

Оценка эффективности комбинированной терапии рецидивирующих аногенитальных (венерических) бородавок: результаты наблюдательного сравнительного клинического исследования

© Рахматулина М.Р.^{1*}, Большенко Н.В.², Новоселова Е.Ю.¹, Пак В.Л.³, Стовбун С.В.⁴, Арсеенкова О.Ю.⁵

¹Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии, Москва, Россия

²Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва, Россия

³Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова, Москва, Россия

⁴Федеральный исследовательский центр химической физики им. Н.Н. Семенова РАН, Москва, Россия

⁵Национальный научно-исследовательский институт общественного здоровья им. Н.А. Семашко, Москва, Россия

Обоснование. Поскольку ни один метод лечения аногенитальных бородавок не является универсальным, при рецидивирующих формах заболевания может быть рекомендована комбинированная терапия с применением интерферонов и их индукторов.

Цель исследования. Изучить эффективность препарата на основе полисахаридов побегов *Solanum tuberosum* (Панавир гель, 0,002%) в комбинированной терапии рецидивирующих аногенитальных бородавок.

Методы. В исследование были включены 60 пациентов: группе 1 ($n = 30$) проводилась радиоволновая деструкция и терапия гелем Панавир 0,002% наружно 2 раза/сут в течение 5 дней до и 10 дней после деструкции, группе 2 ($n = 30$) — радиоволновая деструкция.

Результаты. Отсутствие зуда и боли в зоне деструкции к 5 дню регистрировалось у 27 (90,0%) пациентов группы 1 и 12 (40,0%) пациентов группы 2 ($\chi^2 = 22,500$), через 10 дней у 30 (100%) и 26 (86,7%) пациентов соответственно ($\chi^2 = 4,285$). Воспалительная эритема, отек и инфильтрация через 10 дней отсутствовали у пациентов группы 1, но сохранялись у 7 (23,3%), 12 (40,0%) и 2 (6,7%) пациентов группы 2 соответственно ($\chi^2 = 7,924$). Эпителизация раневой поверхности в течение 5 дней наблюдалась у 18 (60,0%) пациентов группы 1 и 10 (33,3%) группы 2, через 10 дней — у 30 (100%) и 28 (93,3%) пациентов соответственно

($\chi^2 = 4,285$). Через 90 дней у 2 (6,7%) пациентов группы 1 и у 6 (20,0%) группы 2 регистрировались рецидивы заболевания ($p = 0,499$), снижение количественных показателей содержания вируса папилломы человека наблюдалось у 15 (50,0%) и 14 (46,7%) пациентов соответственно ($p = 0,958$).

Заключение. Установлена эффективность применения геля Панавир 0,002% в комплексной терапии аногенитальных бородавок в отношении снижения выраженности субъективных и объективных симптомов заболевания, а также снижения частоты рецидивирования высыпаний.

Ключевые слова: **аногенитальные бородавки; папилломавирусная инфекция; *Solanum tuberosum*; Панавир гель**

Конфликт интересов: авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

Источник финансирования: спонсором клинического исследования является ООО «НОРМАФАРМ», Российская Федерация.

Для цитирования: Рахматулина М.Р., Большенко Н.В., Новоселова Е.Ю., Пак В.Л., Стовбун С.В., Арсеенкова О.Ю. Оценка эффективности комбинированной терапии рецидивирующих аногенитальных (венерических) бородавок: результаты наблюдательного сравнительного клинического исследования. Вестник дерматологии и венерологии. 2024;100(4):00–00. doi: <https://doi.org/10.25208/vdv16799>

Evaluation of the effectiveness of combination therapy of recurrent anogenital (venereal) warts: results of an observational comparative clinical study

© Margarita R. Rakhmatulina^{1*}, Natalia V. Bolshenko², Elena Yu. Novoselova¹, Viktoria L. Pak³, Sergei V. Stovbun⁴, Olga Yu. Arsenkova⁵

¹State Research Center of Dermatovenereology and Cosmetology, Moscow, Russia

²Central Research Institute of Epidemiology of the Federal Service on Customers' Rights Protection and Human Well-Being Surveillance, Moscow, Russia

³Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

⁴N.N. Semenov Federal Research Center for Chemical Physics Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia

⁵N.A. Semashko National Research Institute of Public Health, Moscow, Russia

Background. In case of recurrent forms of the disease, combination therapy with the use of inducers interferons may be recommended.

