

**„АДЖИБАДЕМ СИТИ КЛИНИК УМБАЛ ТОКУДА“ ЕАД**  
**КЛИНИКА ПО КОЖНИ И ВЕНЕРИЧЕСКИ БОЛЕСТИ**

**д-р Димитър Тодоров Черкезов**

**Генитални брадавици**  
**в дерматовенерологичната практика – диагностични**  
**и терапевтични аспекти**

## **АВТОРЕФЕРАТ**

**на дисертационен труд за присъждане на образователна и научна**  
**степен „Доктор“**

**Област на висше образование: 7. Здравеопазване и спорт**

**Професионално направление: 7.1 Медицина**

**Научна специалност: Дерматология и венерология**

**Научен ръководител:**

**Чл.кор. проф. д-р Николай Константинов Цанков, д.м.н**

София, 2024

Дисертационният труд е написан на 130 стандартни печатни страници и е онагледен с 32 таблици и 6 фигури. Библиографската справка съдържа 119 литературни източника, от които 32 на кирилица и 87 на латиница. Номерата на включените таблици и фигури в автореферата не съвпадат с тези в дисертационния труд.

Дисертационният труд е насочен за публична защита от разширен Научен колегиум на Клиниката по кожни и венерически болести към „Аджибадем Сити Клиник УМБАЛ Токуда“ ЕАД.

Материалите по защитата са на разположение в интернет страницата на болницата.

Защитата на дисертационния труд ще се състои на 29.01.2025 от 13:00ч. в Аулата на „Аджибадем Сити Клиник УМБАЛ Токуда“, ЕАД.

Дисертантът е началник отделение по кожни и венерически болести в МБАЛ „Св.София“-ЕООД, гр.София.

Научно жури:

#### ВЪТРЕШНИ ЧЛЕНОВЕ

1. Проф. д-р Здравка Величкова Демерджиева, д.м.н.
2. Проф. д-р Развигор Бориславов Дърленски, д.м.н.

РЕЗЕРВЕН ВЪТРЕШЕН ЧЛЕН: Доц. д-р Иван Асенов Богданов, д.м.

#### ВЪНШНИ ЧЛЕНОВЕ:

1. Проф. д-р Димитър Константинов Господинов, д.м.н.
2. Проф. д-р Евгения Христатиева Христатиева, д.м.
3. Доц. д-р Румяна Калоферова Янкова, д.м.

РЕЗЕРВЕН ВЪНШЕН ЧЛЕН: Проф. д-р Соня Стоянова Марина-Кирова, д.м.

## **ИЗПОЛЗВАНИ СЪКРАЩЕНИЯ**

- БДД** - Българско дерматологично дружество
- БППП** – болести, предавани по полов път
- ДНК** - дезоксирибонуклеинова киселина
- МКБ** - Международна класификация на болестите
- МОН** – Министерство на образованието и науката
- НЗИС** – Национална здравноинформационна система
- НЗОК** - Национална здравноосигурителна каса
- НК** - нуклеинова киселина
- НПО** - неправителствена организация
- НРД** – Национален рамков договор
- НЦОЗА** – Национален център по обществено здраве и анализи
- НЦЗПБ** - Национален център по заразни и паразитни болести
- РНК** - рибонуклеинова киселина
- СИМП**- специализирана извънболнична медицинска помощ
- СПБ** - сексуално предавани болести
- ТХО** - трихлороцетна киселина
- PDX** - подофилотоксин
- AIN** - анална интраепителиална неоплазия
- CIN** - цервикална интраепителиална неоплазия
- CRF** - форма за клинично изследване
- DLQI** – дерматологичен индекс за качество на живот
- ЕМА** – Европейска агенция по лекарствата
- FDA** - Американска администрация по храните и лекарствата
- HPV** - човешки папиломен вирус
- HSV** - вирус на херпес симплекс
- IFN** - интерферон
- MSM** – мъже, правещи секс с мъже
- MSW** – мъже, правещи секс с жени
- MSWM**- мъже, правещи секс с жени и мъже
- PCR** - полимеразна верижна реакция
- ТХО** - трихлороцетна киселина
- VAS** - визуална аналогова скала

## **ВЪВЕДЕНИЕ**

Гениталните брадавици- *condylomata acuminata*, известни още от древността, се разглеждат от съвременната наука като бенигнени пролиферации на кожата и мукозата в аногениталната област, развиващи се в резултат на инфектиране с човешки папиломни ДНК-вируси (Human Papilloma Viruses - HPV). Това семейство наброява повече от 200 генотипа и независимо, че голяма част от предизвиканите от тях пролиферации са доброкачествени, някои типове HPV излагат пациентите на повишен риск от развитие на аногенитални карциноми. Във венерологията през XXI век заемат лидерско място в световен мащаб, а по честота и разпространение превъзхождат всички болести, предавани по полов път, взети заедно. По данни на американски автори, в САЩ и в целия свят почти всеки човек, водещ полов живот е в рисков контакт с човешкия папиломен вирус на по-ранен или по-късен етап.

Разпространението на гениталните брадавици и особено на високорисковите типове, има връзка с голямата честота и неблагоприятната прогноза на редица онкологични заболявания - рак на маточната шийка (97,7%), на вулвата и вагината (40%), на ануса (90%), на пениса (40%). Цервикалният карцином е третото по честота злокачествено заболяване при жените. Той е причина за 1.3% от смъртността, причинена от онкологични заболявания и 6.5% от смъртността поради гинекологични онкологични заболявания в развитите страни. В България ежедневно се диагностицират три нови случая с рак на маточната шийка, а една жена загубва живота си. Това определя голямото медико-социално значение на проблема.

Въпреки че повечето научни изследвания са извършвани сред жени, през последните години се отделя по-голямо внимание на въздействието на HPV-инфекцията и върху мъжете, сред които тя предизвиква сериозни заболявания на гениталиите, аналния канал и носоглътката.

Негативното влияние на HPV-инфекцията върху фертилитета както на мъжа, така и на жената се отразява върху успеваемостта на асистираните репродуктивни технологии.

Безспорната значимост и актуалност на HPV-инфекцията и определянето на гениталните брадавици като носители на потенциален риск, предполага детайлно изясняване естеството на тези образувания не само вирусологично, но и в по-широк диференциално-диагностичен аспект. Механизмът на предаване на брадавиците по полов път изисква по-комплексен клиничен и диагностичен подход и търсене на явно

или подмолно протичащи заболявания на класическата венерология – сифилис, гонорея, СПИН и др.

Както при всички инфекциозни заболявания и при HPV- гениталната инфекция най-точната диагноза е етиологичната. Липсата на адекватна потвърдителна диагноза сериозно нарушава процеса на регистрация и надзор над тези инфекции, които са свързани с личното здраве, репродуктивното здраве и с общественото здраве на нацията. Непълнотите в надзора, както и липсата на критерии за оценка на ефективността от приложените лечебни методи, създават сериозен дефицит на ефективни медико-управленски решения. Пренасочването на значителен обществен финансов ресурс за преодоляване на медицинските последици от гениталната HPV- инфекция и другите сексуално предавани болести, подценяването на правилната им профилактика, диагностика и лечение, не водят до желаните резултати в нашата страна през последните години.

Това определя необходимостта от нови проучвания за установяване честотата на гениталните брадавици сред населението, оценка на потенциалния риск и на ефективността от най-често прилаганите терапевтични процедури в дерматовенерологичната практика. Формирането на критерии и изработването на практико-приложен алгоритъм за диагностика и лечение е част от комплексния подход към болестите, предавани по полов път.

## **МЕТОДИКА НА ПРОУЧВАНЕТО**

Целта на настоящото проучване е да се установи значимостта и честотата на гениталните брадавици при мъжете и да се оцени ефективността и удовлетвореността на пациентите от проведеното лечение, с оглед разработване и прилагане на диагностично-терапевтичен алгоритъм за клинично поведение и комплексен подход при тези пациенти.

Във връзка с постигането на тази цел са поставени следните задачи:

1. Да се направи обзор на научните публикации и проведените научни изследвания за разпространението на гениталните брадавици и значението им като носители на онкогенен риск, репродуктивни проблеми и нарушено качество на живот при пациентите.
2. Да се установят актуални данни за регистрираната заболяемост от генитални брадавици в нашата страна, според информационната система на НЗОК.

3. Да се определи дизайнът за собствено проучване сред пациенти с генитални брадавици от амбулаторната дерматовенерологична практика.
4. Да се разработи индивидуална карта на пациента (CRF) за отразяване на данните с обособена паспортна част, данни от анамнезата и клиничния преглед, извършените изследвания, приложеното лечение и резултатите от него, установени от контролните прегледи.
5. Да се изготви анализ на данните от демографската характеристика на изследваната група.
6. Да се направи оценка на данните от обективното изследване и на резултатите от вирусологичните изследвания – вирусологично генотипизиране.
7. Да се изготви сравнителен анализ относно ефективността на най-често прилаганите методи на лечение.
8. Да се направи оценка на въздействието на гениталните брадавици върху качеството на живот на пациентите чрез събиране на данни от попълнени въпросници за дерматологичен индекс за качеството на живота (DLQI).
9. Да се проведе анкетно проучване сред пациентите от изследваната група, относно удовлетвореността и резултатността от проведеното лечение и анализ на резултатите.
10. Да се разработи и приложи диагностично-терапевтичен алгоритъм за комплексен подход и поведение при пациенти с генитални брадавици.

### **Материали и методи на проучването**

**Обект** на настоящото проучване са пациенти - мъже с генитални брадавици, посетили специализирани кабинети по кожни и венерически болести в специализираната извънболнична медицинска помощ (СИМП).

**Предмет на проучването** са клиничните, диагностичните и терапевтичните проблеми при установяване на гениталните брадавици като най-честа форма на HPV-инфекция при мъже.

Проучването е комплексно. Конкретните научни задачи, обектът, единиците и признаците на наблюдението са свързани със специфичността на разработката.

**ПЪРВИЯТ КОМПОНЕНТ** включва проучване и анализ на данните за регистрираната заболяемост в България в последните три години, според информационната система на НЗОК, които дават относителна представа за честотата на разпространение на гениталните брадавици в страната.

**ВТОРИЯТ КОМПОНЕНТ** включва обработка, анализ и оценка на данните от обективното изследване, на резултатите от вирусологичните изследвания, както и от приложения метод на лечение и степента на ефективност при пациенти, посетили дерматовенерологичните кабинети.

За събиране на първичната информация е изработена индивидуална карта, попълвана от лекаря за всеки пациент:

### **Индивидуална карта на пациента (Clinical research form – CRF)**

**I. Паспортни данни и профил на пациента** –възраст, социален статус, образование, местоживееене, сексуално съжителство, тютюнопушене.

**II. Анамнестични и обективни данни** – данни за аногениталните брадавици и за вариациите им при отделните индивиди. Търсят се сходствата и основните различия.

**1.От колко време са брадавиците:** по-малко от месец; повече от месец; повече от 6 месеца.

Давността на брадавиците показва доколко пациентът ги счита за проблем и доколко подценява наличието им, откога е забелязал появата им. Дали брадавиците се появяват за първи път или е имал такива в предишни периоди. Дали от появата на кондиломите до момента на прегледа има развитие –увеличаване на броя, големината, вида на брадавиците. Лекувани ли са или не до момента на прегледа, има ли рецидиви и след какъв период от предшестващо лечение. Ако са налични от дълго време -каква е мотивацията точно сега да се яви на преглед.

**2. Локализация:** генитална; анална/перианална; пубис; друга

Локализацията ориентира за вида на сексуалния контакт, но това не трябва да се абсолютизира, тъй като става въпрос за вирусни брадавици, които могат да се разпространят и извън мястото на контакта.

**3. Появяват се:** за първи път; за пореден път

Този показател показва дали се касае за примо-инфекция, за рецидив на ненапълно овладяна инфекция или за реинфекция. Отговорът има значение за избора на лечение, както и за продължителността на избраното лечение, включване на имунопрепарати, изготвяне на дългосрочна стратегия и др.

**4. Брой лезии:** 0-5; 5-10; над 10

Броят на лезиите характеризира тежестта на морфологичното засягане от вируса и имунобиологичното състояние на болния. Ако броят на брадавиците е над 10, може да се предполага по-слаб имунитет при пациента.

## **5. Вид на лезиите:** плоски; вегетиращи

Клиничната форма на брадавиците свидетелства за давността на появата и за имунологичното състояние-големите вегетиращи лезии говорят за тежест на инфекцията, инфилтративните форми могат да крият епителна метаплазия. Целта е да бъдат свързани плоските брадавици с конкретен вирусен генотип, както и вегетиращите с конкретен вирусен генотип. „Засичането“ на данните кои вирусни генотипове с какви най-често клинични форми се изявяват е от съществено значение за изготвянето на алгоритъм, който да свърже освен клиничната форма (плоски, вегетиращи) с вирусните генотипове, също и с конкретния вид лечение, който е използван.

