавиране трябва задължително да се използва за стерилизация на хирургичните инструменти, а аерозолите, получавани по време на манипулациите, да се евакуират по съответен начин.

HPV са с доказан онкогенен потенциал. Едни вирусни типове носят нисък риск от прогресиране към рак (HPV-6, 11, 42, 43, 44), докато други са свързани със среден (HPV-31, 33, 35, 51, 58) или висок риск (HPV-16, 18, 45, 56) за прогресиране към рак. Два от специфичните вирусни белтъци притежават силно изразена трансформираща активност за гостоприемната клетка – онкопротеините E6 и E7. Те изпълняват функциите си чрез взаимодействие с различни клетъчни белтъци, като ги увреждат или разрушават. Основната активност на E6 и E7 се проявява при взаимодействието им с клетъчните туморсупресорни белтъци p53, pRb и др. По този начин те блокират възможностите на клетката за самоконтрол [3].

Основното място за клинична изява на инфекциите, причинени от HPV, е кожата, полулигавиците и лигавиците. Полово-предаваните вирусни типове засягат предимно гениталиите и перианалната област. Повече от инфекциите, причинени от HPV, са транзиторни. Острите кон-

диломи са често срещана проява на инфекцията, наблюдавани най-често по лигавиците на половите органи и ануса. Инкубационният период е средно от 3 до 6 месеца. Заболяването започва с появяването на малки розовочервени възелчета, които нарастват по брой и големина и образуват вегетации със зърнеста повърхност, напомнящи малина, петльов гребен или цветно зеле. При мъжете кондилите се локализируют по glans penis и вътрешната страна на препуциума, уретралното отворение и по-рядко в уретрата, предизвиквайки симптоми на хроничен уретрит. Развитието им в областта на ануса се дължи най-често на хомосексуални контакти.

Много често симптомите на папиломавирусната инфекция при мъжете изчезват без лечение и без да предизвикват каквито и да било проблеми. Спонтанното очистване при мъжете е по-лесно и по-бързо, отколкото при жените. Като цяло, жените се освобождават от вируса в период до две години, докато при мъжете това става за няколко месеца. Необходимо е да се знае, че преболедуването от инфекция с HPV не осигурява имунитет срещу вируса и не предпазва от повторно заразяване [3].

Освен кондилите, които се причиняват основно от типове HPV-6 и HPV-11 (90%) и се срещат с приблизително еднаква честота при мъже и жени, другите генитални неоплазии при мъжете са сравнително редки. Интраепителната неоплазия на пениса (PIN) се среща 10-20 пъти по-рядко от цервикалната (CIN), а индуцираният от HPV рак на пениса засяга не повече от 1-2 на 100 000 мъже. Това предполага, че естественият ход на инфекцията се различава между двата пола, като за мъжете са характерни висок процент на носителство и слаба заболяемост, докато за жените важи обратното. Причините за пониската възприемчивост на мъжете към HPV инфекции не са напълно изяснени, но много е вероятно те да са свързани с анатомични (кожна повърхност, а не лигавица) и имунологични особености.

Все пак инфекцията с HPV увеличава вероятността мъжете да развият рак на гениталиите, въпреки че този тип рак се среща рядко. Рискът от анален рак е по-висок при сексуално активните хомо- и бисексуални мъже, отколкото при хетеросексуалните мъже. Мъжете с имунодефицитни състояния също са изложени на по-висок риск да придобият този вид рак.

За установяване наличието на кондилите в областта на гениталиите при мъжете е необходим преглед от специалист. Диагнозата се поставя въз основа на типичната клинична картина, а субклиничните форми се диагностицират с

помощта на обработка с 5% оцетна киселина (заразената тъкан избледнява).

Разновидност на т. нар. цитонамазка при жените, която доказва морфологични промени на клетката, може да се проведе и при мъже – анален Пап-тест. Ако резултатът от него покаже отклонения от нормата и съмнения за инфекция с HPV (наличие на койлоцити), редно е те да бъдат отхвърлени или потвърдени чрез специализирано вирусологично изследване (ДНК тест за детекция и определяне типа на вируса) [4]. Типирането на вируса има отношение както към диагнозата, така и към прогнозата на заболяването.