Aims. To study the effectiveness of polysaccharides of *Solanum tuberosum* shoots (Panavir gel 0.002%) in the combined therapy of recurrent anogenital warts.

Methods. 60 patients: group 1 ($n = 30$) underwent radiowave destruction with Panavir gel 0.002% externally 2 times a day for 5 days before and 10 days after destruction, group 2 ($n = 30$) — radiowave destruction.

Results. Absence of itching and pain by day 5 was recorded in 27 (90.0%) patients of group 1 and 12 (40.0%) of group 2, after 10 days — in 30 (100%) and 26 (86.7%) ($\chi^2 = 4.285$). Inflammatory erythema, edema and infiltration were absent after 10 days in all patients of group 1, but persisted in 7 (23,3%), 12 (40,0%) and 2 (6.7%) patients of group 2 ($\chi^2 = 7.924$). Epithelialization was observed for 5 days in 18 (60.0%) patients of group 1 and 10 (33.3%) patients of group 2, after 10 days — in 30 (100%) and 28 (93.3%) patients ($\chi^2 = 4.285$). 90 days after therapy, relapses of the disease were recorded in 2 (6.7%) patients of group 1 and 6 (20.0%) patients of group 2 ($p = 0,499$), HPV elimination was observed in 11 (36.7%) and 10 (33.3%) patients ($p = 0,967$).

Conclusions. The effectiveness of Panavir gel 0.002% in the complex therapy of anogenital warts has been established in terms of reducing the severity of subjective and objective symptoms of the disease, as well as reducing the frequency of recurrence of rashes.

Keywords: anogenital warts; papillomavirus infection; *Solanum tuberosum*; Panavir gel

Conflict of interest: the authors declare that there are no obvious and potential conflicts of interest associated with the publication of this article.

Funding source: the sponsor of the clinical trial is NORMAFARM LLC, Russian Federation.

For citation: Rakhmatulina MR, Bolshenko NV, Novoselova EYu, Pak VL, Stovbun SV, Arsenkova OYu. Evaluation of the effectiveness of combination therapy of recurrent anogenital (venereal) warts: results of an observational comparative clinical study. Vestnik Dermatologii i Venerologii. 2024;100(0):00–00. doi: <https://doi.org/10.25208/vdv16799>

Ahead of Print

Обоснование

Аногенитальные (венерические) бородавки, вызываемые вирусом папилломы человека (ВПЧ), являются одной из наиболее распространенных инфекций, передаваемых половым путем. Заболеваемость аногенитальными бородавками мужчин и женщин (включая новые случаи и рецидивы заболевания) варьирует от 160 до 289 случаев на 100 тыс. населения со средним значением 194,5 случая, а средний ежегодный уровень выявляемости новых манифестаций заболевания составляет 137 случаев на 100 тыс. населения среди мужчин и 120,5 случая — среди женщин [1]. До проведения вакцинации против ВПЧ в мире ежегодно выявлялось около 355 тыс. новых случаев аногенитальных бородавок [2, 3]. Наиболее высокие показатели заболеваемости регистрируются у лиц в возрасте 20–25 лет. Например, в Германии у женщин и мужчин данной возрастной категории уровень заболеваемости составляет соответственно 462 и 345 случаев на 100 тыс. населения, в Великобритании — 710 и 720 случаев, при этом большинство исследователей указывают на выраженную тенденцию к резкому увеличению заболеваемости за последние годы [4–7].