## **6. Предишно проведено лечение:**

1 отговор-не; 2 отговор -да, с какъв метод

Отсъствието на предшестващо лечение показва най-често наличие на примо-инфекция. Наличието на предшестващо лечение е израз на рецидив или реинфекция. Трябва да се избере метод на лечение – продължение на вече ползван метод, промяна с нов вид лечение или комбиниране на няколко лечебни метода. Трябва да се „свърже“ ефективността на предишното проведено лечение с това дали е дало рецидив, както и с това доколко се припокрива с „новото“ лечение.

**III. Изследване и генотипизация на вируса** – чрез метода PCR – вирусологично изследване с генотипизация се верифицира дали вирусът е от високорисковата, среднорисковата, нискорисковата група или са налице комбинирани вирусни типове. Какви клинични форми най-често характеризират отделните типове (свързва се с вида, броя и локализацията на лезиите). Колко често ниско/средно/високорисковите или комбинираните генотипове на вирусите показват рецидиви, кои са най-подходящите методи на лечение за отделните вирусни типове или отделните вирусни подгрупи – високо/средно/нискорискови/комбинирани. Могат ли да се свържат вирусните генотипове с морфологичната изява на гениталните брадавици.

**IV. Метод на лечение** - застъпени са 6-те най-чести метода за терапия при наличие на генитални брадавици и съответното проследяване на избраното лечение с определения метод в продължение на три месеца под формата на контролни прегледи, както и следенето за рецидиви. Целта е да се установи кой метод повлиява най-добре съответния вирусен генотип или подгрупа вируси и дава най-малко рецидиви, както и дали има странични ефекти от терапията.

За лечение на участващите в проучването пациенти с генитални брадавици са приложени шест от основните методи на лечение: третиране на лезиите с 0,5% разтвор



на подофилотоксин; третиране на лезиите с 90% разтвор на трихлороцетна киселина; криотерапия; електрокоагулация, лазерна терапия и имиквимод 5% крем. Изборът на метод на лечение е обсъждан с всеки отделен пациент и е попълвана декларация за информирано съгласие, както за метода на лечение, така и за регулярното явяване на контролни прегледи. Проследяването на ефекта от лечението с определения метод е извършвано в рамките на три месеца чрез контролни прегледи на 7-мия ден, 14-тия ден, след 1 месец, 2 месеца, 3 месеца. По време на прегледите е проследявано състоянието на пациента за рецидиви и за странични ефекти от приложената терапия.

**ТРЕТИЯТ КОМПОНЕНТ** от проучването е свързан с въздействието на гениталните брадавици върху качеството на живот на пациентите.

**Дерматологичен индекс за качеството на живот – DLQI (Dermatology quality of life index)** – въпросник за качеството на живот на пациентите с дерматовенерологични заболявания. Въпросникът е международно индексирани и рефериран, преведен на различни езици и ползван в настоящия дисертационен труд.

**ЧЕТВЪРТНИЯТ КОМПОНЕНТ** от проучването предоставя информация за удовлетвореността на пациента от проведеното лечение и от получените резултати. За целта е изготвена анкетна карта за изследване и анализиране мнението на респондентите със седем въпроса с възможни три варианта на отговор на всеки въпрос. Степента на пациентската удовлетвореност комплексно е оценена по модифициран вариант на скалата на Likert, адаптиран за целите на проучването. Целта на статистическия анализ в анкетата е изследване удовлетвореността на пациента чрез пресмятане броя „позитивни отговори“, като другите възможни отговори са посочени като „балансиран“ или „негативни“.

### **Признаци на наблюдението**

1. Демографски данни, вкл. съжителство с партньор/ка
2. Давност на гениталните брадавици
3. Локализация
4. Кратност на поява-за първи път/ за пореден път
5. Брой на лезиите
6. Съпътстващо лечение
7. Предишно проведено лечение

8.Наличие на PCR- изследване и типизиране

9.Приложен метод на локално лечение

10.Резултати от контролните прегледи след 7 дни,14 дни, 3мес., 6мес., 12мес.

### **Обем на проучването**

В направеното проучване са включени 332 мъже с генитални брадавици, потърсили медицинска помощ от дерматолог в СИМП.

### **Време и място на проучването**

Проучването е проведено в периода 01.08.2020г- 01.02.2024г. в дерматологични практики на СИМП гр.София – в ДКЦ на УМБАЛ „Аджибадем Сити Клиник“- УМБАЛ Токуда” ЕАД, на ДКЦ към МБАЛ „Св.София” ЕООД, на ДКЦ ”Св.София“- „Люлин” ЕООД, МЦ „Ориндж” ООД, както и на дерматологична практика в МЦ „Авицена” ЕООД към МБАЛ „Д-р Атанас Дафовски”-АД, Кърджали.

### **Документи на собственото проучване**

1.Статистически регистър на НЗОК за заболявания с код А63.0 Аногенитални (венерични) брадавици за периода 2021-2023г.

2.Индивидуална карта на пациента с генитални брадавици (CRF) - Приложение №1 в дисертационния труд.

3.Индивидуален въпросник за дерматологичен индекс на качеството на живот (DLQI) – Приложение №2 в дисертационния труд .

4. Анкетна карта за удовлетвореност на пациента от проведеното лечение и постигнатите резултати – Приложение №3 в дисертационния труд.

### **5. Методи на проучването**

1. Документален метод - на систематизация и анализ на информацията от литературни и документални източници;

2.Социологически методи:

2.1. Интервю – методът е използван при прегледа на всеки пациент от респондентската група. Задавани са еднотипни въпроси, свързани с признаците на наблюдение. Отговорите са отбелязани в чек-лист, който е неразделна част от индивидуалната карта на пациента с генитални брадавици.

2.2. Анкетен метод

2.2.1. Попълване на DLQI- въпросник от всеки участник в изследването с 10 стандартни въпроса, относно дерматологичния индекс на качеството на живота през изминалата седмица.

2.2.3. Попълване на анкетна карта за удовлетвореността на пациентите от приложеното лечение със 7 въпроса с по три възможни отговора, унифицирани за всички участници в изследването.

3.Метод на сравнителния анализ – относно приложените методи на лечение и ефективността от него чрез съпоставяне на получените резултати.

4.Статистически методи, включващи вариационен анализ при описание на количествени признаци; алтернативен анализ при качествени величини, представени чрез абсолютни честоти и относителни дялове; статистически таблици и фигури за илюстриране на резултати от проведеното проучване. Статистическата обработка на първичната информация е извършена чрез математико-статистически методи, посочени подробно в дисертационния труд.

5. Метод на логическото статистическо моделиране - с цел създаване конструкция на диагностично-терапевтичен алгоритъм при пациенти с генитални брадавици като стандартна процедура в дерматовенерологичната практика.

## **РЕЗУЛТАТИ ОТ ПРОУЧВАНЕТО**

### **1. Резултати от направеното проучване и анализ на актуалните данни за регистрираната заболяемост от генитални брадавици в България.**

В последните години гениталната инфекция с HPV се възприема като най-честата новодиагностицирана полово предавана болест. Честотата на инфекцията е специфична за различните географски региони, страни и изследвани популации. По данни на HPV Information Center (2015), гениталната HPV- инфекция е по-често срещана в страните от Източна Европа в сравнение с другите европейски страни. В България все още няма мащабно национално изследване за разпространението на инфекцията по пол, възрастови групи, по градове и по области, което да очертае една по-пълна епидемиологична картина. Ст.Ковачев подчертава, че всички български проучвания до момента разглеждат само разпространението на HPV-16 и HPV-18 в женската популация (с цервикална интраепителиална неоплазия II-III степен или инвазивен цервикален карцином) от географска и демографска гледна точка.

В международните статистически бази епидемиологичните данни за разпространението на инфекцията с HPV за България се оценяват като нееднозначни и

непълни. Според HPV Information Centre, липсват представителни епидемиологични проучвания сред мъже и достатъчно научни изследвания за протичането, рисковия потенциал, лечението и профилактиката на HPV сред мъжкия пол, а изследванията за HPV-инфекцията нямат системен характер. Донякъде това се обяснява с липсата все още на национална специализирана лаборатория за HPV-изследвания, както и от липсата на национален орган, който да събира, систематизира и обобщава информацията за заразените от HPV мъже и жени.

Аногениталните брадавици са сексуално-трансмисивни заболявания при мъжете, които са клинична проява на гениталната HPV- инфекция и се срещат често в практиката. По данни на НЗОК броят на пациентите, преминали първичен преглед при общопрактикуващите лекари и лекарите специалисти в извънболничната медицинска помощ, кодирани с МКБ код А63.0 *Аногенитални (венерични) брадавици* през последните три години е както следва: 2021г. -1229 пациенти, от които 765 мъже и 464 жени; 2022г.- 1200 пациенти, от които 744 мъже и 446 жени; 2023г.- 1162 пациенти, от които 702 мъже и 460 жени. Данните от регистрираната заболяемост през последните три години говорят за разпространение и диагностициране на аногенитални брадавици в по-голяма степен при мъжете и особено в големите градове - София, Пловдив, Варна, Бургас, Стара Загора.

Посочените данни от информационната система на НЗОК отразяват „регистрираните случаи”, но се предполага с голяма степен на вероятност, че „реалните случаи” са в пъти повече. За непълнотата в регистрационния режим съществуват причини с комплексен характер, като по-важните от тях са:

1.В базата данни на НЗОК не са включени пациенти, прегледани извън обхвата на задължителното здравно осигуряване - в условията на частната медицинска практика и допълнителното здравно застраховане по фондове. Немалка част от пациентите с генитални брадавици предпочитат платени посещения при лекар специалист, които невинаги се регистрират в НЗИС.

2.Задължителната регистрация на резултати от клинични прегледи и изследвания в НЗИС датира от 01.01.2023г. като не съществуват коректни и пълни записи от предшестващи периоди. Независимо от задължителния характер на регистрацията, към 2024г. съществуват съществени пропуски от страна на лекарите и лечебните заведения, при отразяване на данните и изпращането им в НЗИС.

3. Съществуват пациенти с генитални брадавици, които вместо да бъдат кодирани по МКБ код А63.0 *Аногенитални (венерични) брадавици*, са кодирани случайно или

погрешно с МКБ код - B07 *Вирусни брадавици*, където се включват и *verrucae vulgares*, *verrucae plantares*, *verrucae planae juvenilis* и други верукозни лезии с вирусна генеза.

**Към причините за непълнотата на данните може да се посочи честата липса на ориентация сред мъжете към какъв специалист да се обърнат при наличие на брадавици в аногениталната област. Въпреки че гениталните брадавици са сексуално предавана болест, дерматовенеролозите са невинаги посещаваните специалисти. Освен към общопрактикуващия лекар, много често мъжете търсят уролог, въпреки че заболяването не е урологично.**

## **2. Резултати от направеното собствено проучване върху генитални брадавици при мъже с HPV –инфекция**

Изследвани са 332 мъже с аногенитални брадавици в амбулаторната дерматовенерологична практика, като получените данни са обобщени и анализирани според признаците на наблюдението.

### **2.1. Анализ на данните от демографската характеристика на изследваната група**

**По признак „възраст“:** представените данни са на пациенти над 15-годишна възраст, разпределени по възрастови групи (според класификацията на СЗО).

*Табл.1 Разпределение на изследваните лица по възрастови групи -в брой и в %*

Възрастова група	N	%
15-19 г.	8	2,4
20-44 г.	291	87,7
45-59 г.	27	8,1
над 60 г.	6	1,8
Общо	332	100,0

Разпространението на HPV-гениталната инфекция е преобладаващо сред младите мъже. Случаите се увеличават плавно в юношеската възраст (15-19г.). Най-много случаи се демонстрират в младата възраст (20-44г.) - това е периодът на най-висока полова активност. В средната възраст случаите постепенно и бавно намаляват, а при възрастните мъже намаляването е прогресивно.

Статистическата обработка на данните от изследваната група показва средна възраст на пациентите 32г. Най-младият пациент, участвал в изследването, е на 15 години, а най-възрастният - на 79 години.

От всички изследвани лица 203 (64%) са пушачи, а 129 (36%) са непушачи

По отношение на социалния статус в изследваната група преобладават работещите (80,1%), следвани от учащите (15,7%), което показва ангажираност на респондентите в конкретна професионална среда и наличие на предпоставки за висока степен на социални контакти и разнообразни форми на общуване.

По признак образователен ценз преобладават висшистите (53,6%), след които се нареждат лицата със средно образование (44,6%). Този признак дава информация доколко мъжете, носители на гениталната HPV-инфекция, могат да имат собствени здравни знания по темата и най-вече за отношението на пациента към неговото заболяване и мотивацията му за лечение.

По признак „населено място“ преимуществено преобладават мъжете от градовете (85,2%) пред тези от селата (14,8%). От една страна трябва да се има предвид, че изследването е проведено предимно в столицата и този факт влияе върху получения резултат. От друга страна видът на населеното място има значение в епидемиологията на инфекцията. Градското население е по-свободно и мобилно, понякога със значителен брой полови партньори, половият живот стартира рано, предразполагащи фактори като промискуитет, проституция, наркомания са изразени в много по-голяма степен. В селата картината е различна- има малко млади хора, но те живеят в предимно консервативна среда. Все още съществуват патриархални порядки, по-малко са налице предразполагащите фактори на градската среда. Семействата са от компактен и затворен тип. В някои региони и социални общности има етнически особености в отношението към свободния секс, брака и семейството с ограничителни норми за предбрачно полово съжителство и религиозни забрани.