Напълно ефективно специфично лечение на гениталните брадавици засега липсва. Тоталното ликвидиране на вируса е трудно, защото неговата ДНК е интегрирана в ядрото и на околните, видимо здрави, но също заразени клетки. Това е причината, поради която често се наблюдава повторна поява на брадавиците (рецидиви) [3]. В зависимост от локализацията, размера и стадия на заболяването, както и от вирусния тип, лечението се провежда по различен начин. Използват се медикаменти с деструктивен ефект (3-хлороцетна киселина, Condylin, Podophyllin, Podofilox, 5-Fluorouracil), както и такива с имуностимулиращо действие: Aldara (Imiquimod),  $\alpha$ -интерферон, Isoprinosine и др. Приложението на типични антивирусни средства, като Ribavirin, Cidofovir, ISIS-02105 и др., също има позитивен ефект в някои случаи. Дребните брадавици могат да бъдат отстранени чрез замразяване, изгаряне или третиране с лазер. Отстраняването на големите брадавици, които не се поддават на изброените методи за лечение, се извършва хирургично. Прилага се и лечение с помощта на методите на сугестия, хипноза и хомеопатия, обаче съобщенията в литературата резултати при подобно лечение не дават категорични доказателства относно тяхната ефективност.

Единственият начин за предпазване от заразяване с HPV е избягването на директната среща с вируса. Ако единият от сексуалните партньори има брадавици в областта на гениталиите, сексуалният контакт би трябвало да се избягва, докато брадавиците бъдат излекувани.

Използването на презервативи значително намалява риска от заразяване с HPV. Те могат да осигурят известна защита срещу предаването на човешки папиломен вирус, но те не са 100% ефикасни, тъй като вирусът се предава предимно при контакт с кожата на заражения. По този начин вирусът може да инфектира непокритата от презерватива кожа на сексуалния партньор. Мъжете, използващи редовно презервативи, много по-рядко стават вирусноносители. Различни проучвания показват, че около 38% от мъжете, които винаги използват презервативи,

са имали HPV, докато над 54% от неизползващите кондоми са имали HPV. При първата група бил установен и по-нисък риск от носителство на раковосвързан HPV щам (под 17%, срещу 36% при втората група) [4].

За да се намали рискът от HPV, мъжете трябва да ограничат и броя на сексуалните си партньори, или да избират такива, имали в миналото малък брой сексуални партньори.

Проучванията при мъже, сменящи често сексуалния си партньор, показват, че употребата на презерватив в тези случаи има съществено значение – при тях рискът от HPV инфекция е с около 80% по-нисък спрямо риска при мъжете, неизползващи презерватив.

Перспективна възможност за предпазване от заразяване с най-разпространените типове на вируса предлага специфичната ваксинация. Ваксините представляват комплекс от вирусоподобни частици и адювантна система за усилване на имунния отговор срещу вируса. Резултатите от предварителните клинични изпитвания при мъже, както и наблюденията при жените през годините след пускането им на пазара показват, че те са безопасни и ефективни. Ползата от ваксинирането на мъжете като мярка за предпазване на техните партньорки от цервикални неоплазии тепърва предстои да бъде анализирана. Въпреки това, поради факта, че ваксините предпазват от допълнителни заболявания, каквито са аналните неоплазии, ползата от рутинното ваксиниране и на двата пола е очевидна [4].

Изучаването на особеностите на HPV инфекцията при мъжете ще спомогне за изготвянето на ефективни препоръки за превенция и свеждане на разпространението на HPV до минимум. Разбирането на HPV инфекциите при мъжете е важно за понижаване на общественото безпокойство и разходите, свързани с лечението на кондиломите, рака на пениса, ануса и др. Ниското вирусноносителство и заболяемост при мъжете ще се отрази силно благоприятно и по отношение на HPV инфекциите при другия пол.

#### Библиография

1. Драганов, П. Молекулярно-вирусологични проучвания на доброкачествени, предракови и ракови изменения, причинени от човешки папиломни вируси. Докт. дис. София, НЦЗПБ, 2006.
2. Кълвачев, З. Човешки папиломни вируси. Sofia, Diagnosis Press, 2006.
3. Bonnez, W. Papillomavirus. – In: Clinical Virology. D. D. Richman, R. J. Whitely et F. G. Hayden. (Eds.). 2nd ed. Washington DC, ASM Press, 2002, 557-597.
4. zur Hausen, H. Infections causing human cancer. Wiley-VCH, Verlag GmbH & Co. KGaA. 2006.