Вследствие патогенетических особенностей папилломавирусной инфекции заболевание нередко характеризуется рецидивирующим течением. В процессе эволюции ВПЧ приобрел феномен «ускользания» от иммунологической защиты за счет иммуносупрессивных свойств вирусных белков, которые обуславливают угнетение Th1-звена клеточного иммунитета и сдвиг баланса в сторону Th2-иммунной реакции [8]. Кроме того, в цикле развития вируса отсутствует фаза виремии, поэтому антитела к ВПЧ либо не продуцируются, либо определяются в очень низкой концентрации, которая не способна обеспечить длительную и надежную защиту от развития заболевания. ВПЧ является слабым антигеном и слабым индуктором эндогенного интерферона (хотя достаточно чувствителен к экзогенным интерферонам), вследствие чего часто при папилломавирусной инфекции наблюдается снижение клеточного иммунитета, а также дефицит местного и общего интерферона [9].

Основным методом терапии аногенитальных бородавок является их деструкция. Однако методы деструкции или хирургического иссечения, приводя к удалению клинических проявлений заболевания, полностью не устраняют риск развития рецидива, поскольку не приводят к элиминации ВПЧ, вызвавшего их развитие. Кроме того, развитие рецидива нередко обусловлено латентной инфекцией в прилегающих участках кожи. Согласно данным исследования S. Barton и соавт., у 28% пациентов после проведения деструкции рецидив отмечался в течение 1 месяца, у 62% — в течение 3 месяцев, при этом 85% пациентов, получавших терапию подофиллотоксином, отметили рецидив аногенитальных бородавок в течение ближайших 3 месяцев [10].

Согласно действующим клиническим рекомендациям Российского общества дерматовенерологов и косметологов, при рецидивировании клинических проявлений заболевания рекомендуется повторная деструкция аногенитальных бородавок на фоне применения интерферонов и иных противовирусных препаратов. В комбинированной терапии рекомендуется применять препараты, содержащие интерферон-альфа-2b, интерферон гамма человеческий рекомбинантный, инозин пранобекс или полисахариды побегов *Solanum tuberosum* [11].

Панавир (полисахариды побегов *Solanum tuberosum*) — оригинальный российский противовирусный препарат растительного происхождения широкого спектра антивирусного действия. Препарат действует практически на всех этапах жизненного цикла ВПЧ, начиная от этапа адгезии, подавляет пенетрацию, препятствует раскрытию вирусного капсида, влияет на транскрипцию ДНК вируса [12]. В исследованиях отечественных ученых была установлена эффективность применения системных лекарственных форм Панавира (раствора для внутривенного применения, ректальных суппозиториев) в терапии заболеваний, ассоциированных с ВПЧ [13, 14].

Цель исследования — изучить эффективность местного применения препарата на основе полисахаридов побегов *Solanum tuberosum* (Панавир гель 0,002%) в комбинированной терапии рецидивирующих клинических проявлений папилломавирусной инфекции.

Методы

Дизайн исследования

В открытое сравнительное клиническое исследование были включены 60 пациентов с рецидивирующими аногенитальными бородавками: группе 1 пациентов — основной группе ($n = 30$) — проводилась комбинированная терапия (радиоволновая деструкция и Панавир гель 0,002% наружно 2 раза/сут в течение 5 дней до и 10 дней после деструкции), группе 2 пациентов — группе контроля ($n = 30$) — только радиоволновая деструкция.

Перед началом исследования пациентам были разъяснены цели, методы, возможные риски и иные аспекты исследования и получено добровольное подписанное и датированное информированное согласие.

Диагноз «аногенитальные бородавки» устанавливался на основании характерных клинических проявлений при физикальном обследовании пациентов и подтверждался выявлением ДНК ВПЧ методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени (ПЦР-РВ) («АмплиСенс ВПЧ ВКР генотип FRT», ФБУН ЦНИИЭ Роспотребнадзора). Приблизненное значение площади поражения новообразований и/или площади раны после

деструкции новообразований на коже и слизистых оболочках измерялось с помощью палетки (прозрачная пластиковая линейка, разбитая на квадратные сантиметры). Вычисление площади выполнялось с использованием формулы Петерсон Л.Г. $S \approx (a+b):2$ по алгоритму, представленному на рис. 1.