В епидемиологията на гениталната HPV-инфекция формата и начинът на сексуалното съжителство е най-важният признак, тъй като заболяването се предава по полов път като е възможно безсимптомно носителство или развитие на клинична симптоматика.

Постоянно съжителство с партньор/ка се установява при 53,3 % от участниците в изследването. Независимо от ограничения брой сексуални партньори при тази форма на сексуално съжителство, разпространението на гениталната HPV- инфекция е налице. Мъжете от тази група са активни в търсенето на лекарска помощ и мотивирани да сътрудничат в лечението, като често привличат и своя/та постоянен партньор/ка.

Непостоянното съжителство с партньор/ка, установено в 31,6 % от случаите, е свързано от една страна с неподдържане на регулярен полов живот с един партньор/ка, а от друга с излагане на повишен риск от среща с HPV, поради смяната на половите партньори, често епизодично и понякога случайно. Тук се отнасят мъжете, които не могат да дадат точни анамнестични данни, но са мотивирани да се лекуват.

Случайното съжителство с партньор/ка (15,1%) обхваща мъже с непостоянен полов живот, разчитащи на случайни полови връзки, често с недостатъчно познати партньори. Тук се включват и практикуващи предимно случаен секс, изложени на повишен риск и от други полово предавани болести. Мъже, спадащи към тази група могат да бъдат доста безотговорни към своето здраве и да разчитат на спонтанно преминаване на венеричните брадавици.

В хода на изследването 51 пациенти с гореописания сексуален профил и рисково поведение са убедени от лекаря да извършат допълнителни изследвания за други сексуално предавани болести- HIV, сифилис, гонорея, хламидийна и микоплазмена инфекция. В резултат на проведените серологични и микробиологични изследвания се установяват неманифестни (латентни) данни за HIV – 1 случай (2% от изследваната съвкупност), сифилис - 2 случая (4%), гонорея - 1 случай с оскъден уретрален секрет (2%), безсимптомна хламидиална инфекция - 4 случая (8%), безсимптомна микоплазмена/уреаплазмена инфекция -7 случая (12%), 3 случая (4%) с херпес симплекс гениталис (HSV).

От цялата изследвана съвкупност (332 пациенти) презерватив ползват, макар и нередовно, 102 от участниците в проучването (32%). По-често са имали брадавици мъже с по-голям брой сексуални партньори - от 6 до над 10 през живота си (4%), за разлика от тези с един до двама сексуални партньори (0,3%).

## **2.2. Оценка на данните от обективното изследване на пациентите**

От всички участници в проучването, 16,9% се явяват на преглед в рамките на дни до 1 месец от появата на аногениталните брадавици; 36,6% се явяват на преглед най-малко след месец от появата на брадавиците, разчитайки на спонтанното им преминаване; 44,6% от респондентите се явяват на преглед 6 месеца след появата на първите лезии. Тук се включват случаите с единични брадавици, с брадавици, разположени на места, трудни за оглед, и случаите с плоски, дискретни или малки по размер кондилкоми. Сравнително късното явяване на преглед пациентите обясняват с липсата на оплаквания, бавната еволюция, очакване за спонтанна регресия, неудобство

и срам от явяване при специалист. Две трети от прегледаните съобщават, че от появата на брадавиците до момента на прегледа техният брой и големина са увеличени. Тук се отнасят и пациенти, провели определено лечение, но с недостатъчен резултат или с рецидив след клинична ремисия.

### **Локализация на патологичните лезии:**

*Табл.2 Разпределение на изследваните лица според локализация на патологичните лезии - в брой и %*

Локализация	N	%
Генитална	152	45,8
Анална/перианална	25	7,5
Пубис	65	19,6
Друга	7	2,1
Комбинирана	83	25,0
Общо	332	100,0

Локализацията обикновено е ориентир за вида на сексуалния контакт, но това не трябва да се абсолютизира, тъй като става въпрос за вирусни брадавици, които лесно могат да се разпространят и извън мястото на контакта. Общо 65,4% от изследваните са с генитална и пубисна локализация, анална и перианална локализация се установява при 7,5% от пациентите. Не е малък броят на респондентите със смесена (аногенитална) локализация- 25%.

Този показател дава информация дали се касае за първична инфекция, за рецидив на ненапълно овладяна инфекция или за реинфекция. Конкретните данни за всеки пациент имат значение за избора на лечение, както и за продължителността на предстоящото лечение, включване на имунопрепарати и изготвяне на дългосрочна стратегия за терапия. От изследваните лица, 68,7% съобщават, че аногениталните брадавици са се появили за първи път. При 33,3% от пациентите лезиите се появяват за пореден път, най-често след проведено лечение, което е било или недостатъчно като продължителност или неефективно. Високият процент на пациенти с поредна поява на аногенитални брадавици свидетелства за упоритостта на инфекцията и трудностите в нейното трайно терапевтично повлияване.



## Брой лезии:

Табл.3 Разпределение на изследваните лица според броя на патологичните лезии

Брой лезии	N	%
от 0 до 5	152	45,8
от 5 до 10	113	34,0
над 10	67	20,2
Общо	332	100,0

Броят на лезиите характеризира степента на вирусната инвазия и тежестта на морфологичните промени в анатомично засегнатите области. Индиректно може да се направи извод и за имунобиологичното състояние на пациента. Ако броят на брадавиците е доста над 10 с манифестен и прогресиращ ход на ерупцията, може да се предполага наличие на имунен дефицит. Преобладаващата част- 79,8% от изследваните лица са с брой на лезиите до 5 и от 5 до 10. Повече от 10 лезии се установяват при 20,2% от пациентите, но е установен само един случай с имунен дефицит (при пациент с HIV).

Клиничната форма на брадавиците дава сведения за давност и експресивност на инфекцията, а големите вегетиращи лезии се свързват с имунен дефицит. В настоящото проучване 53,3% от изследваните мъже са с вегетиращи лезии, а 46,7% са с плоски лезии. Този аспект от проучването цели да бъдат свързани плоските и съответно вегетиращите брадавици с конкретен вирусен генотип. Връзката между клиничната форма, вирусния генотип и избрания метод на лечение е от съществено значение от гледна точка на изготвянето на алгоритъм, който да свърже освен клиничната форма (плоски, вегетиращи) с вирусните генотипове, също и с конкретния вид лечение.

## Предишно проведено лечение

Табл.4 Разпределение на изследваните лица според наличие и вид на предишестващо лечение-в брой и в %

Предишно проведено лечение	N	%
не	224	67,5
да, с криотерапия	27	8,1
да, с имиквимод	7	2,1
да, с електрокоагулация	16	4,8
да, с ТХО 90%	14	4,2
да, с лазер	24	7,2
да, с подофилтоксин	20	6,0
Общо	332	100,0

Данните сочат, че 67,5 % от наблюдаваните не са прилагали предшестващо лечение. Отсъствието на предишно лечение показва най-често прямо-инфекция. Една трета от изследваните лица - 32,5% вече са се срещали с HPV и са прилагали предшестващо лечение с един от основните терапевтични методи.

### 2.2.1 Деца с генитални брадавици в амбулаторната практика

В сроковете на проведеното проучване в амбулаторната практика се явиха 16 деца от мъжки пол с генитални брадавици, съпроводени от своите родители. Тъй като случаите са малко и не дават възможност да се направят статистически значими изводи, изнесените данни за децата не са включени в настоящата статистика и имат само информативен характер, доколкото случаите при деца не са толкова чести и всеки споделен опит е от значение.

От общия брой - 16 деца, на възраст до 5 години са 12 (75%), а на възраст до 1 година - 5 деца (31,2%). 14 деца са от градовете (87,5%), а две деца- от селата (12,5%). По данни на родителите брадавиците се появили преди по-малко от месец- при 6 деца (37,5%); преди повече от месец –при 9 деца (56,3%), а при едно дете- преди повече от 6 месеца. При всички деца лезиите в аногениталната област се появяват за първи път. Лезиите са разположени генитално при 12 от децата (75%) и анално и перианално при 4 от децата (25%). Повечето деца са с до 5 броя лезии-13 (81,3%), следват тези с от 5 до 10 лезии- 2 (12,5%) и при едно от децата се установяват над 10 лезии (6,3%). Всички генитални брадавици са тип вегетиращи при цялата наблюдавана група. Предшестващо лечение не е провеждано, всички деца са с първично установена HPV-инфекция. При извършеното PCR изследване и типизация се установява, че децата от изследваната група най-често страдат от вируси, спадащи към нискорисковите типове, а най-често срещаният е HPV-6 :

*Табл.5 Разпределение на изследваните деца по резултата от PCR-изследване и типизация*

PCR - изследване и типизация	N	%
Нискорисков	11	68,8
Среднорисков	1	6,3
Комбиниран	4	25,0
Общо	16	100,0

Табл.6 Разпределение на изследваните деца според установения тип HPV

PCR-генотипизиране	N	%
HPV-6	11	68,8
HPV-53	1	6,3
HPV-53, 11	1	6,3
HPV-6, 56	1	6,3
HPV-6, 42	2	12,5
Общо	16	100,0

На децата, включени в наблюдаваната група е проведено лечение, като на 50% е приложена криотерапия с течен азот, а на останалите 50% - туширане с ТХО 90%. Установяват се следните резултати : на 7-мия ден е настъпило клинично подобрене сред 8 деца (50%). След 14 дни напълно здрави са 6 деца (37,5%), след един месец клинично здрави са още 4 деца (25%), след два месеца – оздравели са още 3 деца (18,8%). След 3 месеца са оздравели и последните 2 деца от наблюдаваната група. Двата приложени метода на лечение са показали добра надеждност и ефективност, като при по-малките деца течният азот е за предпочитане, поради по-добрата поносимост и по-малкото рискове от странични реакции- еритем, ерозии, в сравнение ТХО 90%.

### 2.3. Анализ на данните от вирусологичните изследвания

PCR-изследването е основният диагностичен метод за доказване на HPV, приложен в проучването. Чрез този метод се извършва генотипизирането и се установява дали вирусът принадлежи към високорисковите, среднорисковите или нискорисковите групи или са налице комбинирани вирусни типове.

От получените данни се установява, че най-много сред изследваната група мъже се срещат нискорисковите типове – основно: HPV-6, HPV-11, HPV-42 , HPV-43, HPV-54 - общо 127 пациенти (38,3%). Почти толкова са и мъжете, при които се установяват високорискови типове – основно: HPV-16, HPV-31, HPV-18, HPV-59, HPV-66, общо -121 пациенти (36,4%). Среднорисковите типове – основно: HPV-53, HPV-73, HPV-82, се установяват при общо 32 пациенти (9,6%), а комбинираната подгрупа от нискорискови, среднорискови и високорискови типове обхваща 52 пациенти (15,7%). Резултатите от PCR –диагностиката показват колко важно епидемиологично значение има изследването на всеки пациент и генотипизирането за оценка на онкогенния риск в половата двойка. (Приложение №4 в дисертационния труд). От възрастовите групи най-

засегнати от високорискови и комбинирани варианти при генотипизиране са тези в диапазона между 15 и 59 години, в които сексуалната активност на мъжете е по-висока:

Табл.7 Резултати от PCR-изследването и генотипизацията при различните възрастови групи.

PCR - изследване и типизация		Възрастова група				Общо	p
		15-19 г.	20-44 г.	45-59 г.	над 60 г.		
Нискорисков	N	4	110	10	3	127	0,742
	%	50,0%	37,8%	37,0%	50,0%	38,3%	
Среднорисков	N	0	26	5	1	32	
	%	0,0%	8,9%	18,5%	16,7%	9,6%	
Високорисков	N	3	107	10	1	121	
	%	37,5%	36,8%	37,0%	16,7%	36,4%	
Комбиниран	N	1	48	2	1	52	
	%	12,5%	16,5%	7,4%	16,7%	15,7%	
Общо	N	8	291	27	6	332	
	%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	

Връзката между вида, броя и локализацията на гениталните брадавици и установените генотипове сред изследваните лица се представя чрез следните таблици:

Табл.8 Вид на лезиите и резултати от генотипизирането

Вид на лезиите		PCR - изследване и типизация				Общо	p
		Нискорисков	Среднорисков	Високорисков	Комбиниран		
плоски	N	68	18	50	19	155	0,068
	%	53,5%	56,3%	41,3%	36,5%	46,7%	
вегитиращи	N	59	14	71	33	177	
	%	46,5%	43,8%	58,7%	63,5%	53,3%	
Общо	N	127	32	121	52	332	
	%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	

При плоските брадавици най-често се установяват почти по равно нискорисковите (53,5%) и среднорисковите (56,3%), следвани от високорисковите (41,3%) генотипове.

При вегитиращите брадавици водещи са комбинирани (63,5%) и високорисковите (58,7%) типове.

### Брой лезии, PCR-изследване и типизация:

Табл.9 Връзка между броя на лезиите, PCR-изследването и типизацията.

Брой лезии		PCR - изследване и типизация				Общо	p
		Нискорисков	Среднорисков	Високорисков	Комбиниран		
от 0 до 5	N	62	20	57	13	152	0,006
	%	48,8%	62,5%	47,1%	25,0%	45,8%	
от 5 до 10	N	46	8	39	20	113	
	%	36,2%	25,0%	32,2%	38,5%	34,0%	
над 10	N	19	4	25	19	67	
	%	15,0%	12,5%	20,7%	36,5%	20,2%	
Общо	N	127	32	121	52	332	
	%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	

Сред изследваните лица с до 5 броя лезии с превес са среднорисковите типове (62,5%), но се срещат почти по равно и нискорискови (48,8%) и високорискови типове (47,1%). Сред изследваните лица с 5 до 10 броя лезии се срещат почти по равно всички генотипове, а сред изследваните с над 10 лезии преобладават комбинираните (36,5%) и високорисковите типове (20,7%).

### Локализация на лезиите, PCR-изследване и типизация:

Табл.10 Връзка между локализацията на лезиите и PCR-изследването и типизацията

Локализация		PCR - изследване и типизация				Общо	p
		Нискорисков	Среднорисков	Високорисков	Комбиниран		
Генитална	N	62	17	57	16	152	0,102
	%	48,8%	53,1%	47,1%	30,8%	45,8%	
Анална/перианална	N	9	0	13	3	25	
	%	7,1%	0,0%	10,7%	5,8%	7,5%	
Пубис	N	25	10	20	10	65	
	%	19,7%	31,3%	16,5%	19,2%	19,6%	
Друга	N	3	0	2	2	7	
	%	2,4%	0,0%	1,7%	3,8%	2,1%	
Комбинирана	N	28	5	29	21	83	
	%	22,0%	15,6%	24,0%	40,4%	25,0%	
Общо	N	127	32	121	52	332	
	%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	

При гениталната локализация на брадавиците се установяват почти по равно нискорискови (48,8%), среднорискови (53,1%) и високорискови (47,1%) генотипове, както и комбинирани (30,8%). Аналната и перианалната локализация са с

преобладаване на високорисковите типове, а в пубисната област преобладаващи са среднорисковите типове .

Пациентите, при които брадавици се установяват за първи път са 274 (85%) от изследваната група. Сред тях след генотипизиране се установяват всички генотипове, но преобладават нискорисковите типове (при 115 случая). Високорискови типове се откриват при 92 случая и комбинирани –при 39 случая.

При пациенти с рецидив на лезиите (58 случая), водещи са високорисковите и комбинираните генотипове, което се вижда от следната таблица:

*Табл.11 Връзка между наличие или отсъствие на рецидиви и PCR-изследването и типизация*

Рецидив		PCR - изследване и типизация				Общо	p
		Нискорисков	Среднорисков	Високорисков	Комбиниран		
не	N	115	28	92	39	274	0,008
	%	90,6%	87,5%	76,0%	75,0%	82,5%	
да	N	12	4	29	13	58	
	%	9,4%	12,5%	24,0%	25,0%	17,5%	
Общо	N	127	32	121	52	332	
	%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	

#### **2.4. Сравнителен анализ за ефективността от приложените терапевтични методи**

На всички пациенти, участващи в проучването е приложено лечение. Застъпени са 6-те най-чести метода за локална терапия при наличие на аногенитални брадавици-криотерапия, имиквимод, електрокоагулация, ТХО 90%, лазер, подофилотоксин. Целта е да се установи кой метод повлиява най-добре вирусния генотип или съответната подгрупа вируси и дава най-малко рецидиви, както и дали има странични ефекти от терапията. Лечението на аногениталните брадавици е съобразено с техния брой, големина, морфология, местоположение и вроговяване на повърхността и дали са нови или повтарящи се.

Табл.12 Приложени методи на лечение сред изследваната група –в брой и в %

Метод на лечение	N	%
криотерапия	144	43,5
имиквимод	43	13,0
електрокоагулация	20	6,0
ТХО 90%	76	23,0
лазер	21	6,3
подофилтоксин	27	8,2
Общо	331	100,0

Водещо място сред методите за лечение, за които е получено съгласие от страна на пациентите и които са приложени сред изследваната група, са криотерапията и трихлороцетната киселина (ТХО) 90%.

Резултатите при проведените контролни клинични прегледи отчитат следните основни ефекти на лечението: клинично здрави – тези пациенти отпадат от наблюдение при последващи контролни прегледи; с подобрение- тяхното наблюдение продължава при последващи контролни прегледи и прилагане на терапия до постигане на резултат „клинично здрав”. По време на контролните прегледи са нанесени необходими корекции в терапевтичната схема.

При контролния преглед след 7-мия ден : Наблюдавани пациенти общо 221. От тях се установява подобрение при 183 пациенти (82,8%). Клинично здрави са 36 (16,3%).

При контролния преглед след 14 дни: Наблюдавани пациенти общо 269. От тях с подобрение са 134 пациенти (49,8%), клинично здрави са 118 (43,9%).

При контролния преглед след 1 месец: Наблюдавани пациенти общо 165. От тях с подобрение са 61 пациенти (37%), клинично здрави са 91 пациенти (55,2%).

При контролния преглед след 2 месеца: Наблюдавани пациенти общо 78. От тях с подобрение са 24 пациенти (30,8%), клинично здрави са 42 –ма (53,8%)

При контролните прегледи след 3 месеца: Наблюдавани пациенти общо 42. От тях с подобрение са четирима (9,5%), клинично здрави са 36 ( 85,7%)

От представените обобщени данни за ефекта от лечението, независимо от приложени метод се вижда, че подобрението най-често настъпва още към седмия ден и продължава да се установява и към 14-ия ден. Пациентът е клинично здрав най-често след 14-ия ден от започване на лечението, като пикът на клиничното оздравяване може да продължи до към 1 месец след започване на терапията.

#### 2.4.1 Ефективност на приложените методи на лечение

Ефективността на приложеното лечение е основен наблюдаван показател по време на терапията. Трябва да се има предвид, че данните за ефективността се отнасят единствено за групата пациенти, при които е приложен конкретен метод на лечение и е постигнат резултат “клинично здрав”, независимо в какъв период от време настъпва резултата.

Табл.13 Най-голям брой оздравели, според приложени метод на лечение

Статус		Метод на лечение						Общо	p
		Криотерапия	имиквимод	Електрокоагулация	ТХО 90%	лазер	Подофилтоксин		
Клинично здрав	N	138	43	20	75	20	25	321	0,334
	%	95,8%	100,0%	100,0%	98,7%	95,2%	92,6%	97,0%	

От приложените данни се установява, че при групата, лекувана с криотерапия, която е най-голяма (138 пациенти), настъпва оздравяване в 95,8%. Следващата по значимост група е лекувана с ТХО 90%, където ефективността по отношение на оздравяването се демонстрира в 98,7%. Останалите методи също показват висока ефективност (средно над 92%), което показва, че принципно всички методи са надеждни. Гениталните брадавици се поддават на лечение, въпреки продължителността във времето. С цел избягване на бъдещи рецидиви лечението трябва да бъде индивидуализирано и съобразено с обективните данни от клиничното изследване и в някои случаи с генотипизацията на вируса.

Табл.14 Връзка между вирусните генотипове, използваните методи на лечение спрямо тях и настъпването на клинично оздравяване.

PCR - изследване и типизация			Метод на лечение						Общо	p
			Криотерапия	имиквимод	Електрокоагулация	ТХО 90%	лазер	Подофилтоксин		
Нискорисков	Клинично здрав	N	61	11	6	26	7	13	124	0,555
		%	98,4%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	92,9%	98,4%	
Среднорисков	Клинично здрав	N	12	3	1	11	3	0	30	0,153
		%	92,3%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	0,0%	93,8%	
Високорисков	Клинично здрав	N	38	25	9	31	7	8	118	0,284
		%	95,0%	100,0%	100,0%	100,0%	87,5%	100,0%	97,5%	
Комбиниран	Клинично здрав	N	27	4	4	7	3	4	49	0,835
		%	93,1%	100,0%	100,0%	87,5%	100,0%	100,0%	94,2%	



При нискорисковата група HPV, клинично оздравяване се постига в най-значителна степен от: криотерапия, ТХО 90% и подофилотоксин, при среднорисковата група – от криотерапия, ТХО 90% и лазер; при високорисковата група – от криотерапия, ТХО 90% и имиквимод; при комбинираната група – криотерапия и ТХО 90%. По-подробно резултатите при отделните клинични прегледи са представени в Приложение №5 в дисертационния труд.

#### **2.4.2 Практическо приложение на имуномодулиращи и имуностимулиращи препарати в хода на лечение при някои резистентни случаи**

В хода на лечението за предотвратяване на рецидиви и допълнително стимулиране на имунната система за справяне с аногениталните брадавици при някои пациенти са използвани следните перорални препарати:

1. АНСС® -активен хемицелулозен компонент (Биоактивен екстракт от мицели на базидиомицетни (*Lentinula edodes*) гъби (с ацилирани алфа-глюкани);
2. Coriolus MRL®. Биоактивна субстанция: Кориолус верзиколор (*Coriolus versicolor*) култивирана гъбна биомаса;
3. Мусоменд®: Биоактивен екстракт от гъбни биомаси (*chaga, agaricus blasiei, shiitake, reishi, cordiceps, trametes versicolor, hericium, maitake, pleurotus ostreatus*);
4. Isoprinosine® 500mg (inosine acedoben dimepranol).

Гореописаните биоекстракти и химико-синтетични препарати са част от коадювантната терапия с т.нар. имуномодулатори/имуностимулатори. Общото им фармакодинамично действие е свързано с повишаване броя и активността на макрофагите, регулиране синтеза на цитокини, които от своя страна активират Т-клетъчния и хуморалния имунитет, както и оказват противовъзпалителен ефект чрез anti-TNF- $\alpha$ -действие.

Броят на пациентите, които са приемали гореописаните перорални препарати е общо 59 - 18% от общата изследвана група от 332 пациенти. От тях – АНСС® (16 пациенти, 27% от изследваната група); Coriolus MRL® (8 пациенти, 14%), Мусоменд® (15 пациенти, 26%), Isoprinosine® (20 пациенти, 35%).

Най-добър резултат е получен от препаратът АНСС®, като при 8 пациенти (50% от получилите препарата) се е стигнало до резултат „клинично здрав“ при конкретните

резистентни случаи. Следва Isoprinosine®, при който резултат „клинично здрав“ настъпва при 6 (30%) от резистентните случаи, на които е предоставен препарат. При резистентни случаи, на лечение с Мусоменд®, резултат „клинично здрав“ настъпва при 2 (15%) от лекуваните с този препарат. На последно място се нарежда Coriolus MRL®, при който не се наблюдават резултати „клинично“ здрав – 0 пациенти.

#### 2.4.3 Пациенти с големи аногенитални кондилонни лезии, при които е използвана хирургична техника

При 3-ма пациенти от изследваната група е проведено хирургично отстраняване, т.нар. „cold blade“ ексцизия, поради големите размери на конкретната лезия или лезии. И в трите случая (100%) е постигнат резултат „клинично здрав“ без поява на рецидив през периода на проследяване.

#### 2.4.4 Време на постигане на резултат “клинично здрав” във връзка с методите на лечение

Посочените данни в представената таблица дават информация на кой контролен преглед се констатира клинично оздравяване, след приложение на съответния терапевтичен метод при пациентите с генитални брадавици.

Табл.15 На кои контролни прегледи и с какъв метод на лечение е постигнат резултат “клинично здрав”.

Кога – “кл. здрав”		Метод на лечение						Общо	p
		Криотерапия	имиквимод	Електро-коагулация	ТХО 90%	лазер	Подофил-токсин		
Не	N	6	0	0	1	1	2	10	<0,001
	%	4,2%	0,0%	0,0%	1,3%	4,8%	7,4%	3,0%	
след 7 дни	N	23	0	6	7	0	0	36	
	%	16,0%	0,0%	30,0%	9,2%	0,0%	0,0%	10,9%	
след 14 дни	N	40	16	11	23	15	12	117	
	%	27,8%	37,2%	55,0%	30,3%	71,4%	44,4%	35,3%	
след 1 месец	N	34	20	2	25	3	7	91	
	%	23,6%	46,5%	10,0%	32,9%	14,3%	25,9%	27,5%	
след 2 месеца	N	18	6	1	11	2	3	41	
	%	12,5%	14,0%	5,0%	14,5%	9,5%	11,1%	12,4%	
след 3 месеца	N	23	1	0	9	0	3	36	
	%	16,0%	2,3%	0,0%	11,8%	0,0%	11,1%	10,9%	
Общо	N	144	43	20	76	21	27	331	
	%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	

Времето за постигане на оздравяването на аногениталните брадавици е от съществено значение за пациента и предмет на наблюдение от лекаря. Клиничното оздравяване в рамките на 7 и 14 дни се свързва най-често с криотерапията и ТХО 90%, които са и най-прилаганите методи за лечение в изследваната група. След 1 месец от началото на лечението се констатира оздравяване най-често от криотерапия, ТХО 90% и имиквимод. След 2-рия и 3-тия месец оздравяването се постига чрез криотерапия и ТХО 90%. Като рекапитулация прилагането на криотерапия и ТХО 90% в ранната фаза на лечение свидетелства за добри терапевтични резултати. Не трябва да се подценяват и пренебрегват и другите методи на лечение, които на 14-тия ден от началото на лечението също водят до оздравяване на пациентите от изследваната група – имиквимод, електрокоагулация, подофилотоксин, лазер. Всички методи водят до клинично оздравяване, но някои за по-кратко време.