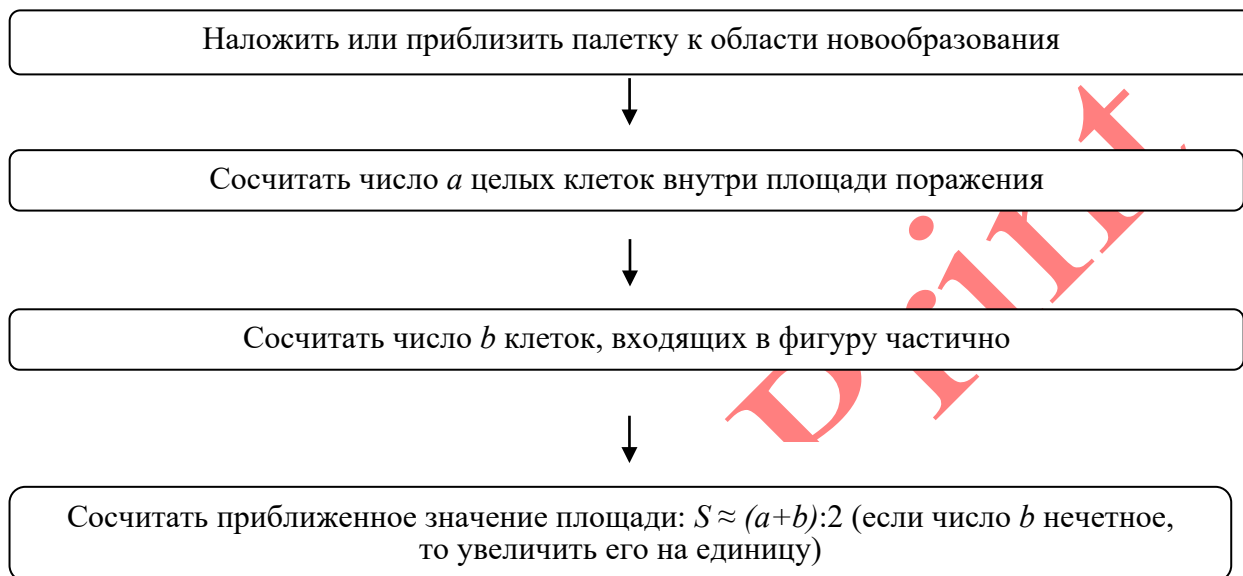


Рис. 1. Вычисление площади поражения новообразований и/или площади раны после деструкции новообразований на коже и слизистых оболочках

Fig. 1. Calculation of the area of lesion of neoplasms and/or the area of the wound after the destruction of neoplasms on the skin and mucous membranes

Выраженность субъективных симптомов (зуда и боли) в процессе наблюдения оценивалась пациентом по 10-балльной визуально-аналоговой шкале (VAS): от 0 —отсутствие зуда/боли до 10 — очень сильный зуд/боль.

Пациенты находились под наблюдением в течение 90 дней после окончания терапии, оценку субъективных и объективных симптомов заболевания проводили через 10, 30 и 90 дней после завершения терапии. Дополнительно через 90 дней методом ПЦР-РВ оценивали динамику количественных показателей ВПЧ.

Критерии соответствия

В исследование **включались** пациенты в возрасте 18–60 лет с аногенитальными бородавками, имеющие в анамнезе два рецидива заболевания и более в течение предшествующего года.

Критериями не включения в исследование являлись: выявление методом ПЦР

возбудителей инфекций, передаваемых половым путем, за исключением ВПЧ; индивидуальная непереносимость и повышенная чувствительность к компонентам геля Панавир; наличие злокачественных новообразований, соматической патологии, приводящей к иммуносупрессии; ВИЧ-инфекция; беременность и период лактации.