#### 2.4.5. Терапевтични методи, даващи най-голям брой/% „switch“ (смяна) на терапията – независимо кога

В хода на лечението се налага смяна (“switch“ англ.ез.) на избрания терапевтичен метод, поради констатирана неефективност на предшестващия, което е допустимо в клиничната практика.

Табл.16 Налагаща се смяна (switch) на терапията при пациентите по време на контролните прегледи.

Кога – switch в терапията		Метод на лечение						Общо	p
		Криотерапия	имиквимод	Електрокоагулация	ТХО 90%	лазер	Подофил-токсин		
Не	N	125	41	19	63	20	25	293	0,872
	%	86,8%	95,3%	95,0%	82,9%	95,2%	92,6%	88,5%	
след 7 дни	N	0	0	0	1	0	0	1	
	%	0,0%	0,0%	0,0%	1,3%	0,0%	0,0%	,3%	
след 14 дни	N	8	1	0	7	0	1	17	
	%	5,6%	2,3%	0,0%	9,2%	0,0%	3,7%	5,1%	
след 1 месец	N	6	1	1	2	1	0	11	
	%	4,2%	2,3%	5,0%	2,6%	4,8%	0,0%	3,3%	
след 2 месеца	N	5	0	0	2	0	1	8	
	%	3,5%	0,0%	0,0%	2,6%	0,0%	3,7%	2,4%	
след 3 месеца	N	0	0	0	1	0	0	1	
	%	0,0%	0,0%	0,0%	1,3%	0,0%	0,0%	,3%	
Общо	N	144	43	20	76	21	27	331	
	%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	

От получените резултати се вижда, че най-често смяна в терапията се извършва на контролните прегледи на 14-тия ден и 1-вия месец, когато по принцип се очакват позитивните резултати.

#### 2.4.6. Рецидиви в хода на клиничното проследяване

Важен признак за клиничната оценка на терапията е наличието на рецидиви. При 273 наблюдавани пациенти (82,5%) не са установени рецидиви в хода на провежданото лечение. При 58 пациенти (17,5%) са установени рецидиви. Разпределението им според използваните методи на лечение е както следва:

Табл.17 Наличие / отсъствие на рецидиви според метода на лечение

Метод на лечение		Рецидив		Общо	p
		не	да		
криотерапия	N	120	24	144	0,457
	%	44,0%	41,4%	43,5%	
имиквимод	N	37	6	43	
	%	13,6%	10,3%	13,0%	
електрокоагулация	N	14	6	20	
	%	5,1%	10,3%	6,0%	
ТХО 90%	N	64	12	76	
	%	23,4%	20,7%	23,0%	
лазер	N	15	6	21	
	%	5,5%	10,3%	6,3%	
подофилтоксин	N	23	4	27	
	%	8,4%	6,9%	8,2%	
Общо	N	273	58	331	
	%	100,0%	100,0%	100,0%	

Установява се, че рецидиви в лечението на гениталните брадавици се наблюдават най-често при криотерапия и ТХО 90% в изследваната група.

#### 2.4.7. Странични ефекти от лечението

Страничните ефекти от прилагания метод на лечение е наблюдаван признак през цялото време на клиничното проследяване.

Табл.18 Странични ефекти от терапията според метода на лечение

Метод на лечение		Странични ефекти от терапията		Общо	p
		Не	Да		
криотерапия	N	142	2	144	<b>&lt;0,001</b>
	%	46,9%	7,1%	43,5%	
имиквимод	N	39	4	43	
	%	12,9%	14,3%	13,0%	
електрокоагулация	N	17	3	20	
	%	5,6%	10,7%	6,0%	
ТХО 90%	N	65	11	76	
	%	21,5%	39,3%	23,0%	
лазер	N	13	8	21	
	%	4,3%	28,6%	6,3%	
подофилтоксин	N	27	0	27	
	%	8,9%	0,0%	8,2%	
Общо	N	303	28	331	
	%	100,0%	100,0%	100,0%	

При 304 пациенти (91,6%) лечението се понася много добре и не се установяват странични ефекти. При 28 пациенти се установяват локални промени като еритем, ерозии, хиперпигментации и везикулобулозна реакция в зоната на третираната лезия, но повечето от тези прояви преминават бързо и без сериозни постлезионални изменения. Най-често странични ефекти са установени след приложение на ТХО 90% и лазер.

### **2.5. Диагностично-терапевтичен алгоритъм при пациенти – мъже с генитални брадавици**

Създаването на диагностично-терапевтичен алгоритъм при пациенти с аногенитални брадавици е важно за клиничната практика и има за цел правилното диагностично идентифициране на лезиите и изграждане на последователност от действия в стратегията за максимално кратко и ефективно отстраняване на брадавиците. Нашето становище съвпада с това на някои чуждестранни автори, които потвърждават, че използването на опростен алгоритъм за диагностика и лечение на аногениталните брадавици подобрява клиничните резултати при пациентите. В случай на очевидни и типични лезии пациентът сам се ориентира, че става въпрос за полови брадавици и диагнозата трябва да бъде подкрепена от клиничен преглед.

Въз основа на данните от собственото ни проучване и натрупания клиничен опит от наблюдението на 332 пациенти с аногенитални брадавици, предлагаме следването на представения по-долу **диагностично-лечебен алгоритъм**, удобен за приложение в амбулаторната практика:

**Данни за профила на пациента и опорни точки за поставяне на диагнозата.**

**Анамнеза:** възраст, пол, социален статус, местоживеене, ниво на здравна информираност; сексуално съжителство с партньор/ка; данни за половия живот-редовен, нередовен, честа смяна на партньора, употреба или не на предпазни средства; вредни навици - употреба на алкохол, интензивно тютюнопушене, употреба на стимуланти и наркотични вещества; други заболявания - заболявания от общ характер, прекарани в миналото БППП и резултати от тяхното лечение; наличие на репродуктивни проблеми.

**Клиничен преглед:** общ оглед на кожата и видимите лигавици, оглед на външните полови органи и перигениталното пространство, определяне броя, големината, формата и вида на кондиломите- плоски, верукозни; белези на инфилтрация в периферията; с телесен, розов или кафеникав цвят; меки, влажни или кератинизиращи по повърхността; данни за повърхностна мацерация и фетор; степен на разпространение в околните пространства. Следва задължителен оглед на аногениталното пространство и орофарингеалната лигавица със същите критерии на клиничното обследване.

**Диференциална диагноза:** наличие на различни от кондиломите атипични лезии изискват диференциално диагностично уточняване, насочено към отхвърляне или потвърждаване на други заболявания в аногениталното пространство. На първо място трябва да се изключат редица нормални кожни вариации- перлени папули на пениса, парафренуларни жлези, петна на Fordyce, мастни кисти. Трябва да се отхвърлят също: syphilis, lichen planus, psoriasis, доброкачествени образувания, особено себорейна кератоза/верука, злокачествени неопластични лезии, morbus Bowen, erythroplasia Queyrat, morbus Buschke-Lowenstein.

**Лабораторна диагностика**

**PCR- изследване и генотипизиране:** това е основен метод за етиологично уточняване на диагнозата и потвърждаване наличието на HPV. Чрез този метод се извършва генотипизирането и се установява дали вирусът принадлежи към високорисковите, среднорисковите или нискорисковите групи или са налице комбинирани вирусни типове. Генотипизирането не може да се прилага масово, тъй като изследването е скъпо и невинаги лесно осъществимо, но е задължително при атипични лезии, упорити и

трудно поддаващи се на лечение аногенитални брадавици, наличие на многократни рецидиви, съмнение за онкологичен риск при половата двойка. Може да се направи PCR-изследване и при настояване от страна на пациента или на половия партньор/ка. Материалът за PCR-изследване се взема чрез директна натривка на кондиломите със сух стерилен тампон, първа сутрешна урина или еякулат след тридневно въздържание.

**Показания за биопсия:** Диагнозата аногенитални брадавици може да се потвърди чрез биопсия и хистологично изследване, но то е оправдано само ако лезиите са атипични (неестествено пигментирани, с втвърдена повърхност, сраснали с подлежащата тъкан, ерозирали или кървящи). При имунокомпрометирани пациенти биопсията може да бъде показана в следните случаи: несигурност в диагнозата; неповлияване на лезиите от стандартната терапия; влошаване на заболяването по време на лечението.

**Изследвания за болести, предавани по полов път:** назначават се при пациенти с рисков сексуално поведение; при такива, прекарвали в миналото и лекувани за БППП; за диференциалнодиагностично уточняване на генитални брадавици и вторични сифилиди в аногениталното пространство; при съмнение или наличие на друга симптоматика, която налага допълнително интерпретиране. Материалът за изследване се взема при спазване на изискванията на съответните методики за изследване на полово предаваните болести.

**Спермограма:** необходимост от изследване на количествения и качествения състав на спермата възниква при наличие на репродуктивни проблеми или при неуспех на асистираната репродукция при лица, носители на безсимптомна или клинично проявена HPV- инфекция. Извършва се след информирано съгласие на партньорите.

### **Лечение на аногениталните брадавици**

Според С.О'Mahony и съавт. всеки лекар може да има собствен подход и алгоритъм за лечение на аногениталните брадавици. Натрупаният собствен опит в лечението ни дава основание да предложим то да бъде съобразено със следните принципи:

- да е индивидуализирано, съобразено с общия и дерматологичния статус на пациента;
- да е максимално приемливо и съгласувано с него;
- да е щадящо, без съществени странични ефекти и безболезнено;
- да е възможно най-кратко във времето;
- да е ефективно, дефинитивно и да свежда до минимум бъдещи рецидиви;
- да включва при необходимост комбинирани лечебни методи (комплексно);
- да е сравнително достъпно и евтино.

Според данните от обективното изследване и вирусологичното типизиране предлагаме да се избере един от вариантите, с който да се започне лечението на аногениталните брадавици:

1. Криотерапия – предизвиква разрушаване на брадавиците чрез замразяване (frosting);
2. Трихлороцетна киселина 90% разтвор- предизвиква химическо изгаряне на лезиите;
3. Имиквимод 5% крем - стимулира имунната система за изчистване на брадавиците;
4. Електрокоагулация - предизвиква термично изгаряне на лезиите;
5. Лазертерапия- предизвиква вапоризация на тъканите;
6. Подофилотоксин 0,5% разтвор - води до некроза на тъканите, антимиотично действие.

Първите два варианта са лесно приложими и са най-популярни в лечението на аногениталните брадавици, в повечето случаи представляват средство за начален избор на терапия. Третият вариант придобива все по-голяма приложимост в последните години, като е удачен както за започване на лечението, така и за продължаване на терапията при неуспех на останалите терапевтични методи. Четвъртият и петият от препоръчаните методи изискват по-специални условия и подготовка - наличие на апаратура, аспирационна система, добре обучен лекар, обезболяване на пациента, лични предпазни средства за персонала. Шестият вариант е евтин и домашно приложим, но поради изразената си токсичност, приложението му не е препоръчително при пациенти с ерозирани лезии или по лигавици.

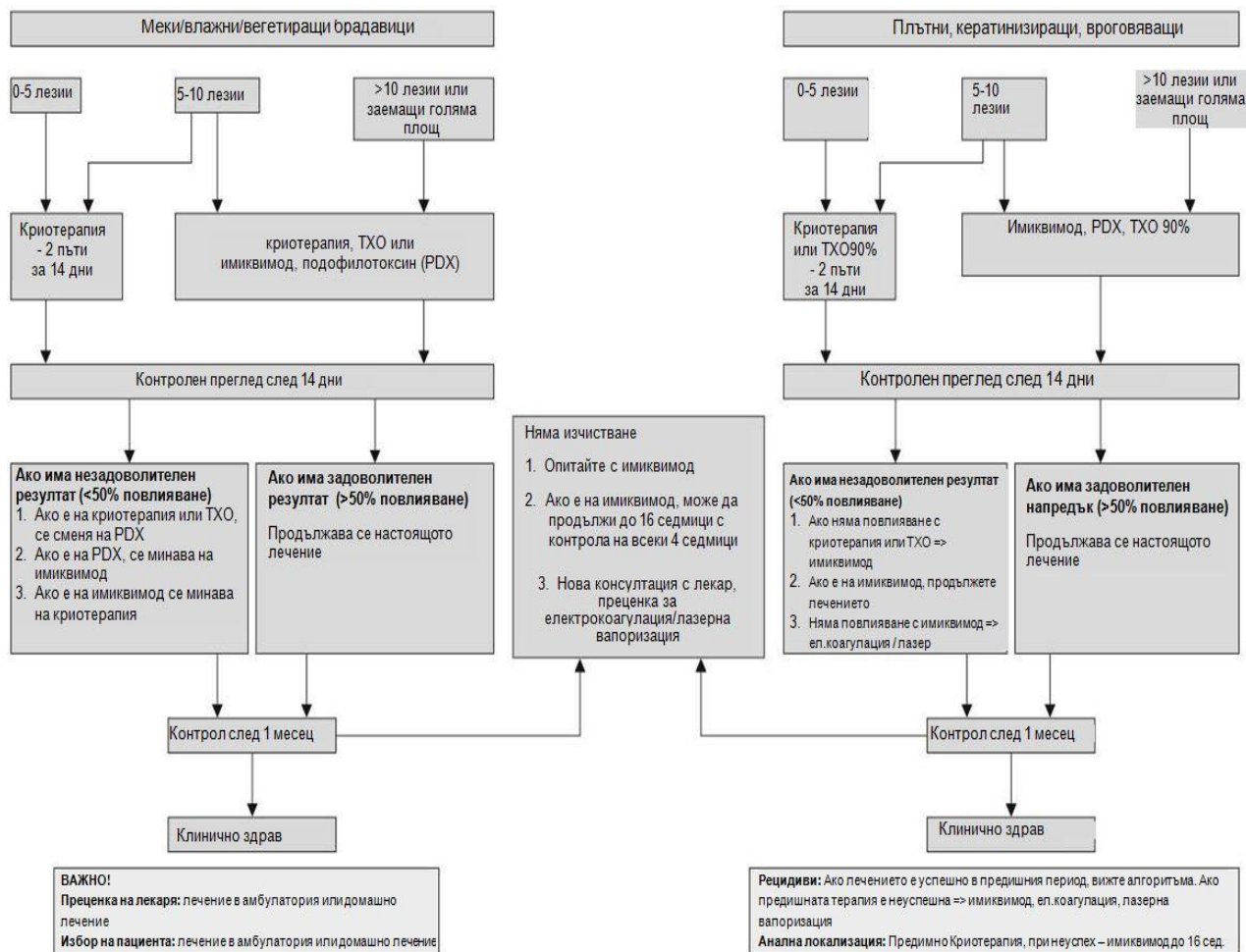
Предложените шест варианта за лечение, използвани в нашето проучване, доказват висока ефективност и надеждност при отстраняване на гениталните брадавици в рамките средно на две седмици до един месец в по-резистентните случаи, с минимален риск от странични действия и при неголямо количество рецидиви. За предпочитаните домашното лечение изборът е между имиквимод 5% крем или подофилотоксин 0,5% разтвор.

Средството на избор в лечението и последователността на лечебно-диагностичните процедури в зависимост от броя, големината и вида на аногениталните брадавици се представят за улеснение в следния графичен модел:



## АЛГОРИТЪМ ЗА ЛЕЧЕНИЕ НА АНОГЕНИТАЛНИТЕ БРАДАВИЦИ

Фиг.1 Алгоритъм за лечение на аногенитални брадавици при мъже



легенда: PDX - подофилотоксин; ТХО - трихлороцетна киселина.

Особен вариант на аногениталните брадавици са тези с големи размери, които обичайно са с вроговяваща повърхност. Този тип лезии не могат да бъдат отстранени с традиционните горепосочени терапевтични методи за локална терапия. По тази причина при тях се прилага хирургично лечение, предшествано от приложение на имиквимод с цел ограничаване и потенциално смалвяване на лезиите и създаване на имунен отговор преди хирургичната интервенция, който намалява риска от рецидив. Ако след оперативната интервенция лезиите все още са налични, трябва да се повтори лечението с имиквимод.

Лечебно-диагностичният алгоритъм при аногениталните лезии следва да се разглежда като част от прилагания комплексен подход, при който гениталните

брадавици се възприемат като едно от клиничните проявления на богатия спектър БППП.

Задължително е всички клинични данни, резултатите от лабораторните изследвания, предприетото лечение и проследяването на пациента да бъдат въведени в НЗИС, непосредствено след всеки преглед и в рамките на деня.

При мъже в млада възраст, страдащи от рецидивиращи и резистентни на конвенционално лечение генитални кодилони може да се препоръча поставяне на профилактична ваксина, но не повече от 2 дози.

### 3. Отражение на проблема върху качеството на живот сред пациентите

При почти всички пациенти се установяват проблеми от различен характер, отразяващи се върху качеството на живот. Данните са събрани от попълнените въпросници за дерматологичен индекс за качеството на живот (DLQI).

Получените резултати от приложения въпросник по DLQI- score показват малък и среден ефект върху качеството на живот, тъй като наличието на генитални брадавици не пречи на изпълнението на обичайните ежедневни дейности. В повечето от случаите липсват субективни оплаквания, които да ангажират специалното внимание на пациента. Въпреки това в над 86% се установява по-голямо или по-малко отражение на наличната генитална инфекция върху психоемоционалното състояние.

Табл.19 Разпределение на изследваните лица спрямо ефекта върху качеството на живот

DLQI - Score	N	%
Няма ефект върху качеството на живот на пациента	37	11,1
Малък ефект	170	51,2
Среден ефект	89	26,8
Голям ефект	31	9,3
Много голям ефект	5	1,5
Общо	332	100,0

Установяват се тревожност и стресови изживявания сред мъжете, носители на HPV- инфекция, свързани със собственото здраве, притеснения от възможната онкогенност на гениталните брадавици и евентуалното заразяване на партньора. Голяма част от пациентите (52%) изпитват някаква степен на дискомфорт, чувство за

вина, неудобство и срам пред партньора или по време на прегледа при лекар. За смущения в съня съобщават 9% от наблюдаваните, системно безпокойство чувстват 17 % от пациентите, а за нарушения в половия живот (намалено либидо, неуспешен полов акт) съобщават 11 % от засегнатите. Тези резултати потвърждават в голяма степен данните от предишно наше проучване.

Няма пряка корелация между ефекта върху качеството на живот и отделните генотипни групи при PCR-изследване. При съобщаване за наличието на високорискови и комбинирани типове, чувството на тревожност и безпокойство сред пациентите нараства.

Табл.20 Разпределение на пациентите според DLQI- score и PCR –изследване и типизация

DLQI - Score		PCR - изследване и типизация				Общо	p
		Нискорисков	Среднорисков	Високорисков	Комбиниран		
Няма ефект върху качеството на живот на пациента	N	16	6	9	6	37	0,106
	%	12,6%	18,8%	7,4%	11,5%	11,1%	
Малък ефект	N	66	20	66	18	170	
	%	52,0%	62,5%	54,5%	34,6%	51,2%	
Среден ефект	N	35	4	33	17	89	
	%	27,6%	12,5%	27,3%	32,7%	26,8%	
Голям ефект	N	8	2	12	9	31	
	%	6,3%	6,3%	9,9%	17,3%	9,3%	
Много голям ефект	N	2	0	1	2	5	
	%	1,6%	0,0%	0,8%	3,8%	1,5%	
Общо	N	127	32	121	52	332	
	%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	

### 3.1. Влияние на HPV-гениталната инфекция върху качеството на живот, свързано с репродуктивното здраве при мъжете

Единадесет мъже от изследваната група по време на първичния преглед споделят за налични репродуктивни проблеми. Следва да се има предвид, че според редица публикации, HPV-гениталната инфекция при мъжете може да предизвика инфертилитет чрез контаминация на вируса в семенната течност и промяна на нейния качествен състав (жизнеспособност, подвижност, намален клетъчен брой на сперматозоидите с нормална морфология) и повишен брой антиспермални антитела. Направената спермограма при четирима от мъжете с репродуктивни проблеми

установи количествени и качествени промени в семенната течност. HPV може да бъде реална причина за неуспех на *in vitro* оплождането, което обременява половата двойка с допълнителни медицински, психоемоционални и финансови тежести.

#### **4. Анализ на проведеното анкетно проучване сред пациентите, относно удовлетвореността и резултатността от проведеното лечение**

Във възприетия от добрата клинична практика пациент-центричен подход обратната връзка е важен критерий за качеството на медицинското обслужване, а удовлетвореността на пациента от приложеното лечение придобива съществено значение. Най-общо удовлетвореността се отнася до постигнатото съвпадение между очакванията на пациента, неговите потребности и оказаната медицинска помощ. Степента на удовлетвореност е продукт едновременно на емоционалната и рационалната оценка на пациента, която се получава основно от ефекта и постигнатия резултат от лечението. Удовлетвореността на пациента е измерена чрез проведено анкетно проучване, обхващащо всички участници в изследването- 332 души.

На въпрос №1: Разяснено ли Ви беше от лекуващия лекар какво представлява заболяването, за което се лекувате, са дадени следните отговори: позитивен отговор (напълно разяснено) -329 (99,1%); балансиран отговор (отчасти разяснено)- 3 (0,9%) ; негативни отговори- няма.

На въпрос №2: Обсъдихте ли какви са методите на лечение с Вашия лекуващ лекар, предимствата и недостатъците на избрания метод, отговорите са : позитивни (да, подробно)- 313 (94,3%) ; балансирани (да,но много общо)- 19 (5,7%); негативни – няма.

На въпрос №3 : Доволен ли сте от резултатите от проведеното лечение, анкетиранияте дават следните отговори: позитивни (да, напълно)- 239 (72%); балансирани (отчасти съм доволен)- 92 (27,7%); негативни (не съм доволен)- 1 (0,3%)

Въпрос №4 в анкетата дава представа дали лечението е създавало дискомфорт или трудности на пациента. Отговорите са: позитивни (не, никакви) - 139 (41,9%); балансирани (да, в някаква степен) -177 (53,3%); негативни (да, създаде трудности)-16 (4,8%).

Фиг.2 Представяне на отговорите на 4-ти въпрос в анкетата



Въпрос №5 в анкетното проучване е свързан с оценка на продължителността на лечението от гледната точка на пациента. Според 145 анкетирани (43,7%) лечението е нормално като срок. 122 (36,7%) преценят лечението като много продължително. Част от респондентите считат, че нямат друг избор и приемат продължителността такава, каквата е -65 (19,6%).

Въпрос №6 касае кое е важно за пациента в неговото лечение: - да е резултатно- 274 (76,5%); - да е безболезнено- 41 (12,3%); - да е кратко във времето- 37 (11,1%)

Фиг.3 Представяне на отговорите на 6-ти въпрос в анкетата



На въпрос №7 : обсъдихте ли с лекуващия лекар как да се предпазвате в бъдеще от гениталните брадавици, анкетираните отговарят със следните отговори: - позитивен

отговор (обсъдихме) – 297 (89,5%); - балансиран отговор (не, защото съм информиран) -26 (7,8%); - негативен отговор (не сме обсъждали)- 9 (2,7%).

При обобщаване на данните от направеното анкетно проучване сред участниците, се установява висока степен на удовлетвореност от проведеното лечение. Потвърждава се добрата комуникативност и сътрудничество с лекуващия лекар, зачитането на мнението и на правата на пациента, а като най-важна ценност в терапевтичен аспект е посочена резултатността (ефективността) от приложеното лечение.

## **ОБСЪЖДАНЕ НА РЕЗУЛТАТИТЕ ОТ ПРОУЧВАНЕТО**

Аногениталните брадавици са разпространени навсякъде по света - по най-нови данни в глобален мащаб от condylomata acuminata са засегнати над 30 млн.души, като се счита, че има специфични особености и регионални различия, както по отношение на заболяемостта, така и по отношение на профилактиката, поведението и лечението.

► В България HPV-инфекцията е проучена по-обстойно при жените, като основните публикации са на водещи вирусолози и онкогинеколози. Причините за това се крият в по-протрахираното и по-тежкото протичане на HPV-инфекцията при женския пол, по-бавното очистване от вируса, несравнимо по-високия онкогенен риск и честота на аногенитални карциноми при жените, отколкото при мъжете. Само през 2022г. у нас са регистрирани нови 477 случая на 100 000 жени с рак на маточната шийка. (данни на НЦОЗА). Повечето мъже, заразени с HPV, нямат клинични симптоми и не знаят, че са носители на вируса и могат да го пренасят. Индуцираният от HPV рак на пениса засяга годишно не повече от 1-2 на 100 000 мъже (НЦОЗА).

В последните години в страната няма достатъчно обстойни и представителни проучвания за разпространението, протичането, диагностиката и лечението на гениталните прояви на HPV-инфекцията сред мъжете. Ето защо сред дерматовенерологичната общност, все повече се налага мнението, че са необходими повече и разностранни научни изследвания, които да попълнят тази празнота и да създадат предпоставки за активен подход, превантивни действия и активна профилактика и сред мъжете по този глобален и социално значим проблем.

► При събирането на необходимата информация за разпространението на аногениталните брадавици в нашата страна се установи непълно отразяване на данни в информационната система и неправилно кодиране на заболяването в редица случаи.

Данните в информационния масив на НЗОК отразяват частично реалната картина и то предимно в големите градове - София, Пловдив, Варна, където регистрираната заболяемост принципно е по-висока. Голяма част от случаите остават в сферата на т. нар. „скрита заболяемост”, формирана от нерегистрираните по различни причини пациенти и това изкривява наличната статистическа информация, относно реалните клинични случаи с аногенитални брадавици и при двата пола. Спонтанната регресия или отстраняването на гениталните брадавици с дефинитивни методи и еднократни апликации при мъжете също води до подценяване на процеса на тяхната регистрация и проследяване. Не са малко мъжете, които не желаят данните им да присъстват в информационната система от страх същите да не станат достояние на други лица. Това са препятствия пред изясняването на епидемиологичната картина в нашата страна и пречка пред реализирането на профилактичните програми. Необходимостта от по-пълна и подробна регистрация на данните от клиничните прегледи и изследвания на пациентите с генитални брадавици следва да се възприема не само като информационно-статистически въпрос. Това е проблем с голямо медико-социално значение, предвид последиците от гениталната HPV- инфекция за общественото здраве и необходимостта от достатъчно обхватна и ефективна профилактика.