Из исследования **исключались** пациенты, применявшие в процессе терапии любые антимикробные, антисептические препараты местного действия, в процессе исследования — противовирусные и иммуномодулирующие лекарственные средства.

Условия проведения

Клиническое обследование пациентов и лабораторные исследования проводились на базе ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора (г. Москва).

Продолжительность исследования

Исследование проводилось в один этап с февраля по июнь 2023 г., запланированная продолжительность исследования составила в среднем 90–105 дней (период терапии — 15 дней в группе 1 и 1 день — в группе 2, период наблюдения — 90 дней). В ходе исследования смещения запланированных временных интервалов не происходило.

Описание медицинского вмешательства

Пациентам основной группы проводилась радиоволновая деструкция аногенитальных бородавок в комбинации с наружной терапией препаратом Панавир гель 0,002% (2 раза/сут в течение 5 дней до и 10 дней после деструкции), пациентам группы сравнения проводилась только радиоволновая деструкция аногенитальных бородавок.

Исходы исследования

В ходе исследования оценивались следующие параметры: наличие/отсутствие рецидивов заболевания через 30 и 90 дней после завершения терапии; наличие субъективных и объективных симптомов воспалительного процесса через 5 и 10 дней после проведения деструкции; время эпителизации тканей после проведения деструкции; количество рецидивов через 30 и 90 дней после завершения терапии; динамика количественных показателей ВПЧ через 90 дней после завершения терапии.

Анализ в подгруппах

В исследование включались пациенты в возрасте от 18 до 50 лет с рецидивирующими

аногенитальными бородавками, группы формировались без учета гендерных и возрастных характеристик пациентов.

Методы регистрации исходов

На всех временных точках исследования оценивались субъективные и объективные симптомы заболевания. Эффективность проведенной терапии подтверждалась отсутствием субъективных и объективных симптомов воспалительного процесса через 10 дней после проведения деструкции, сокращением времени эпителизации тканей, отсутствием рецидивов через 30 и 90 дней после завершения терапии. В качестве дополнительных критериев эффективности оценивалось отсутствие ДНК ВПЧ или снижение количественных показателей ВПЧ при лабораторных исследованиях через 90 дней после завершения терапии.

Этическая экспертиза

Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБУ «ГНЦДК» Минздрава России (протокол заседания № 1 от 27 января 2023 г.).

Статистический анализ

Статистический анализ полученных результатов проводили на персональном компьютере с Microsoft Windows 10 в программе STATISTICA-8 и Microsoft Excel 365. Качественные показатели сравнивались между группами на основе критерия χ^2 Пирсона (статистически значимыми считались значения $\chi^2 > 3,841$) или точного критерия Фишера (статистически значимыми считались значения $p < 0,05$). Анализ изменения распределений показателей в ходе терапии проводился с помощью непараметрических аналогов — критерия Фридмана и критерия знаковых рангов Уилкоксона, а межгрупповые сравнения изменений — с помощью критерия Уилкоксона–Манна–Уитни.

Результаты

Объекты (участники) исследования

В основную группу исследования (группу 1) было включено 18 (60,0%) пациенток женского и 12 (40,0%) пациентов мужского пола в возрасте от 19 до 40 лет, в группу сравнения (группу 2) — 19 (63,3%) пациенток женского и 11 (36,7%) пациентов мужского пола в возрасте от 18 до 42 лет. Различия между группами по распределению пациентов по половому признаку и возрасту пациентов являлись статистически незначимыми ($p = 0,070$).

На момент обращения все пациенты, включенные в исследование, предъявляли жалобы на

патологические высыпания в аногенитальной области. Кроме того, пациенты отмечали следующие субъективные проявления: зуд — 12 (40,0%) пациентов группы 1 и 10 (33,3%) пациентов группы 2; болезненность в области высыпаний — 15 (50,0%) пациентов группы 1 и 14 (46,7%) пациентов группы 2; болезненность при половых контактах — 18 (60,0%) пациентов группы 1 и 19 (63,7%) пациентов группы 2.