► Профилът на участниците в настоящото проучване потвърждава в основни линии този на респондентите в други наши и международни проучвания. По демографска характеристика изследваната група може да се определи като хетерогенна. Преобладаващата част от изследваните лица са мъже в млада и средна възраст (15-59г.). Това най-често са хора, живеещи в градска среда, с широки възможности за социални контакти, с висок и среден образователен и социален статус, с активно отношение към заболяването, но с елементи на рисков сексуално поведение. Около 2% съобщават за предишна инфекция с генитални брадавици, но тези данни могат да се приемат резервирано, поради факта, че мъжете понякога не обръщат внимание и не помнят наличието на брадавиците или не съобщават подобно обстоятелство от неудобство и срам. Особено уязвима група са подрастващите и младежите, поради неразвити в достатъчна степен за възрастта социални и жизненоважни умения за правене на избор, поемане на отговорност в общ житейски план, в т.ч. и по отношение на сексуалното поведение. Причините за тази „социална незрялост” се дължат не само на тотално отсъствие на системно здравно обучение в образователната система, но и на липсата на добри традиции в семейното възпитание на децата. Създалата се кризисна социална и

икономическа обстановка в страната в последните години, липсата на достатъчни перспективи за развитие на младите хора, способстват допълнително за предприемане на рискови поведения, без необходимите умения за управление на риска. При част от изследваните (с по-ниска степен на образование и рискова социална среда) се установяват и други БППП - HIV, сифилис, гонорея, хламидиална или микоплазмена / уреоплазмена инфекция, HSV и др. Това налага при пациентите с рисков профил диагностичният спектър от изследвания да бъде разширен, а към HPV да се прилага по-задълбочен и комплексен подход.

► Сексуалното съжителство между партньорите има определящо значение за разпространението на HPV. Важно място в епидемиологията на инфекцията заемат мъжете, водещи нерегулярен и безразборен полов живот с много и различни партньори. С увеличаване броя на половите партньори, пропорционално се увеличава и рискът от среща с HPV и придружаващи БППП. Важна е и честотата на половите контакти със заразен партньор, особено в последните месеци преди прегледа, тъй като вирусът има висок контагиозен индекс - трима от четирима незасегнати партньори на пациенти с аногенитални брадавици развиват такива в следващите месеци (най-често до осмия месец от инфектирането). Тези наши наблюдения съвпадат с данните, изложени от други автори в научната литература, което доказва, че HPV- инфекцията е проблем на половата двойка и изисква от лекуващия лекар към изследване и терапия да бъдат привлечени по възможност и двамата партньори.

► Първичните клинични прегледи на участниците в проучването представят следната картина: обичайна практика е българският пациент (92%) да се явява късно на първичен медицински преглед – от 1 до 6 месеца след появата на първите генитални брадавици. Това се дължи на необоснованото очакване за спонтанен регрес на брадавиците, подценяване на тяхната същност, бавната им еволюция и най-често липсата на субективни оплаквания. Не на последно място е и недостатъчната здравна култура и ниското ниво на познанията за БППП сред всички възрастови групи. Често пациентите погрешно считат, че гениталните брадавици са безобидни новопоявили се „бенки”. Резултатът е тревожен – нарастване на контагиозния риск, увеличаване на рецидивите и безконтролно разпространяване на инфекцията. Броят и големината на патологичните лезии може да е ориентир за тежестта на инфекцията и за имунобиологичното състояние на организма. При пациенти с имуноен дефицит –



единични случаи в настоящото изследване, гениталните брадавици са дисеминирани, с по-големи размери и добре изразена верукозна повърхност. Локализацията на брадавиците има само ориентируващ характер за сексуалните практики. Преобладаващи са случаите с генитална локализация - 68%, но не са малко и случаите със смесена (аногенитална) локализация - 25%. Само 7% от изследваните са единствено с анална и перианална локализация, което предполага MSM, но тези данни не могат да бъдат потвърдени напълно. Необходими са допълнителни и по-подробни изследвания сред мъжете с различна сексуална ориентация - хомосексуална (MSM) и бисексуална (MSWM), като последната има по-голямо епидемиологично значение. MSM е хетерогенна група, включваща както високоинтелигентни мъже, така и хора с нисък социален и образователен статус- т.нар. „аутсайдери”. Тази общност е високомобилна, често прикрита в обществото, некомуникативна, труднодостъпна за събиране на точни данни за изследователска работа и практикуваща високорисков секс. Уязвима е към всички БППП, характеризира се с множество еднократни сексуални връзки, кратковременни или продължителни партньорски отношения, паралелни връзки и особено на групови сексуални практики.

Нашите наблюдения, за разлика от тези на други автори, показват, че обрязването при мъжете не влияе върху разпространението, честотата или протичането на HPV-инфекцията и очевидно препуциумът не играе защитна роля спрямо HPV. Потвърждават се някои по-нови данни от проучвания в САЩ, че обрязването не предпазва от HPV и генитални брадавици.

Тютюнопушенето би могло да повиши риска от поява на генитални брадавици, при нашите пациенти около 2 пъти, за което се споменава в редица чуждестранни публикации, но все още няма доказана научно приемлива обосновка на тази констатация. Данните за връзката между тютюнопушене и HPV могат да се приемат със значителни резерви.

► PCR-изследването и генотипизирането при всички 332-ма участници в проучването, което е направено за първи път в този мащаб сред мъже у нас, извеждат във водеща позиция нискорисковите типове: HPV- 6 (21,7%); HPV-11 (9,3%); HPV- 42 (2,1%), HPV-43 (1,2%); HPV- 54 (1,2%), установени сред общо 127 (38,3%) лица от изследваната група. Среднорискови типове: HPV- 53 (3,6%); HPV- 73 (3,3%); HPV- 82 (1,5%) са установени при общо 32 (9,6%) лица от изследваната група. Високорисковите типове се подреждат по честота в следната последователност: HPV- 16 (9,9%); HPV- 31

(6,3%); HPV- 18 (5,4%); HPV-59 (2,7%); HPV- 66 (2,4%); HPV- 52 (2,1%); HPV- 56 (1,5%). Високорискови типове се установяват при общо 121 (36,4%) от изследваните лица, което предполага наличие на онкогенен риск при голяма част от респондентите – при малко повече от 1/3 изследваната съвкупност. Прави впечатление, че в нашето проучване второто място на високорисковите типове се заема от HPV-31, докато в проучвания на други чуждестранни автори, второто място се заема от HPV-18. Към представените случаи трябва да прибавим и носителите на комбинирана HPV-констелация, като най-чести комбинации са HPV- 6,53; HPV- 6,16; HPV- 6,31; HPV- 6,18,66; HPV- 6,16,51,73; HPV-6,16,31,59; HPV-6,16 18,31,51. Те са установени при 52 (15,7%) от участниците в изследването. От възрастовите групи най-засегнати от високорискови и комбинирани варианти при генотипизиране са тези в диапазона между 15 и 59 години, в които сексуалната активност на мъжете е по-висока. Колкото повече на брой са лезиите, толкова повече се изолират високорискови и смесени типове HPV, което показва, че множествените аногенитални брадавици с верукозна повърхност предполагат по-висок онкогенен риск. Същото се отнася и за пациентите с чести рецидиви на гениталните брадавици.

► На пациентите в проведеното проучване е приложено лечение на кондиломите с 6-те най-често използвани методи в клиничната практика - криотерапия, имиквимод, електрокоагулация, ТХО 90%, лазер, подофилотоксин. Лечението на аногениталните брадавици е съобразено с техния брой, големина, морфология, местоположение и генотипизация. Проследяването на ефекта от лечението с определен метод е извършвано в рамките на три месеца чрез контролни прегледи по следните критерии: ниво на клинично излекуване; рецидиви; нежелани странични ефекти. Подобрението най-често настъпва още към 7-ми ден и продължава да се установява и към 14-ти ден. Пациентът е клинично здрав най-често след 14-тия ден от започване на лечението, като пикът на клиничното оздравяване може да продължи до към 1 месец след започване на терапията. Приложените методи показват висока степен на ефективност, средно над 92%, като убедително средство на избор са криотерапията и ТХО 90%. Останалите методи (имиквимод, електрокоагулация, лазер, подофилотоксин) също имат много добър ефект, средно над 90%, при пациентите, при които са приложени. След генотипизиране и проведена терапия на аногениталните брадавици се установява, че пациентите от високорисковите и комбинираните типове се повлияват в най-голяма степен от следните методи на лечение: криотерапия; третиране с

трихлороцетна киселина 90% и приложение на имиквимод. При нискорисковите генотипове най-добрите резултати са постигнати с криотерапия, трихлороцетна киселина и подофилотоксин. В редица случаи, когато ползваният метод не дава очакваните резултати в очаквания период от време, се налага промяна в терапията. Най-често това се случва на съответните контролни прегледи между 14-ия ден и 1-вия месец, когато се очакват позитивните резултати. Комбинирането на методите на лечение води до добри клинични резултати, там където монотерапията не е достатъчно ефективна или са налице рецидиви. При резистентни случаи е удачно прилагането на перорални коадювантни имуномодулиращи средства, като АНСС® е водещ в подобряване на терапевтичния резултат, следван от Isoprinosine 500mg ®.

Лечението на аногениталните брадавици е неспецифично, поради което невинаги е резултатно и понякога се появяват рецидиви. При 273 наблюдавани пациенти (82,5%) не са установени рецидиви в хода на провежданото лечение. При 58 пациенти (17,5%) са установени рецидиви, които се свързват и с имунния статус на организма и рисковото поведение на индивида. За целите на клиничната практика поставянето на диагнозата и изборът на лечебен метод, както и последователността на процедурите, биха могли да се обединят в диагностично-терапевтичен алгоритъм, който да улесни работата на лекаря и да подобри клиничните резултати.

► Качеството на живот на пациентите с генитална HPV- инфекция формално не е нарушено и те могат да изпълняват своите ежедневни задължения в трудовата, семейната и социалната среда. Субективни оплаквания или липсват, или са незначителни. Получените резултати от приложения въпросник показват малък и среден ефект върху качеството на живот, според изчисления DLQI- score. Въпреки това в над 86% се установява по-голямо или по-малко отражение на наличната генитална инфекция върху психоемоционалното състояние на пациента, което установихме при предишно наше проучване. В настоящото проучване голяма част от изследваната група (52%) мъже изпитват чувство на смущение, вина и срам. Безпокойството, тревожността и депресията се отразяват негативно върху сексуалния живот на индивида. При съобщаване за наличието на високорискови и комбинирани HPV-типове, чувството на тревожност и страх сред пациентите нараства. Онкогенният потенциал на посочените HPV предизвиква сериозни притеснения сред носителите, относно собственото здраве и здравето на партньора. Рецидивите на аногениталните брадавици и продължителното лечение засилват негативните емоции. Особено изразени са тези нагласи при млади

мъже с репродуктивни проблеми, при които HPV може да бъде реална причина за неуспех на *in vitro* оплождането.

► Пациентите, участващи в проучването, показват висока степен на удовлетвореност от приложеното лечение, от комуникацията си с лекаря и най-вече от постигнатия резултат. Положителните отговори са много повече от балансираните и негативните. Удовлетвореността като измерител на потвърдените очаквания на пациента има индивидуален характер и в голяма степен зависи от личностните характеристики на пациента, неговите ценности, нагласи, образователен ценз, културно ниво, възраст и емоционалност. От друга страна върху удовлетвореността на пациента влияе специфичният характер на заболяването, страхът от заразяване на партньора, доброто понасяне без странични прояви на лечението, преодоляването или персистирането на усложнения и рецидиви. Особено голямо значение придобива качественият комуникативен процес с лекаря, взаимното уважение и доверие, спазването на етичните норми на поведение, търсенето на информирано съгласие за предстоящите процедури. В направеното проучване висока оценка получават разясненията относно същността на заболяването, методите на лечение с техните предимства и недостатъци. Важно място при изучаване удовлетвореността на пациента заемат въпросите, свързани с безболезнеността, продължителността и резултата от лечението. Установява се, че за пациента е най-важно лечението да е резултатно, проведено в оптимален срок и без странични ефекти.

► Единственият сигурен начин за предпазване от заразяване с HPV е избягване на директната среща с вируса. За да се намали рискът от среща с HPV, мъжете би трябвало да се стремят да ограничат броя на сексуалните си партньори. При мъже, сменящи често сексуалните си партньори, употребата на презерватив е със съмнителен превантивен ефект, но ползването на презерватив трябва да се насърчава. Семейството и образователната система би следвало да подпомогнат изграждането на отговорно и здравословно сексуално поведение на основата на развитие на социални и комуникативни умения за вземане на решения и поемане на отговорности. Особено важни са ангажиментите на държавата по отношение работата с уязвимите рискови групи: ромска общност, наркомани, проституиращи, MSM, MSWM, лица, лишени от свобода, на принципа на широка достъпност, недискриминираност и доброволност.

Специфичната ваксинапрофилактика стои в основата на ефективната стратегия за предпазване от заразяване с най-разпространените типове HPV. Аногениталните

брадавици вече могат да бъдат ефективно предотвратени с помощта на четиривалентната (HPV 6, 11,16 и 18) или деветвалентната (HPV 6, 11,16, 18, 31, 33, 45, 52, 58) ваксина. Тези ваксини са насочени срещу HPV, които причиняват аногенитални брадавици, премалигнени и малигнени заболявания на пениса, на маточната шийка, аналната лигавица и на оралната мукоза. Освен превантивния характер на ваксините относно предотвратяване на онкогенния риск, е налице и значим икономически ефект с намаляване на разходите за лечение. Деветвалентната ваксина в редица европейски и други страни вече е доказала своята ефективност при предотвратяване на аногенитални брадавици и последващи злокачествени хиперплазии, предизвикани от високорискови HPV при момичета. Ваксината като профилактично средство е ефективна и при момчета на възраст от 9 - 13 години, когато се препоръчва прилагането ѝ, както и при млади мъже в по-късна възраст при необходимост. В редица страни се прилага масово и при двата пола. В България изоставането във ваксинопрофилактиката е голямо- само 1-2% от подлежащите на ваксинация момичета за 2022г. са ваксинирани. (данни на НЦОЗА). Този незадовоителен резултат се нуждае от критично обсъждане и изготвяне на предложения за провеждане на адекватна държавна здравна политика по отношение на ваксинопрофилактиката, особено сред младите семейства. Ползването на ваксините за лечението на HPV все още е спорно, въпреки че има практически сведения за успешното им приложение при лица, които в предишен период са били изложени на HPV- инфекция или имат активна и трудноповлияваща се от лечение такава към настоящия момент.

## **ИЗВОДИ И ПРЕПОРЪКИ**

### **Изводи**

1. Гениталната HPV-инфекция е глобален проблем в съвременния свят. Справянето с този проблем е голямо предизвикателство пред медицинската наука и практика, тъй като в 80% инфекцията протича безсимптомно и само в 10-20 % с клинични прояви-най-често condylomata acuminata и по-рядко аногенитални карциноми. В България има достатъчно проучвания за HPV-инфекцията сред жените, но темата е недостатъчно проучена сред мъжете.
2. Епидемиологичната картина за разпространение на HPV и на аногениталните брадавици в нашата страна е непълна, поради пропуски в системата за регистриране, отчитане и проследяване на клиничните случаи в лечебните заведения и амбулаторните

практики, въпреки задължителния характер за изпращане на точни данни в реално време към Националната здравноинформационна система (НЗИС).

3. Гениталните брадавици сред мъжкия пол се характеризират с поява във все по-млада възраст, предвид ранния полов дебют сред юношите. Обрязването при мъжете не влияе върху разпространението, честотата и протичането на HPV- гениталната инфекция. Ползването на презерватив е с препоръчителен характер, но не е достатъчно ефективна предпазна мярка срещу HPV.

4. Профилът на пациента с аногенитални брадавици в проучването е хетерогенен. Включва от една страна високо и средно образовани мъже с добър социален статус, живеещи в големи населени места, а от друга- пациенти с нисък образователен статус и ниска здравна култура, при които се установяват и други БППП. Обичайна практика при мъжете е да се явяват късно на преглед, очаквайки спонтанно преминаване на брадавиците.

5. Сексуалният живот и формите на съжителство между партньорите имат определящо значение за разпространението на гениталната HPV-инфекция. В по-голям риск са мъжете, водещи нерегулярен и безразборен полов живот с много и различни партньори. Броят на сексуалните партньори и честотата на половите контакти увеличава риска от поява на аногенитални брадавици.

6. Вирусологичната диагностика е водеща при определяне на етиологичния причинител на гениталните брадавици и за оценка на онкогенния риск и клиничното протичане на HPV- инфекцията. Най-често установените и най-многобройни при гениталните брадавици са нискорисковите типове HPV-6,11,42. Високорисковите типове HPV-16,31,18 се установяват при близо 1/3 от изследваната съвкупност, което определя потенциален онкологичен риск. Колкото повече на брой са лезиите, толкова повече се изолират високорискови и комбинирани типове HPV.

7. Специфично и дефинитивно лечение на аногениталните брадавици засега не съществува. Целта на приложеното лечение е премахване на аногениталните брадавици и стимулиране на имунната система да разпознава вируса и да потиска или редуцира разпространението на нови лезии. Комбинираното лечение дава по-добри резултати от монотерапията.

8. Локалната терапия е насочена към деструкция на лезиите чрез използване на различни методи, които се определят индивидуално и са съобразени с броя, големината, разпространението, локализацията, вида и повърхността на патологичните изменения, и в някои случаи с генотипизацията на вируса. Трябва да се вземат предвид

и предпочитанията на пациентите за клинично или домашно лечение и удобство на режима по отношение на честотата на дозиране и продължителността на лечението и финансовите разходи.

9. Всички приложени в изследването терапевтични методи са достатъчно надеждни. Като най-ефективни в настоящото проучване се очертават криотерапията и ТХО 90%, но останалите методи също показват достатъчно висока ефективност. Клиничното оздравяване настъпва най-често между 7-ия и 14-ия ден и до 1 месец след началото на лечението. След тези срокове при неповлияване се налага промяна в терапията или комбиниране на лечебните методи.

10. Важен признак за клиничната оценка на ефективността от терапията е наличието на рецидиви. Появата им зависи от общото здравословно състояние и имунния статус на пациента, от броя на заразяванията (честота на половите актове със заразен партньор), използване на презервативи и приложеното лечение. В настоящото проучване повече рецидиви са наблюдавани при криотерапия и ТХО 90%. Редки и бързопреходни странични ефекти от лечението се установяват при терапия с ТХО 90% и лазер.

11. Предложеният диагностично-терапевтичен алгоритъм създава удобство за практикуващите лекари като осигурява комплексен подход чрез съчетаване на анамнестични, клинични и лабораторни критерии в диагностиката на гениталните HPV-лезии и отдиференцирането им от тези при другите БППП. Препоръчани са различни терапевтични методи и подходи в зависимост от конкретната изява и патоморфологичната характеристика на аногениталните брадавици.

12. Качеството на живот на пациентите с генитална HPV-инфекция като цяло е запазено и те могат да изпълняват нормално своите ежедневни задължения в социалната среда. Въпреки това се установяват редица психоемоционални смущения. Безпокойството, тревожността и депресията се отразяват негативно върху сексуалния живот на изследваните лица. Онкогенният потенциал на определени HPV предизвиква сериозни притеснения за собственото здраве и здравето на партньора - HPV все повече се приема и като фактор за субфертилитет или инфертилитет, поради наличните HPV-индуцирани лезии по гениталиите и възможното увреждане на плода.

13. Удовлетвореността на пациентите от приложеното лечение в настоящото проучване е висока. Установява се, че за пациента е най-важно лечението да е резултатно, проведено в оптимален срок и без странични ефекти. Висока оценка получават направените разяснения, относно същността на заболяването и методите на лечение с техните предимства и недостатъци. От съществено значение е качественият

комуникативен процес с лекаря, взаимното доверие и уважение, спазването на етичните принципи и норми на поведение.

14. Основна роля в профилактиката на HPV-гениталната инфекция е минимално рисковото сексуално поведение и ограничаването на броя на половете партньори. Аногениталните брадавици могат да бъдат ефективно предотвратени чрез специфична ваксинапрофилактика с помощта на четиривалентната или деветвалентната ваксина, ефективна както при момичета, така и при момчета от 9 до 13 години. В редица страни ваксинапрофилактиката е задължителна и се прилага успешно при двата пола, но при нас е препоръчителна, поради което има съществено изоставане в обхвата на подлежащите на ваксинация момичета, а при момчетата приложението е крайно непопулярно.

## **Препоръки**

### **Към МЗ, НЗОК и НЦОЗА**

1. Да се предприемат контролни действия за подобряване на регистрацията и правилното въвеждане на данните за гениталните брадавици в НЗИС чрез кодиране на всеки клиничен случай единствено със специфичния МКБ-код „А63.0 Аногенитални брадавици“ (който поради незнание или случайно често се подменя некоректно с МКБ-код „В07 Вирусни брадавици“). Прецизното и навременно въвеждане на данните в НЗИС би създавало предпоставка за изграждане на Национална карта за разпространението на инфекцията с HPV в България сред двата пола, по унифициран МКБ-код.

2. Осигуряване на по-висока степен на информираност и ангажираност сред ОПЛ и педиатрите относно индивидуалните и обществените ползи от ваксинапрофилактиката, както и по-целенасочена здравно-просветна дейност сред населението и особено сред младите семейства чрез съвременни информационни и образователни програми.

3. Задължителното включване на ваксинапрофилактиката на HPV в имунизационния календар е важна стъпка в стратегията срещу condylomata acuminata и аногениталните карциноми по примера и безспорните резултати в страните, където вече това е постигнато.

### **Към МЗ, БЛС и НЗОК**

4. Да се изготви минимален задължителен диагностичен пакет за изследване на пациенти с БППП, вкл. HPV, който да е на разположение на ОПЛ и на специалистите от



специализираната извънболнична медицинска помощ (СИМП), и да е финансово обезпечен от НЗОК. Преговарящите експерти от БЛС и НЗОК да включат проблема при изготвяне на следващия Национален рамков договор.

#### **Към МОН, средните училища и медицинските университети**

5. В образователните програми на средните и висшите училища да залегне по-обстойно запознаване с проблемите на сексуалното и репродуктивното здраве, БППП вкл. HPV и ваксинопрофилактиката. Мотивиране на по-висок интерес към бъдещи научни изследвания в областта на HPV-инфекцията и насърчаване на публикационна и презентационна дейност сред студенти, специализанти и практикуващи лекари.

#### **Към лекарите от амбулаторната практика в ПИМП и СИМП**

6. За всеки пациент с упорити, множествени или рецидивиращи аногенитални брадавици, изследването с PCR и генотипизирането на вируса трябва да се приема като стандарт за качествена диагностика и подбор на подходящ лечебен метод.

7. Препоръчаният диагностично-терапевтичен алгоритъм предлага добра клинична практика и комплексен подход към аногениталните брадавици. Подборът на терапевтичния метод е индивидуализиран и се базира на ясни критерии. В практически план водещи са предпочитанията на пациентите за клинично или домашно лечение, като значение имат и финансовите разходи. Удовлетвореността на пациента от проведеното лечение да се проследява на всеки етап като показател за качеството на медицинското обслужване.

## **ПРИНОСИ**

### **Оригинални**

1. За първи път у нас е направен подробен научен обзор по темата на достъпната литература в страната и чужбина, и е проведено представително проспективно проучване за разпространението, протичането, лечението и профилактиката на гениталната HPV-инфекция при мъжете.

2. За първи път е направено подробно вирусологично проучване сред българската популация мъже – кои вирусни генотипове са най-често срещани при наличие на генитални брадавици.

3. За първи път е направена корелация и сравнителен анализ между вирусния генотип, клиничната форма на брадавиците и приложения терапевтичен метод.

4. За първи път у нас е оценен дерматологичният индекс за качество на живота (DLQI) сред мъже с аногенитални брадавици.

### **С научно-приложен характер**

1. Направен е подробен сравнителен анализ на резултатите от приложението на шестте най-разпространени методи на лечение, като ефективността е измерена спрямо 3 основни критерия: нива на клинично оздравяване; повторни рецидиви; нежелани странични ефекти.
2. На тази база е изготвен диагностично-терапевтичен алгоритъм за поведение и лечение при пациенти от мъжки пол с генитални брадавици в амбулаторната практика.
3. Изследвана е удовлетвореността на пациентите от проведеното лечение чрез анкетно проучване като елемент на качеството на медицинското обслужване.
4. Направени са конкретни предложения към отговорните институции в страната за провеждане на адекватна политика по регистрацията, диагностиката, лечението и профилактиката на HPV-инфекцията.

### **Научни публикации във връзка с дисертационния труд**

#### **Научни публикации:**

1. **Черкезов, Д.**, Гениталната HPV-инфекция при мъжете – актуален проблем в дерматовенерологичната практика, Дерматол. и венерол., 63(3):2024, 12-21.
2. **Черкезов, Д.**, Сравнителен анализ на резултати от приложено лечение при мъже с генитални брадавици, причинени от HPV-инфекция, Дерматол. и венерол.,62(4):2023, 12-14.
3. **Черкезов,Д., А.Чепилев**, Общи познания и възприятия на младите мъже за HPV-инфекцията и рака на маточната шийка, Юбилейна научна конференция „Човек, общество, медицина”, 2022, Кърджали, сборник,изд.АБ-Ст.Загора, с.88-91.
4. **Черкезов,Д., Т.Черкезов**, Психологически проблеми при пациенти с HPV-инфекция и подходи за разрешаването им., 47 научно-технологическа сесия КОНТАКТ 2021, С. „Интердисциплинарната идея в действие”, изд.ТЕМТО, София, 2021, с. 117-122.