При объективном осмотре у всех пациентов (100%) были диагностированы аногенитальные бородавки.

У женщин регистрировались высыпания следующей локализации, соответственно у пациенток группы 1 и группы 2: на слизистой оболочке вульвы — у 12 (66,7%) и 10 (52,6%); на коже больших половых губ — у 8 (44,4%) и 4 (21,0%); на коже лобка — у 4 (22,2%) и 5 (26,3%); в перианальной области — у 5 (27,7%) и 6 (31,6%).

У мужчин аногенитальные бородавки локализовались следующим образом, соответственно у пациентов группы 1 и группы 2: в области крайней плоти — у 7 (58,3%) и 8 (72,7%); в области головки полового члена — у 5 (41,7%) и 4 (36,4%); в перианальной области — у 5 (41,7%) и 6 (54,5%); на теле полового члена — у 3 (25%) и 4 (36,4%).

Общая площадь патологических высыпаний на коже и слизистых оболочках составляла, соответственно у пациентов группы 1 и группы 2: менее 2 см² — у 9 (30,0%) и 7 (23,3%); от 2 до 4 см² — у 16 (53,3%) и 17 (56,7%); более 4 см² — у 5 (16,7%) и 6 (20,0%).

Различия между группами по локализации аногенитальных бородавок ($p = 0,696$) и их площади ($p = 0,911$) являлись статистически незначимыми.

При исследовании методом ПЦР у всех пациентов, включенных в исследование, была выявлена ДНК ВПЧ. Количественные показатели содержания ВПЧ от 4,0 до 5,0 lg копий ДНК ВПЧ на 100 тыс. клеток регистрировались у 18 (60,0%) пациентов группы 1 и 17 (56,7%) пациентов группы 2; от 3,0 до 4,0 lg копий ДНК ВПЧ на 100 тыс. клеток — у 12 (40,0%) и 13 (43,3%) пациентов соответственно.

Основные результаты исследования

Пациенты группы 1 до проведения деструкции аногенитальных бородавок в течение 5 дней применяли на область высыпаний Панавир гель 0,002% 2 раза/сут. На фоне применения препарата 17 (56,7%) пациентов отметили уменьшение выраженности зуда и болезненности в области поражения, изменений в площади высыпаний зарегистрировано не было.

Через 5 и 10 дней после проведения деструкции у пациентов, включенных в исследование, оценивались наличие субъективных и объективных симптомов в области поражения, а также сроки эпителизации тканей после проведения деструкции (табл. 1).

Выраженность зуда и боли через 3 дня после проведения деструкции была статистически достоверно выше у пациентов группы 2 (6,4 и 6,6 балла), чем у пациентов группы 1 (2,4 и 2,4 балла) ($p = 0,015$). Полное отсутствие симптомов зуда и боли в зоне деструкции к 5-му дню наблюдения регистрировалось у 27 (90,0%) пациентов 1 группы, что значимо отличалось от показателей пациентов 2 группы — 12 (40,0%) ($\chi^2 = 22,500$). Через 10 дней после проведения деструкции об отсутствии субъективных симптомов свидетельствовали все пациенты группы 1 (100%) и 26 (86,7%) пациентов группы 2 ($\chi^2 = 4,285$).

Воспалительная эритема в области деструкции сохранялась к 5 дню наблюдения лишь у 5 (16,7%) пациентов группы 1, что значимо отличалось от пациентов группы 2 — 16 (53,3%) ($\chi^2 = 8,864$). К 10 дню наблюдения воспалительная эритема отсутствовала у всех пациентов группы 1, но сохранялась у 7 (23,3%) пациентов группы 2 ($\chi^2 = 7,924$). Отек кожи и слизистых оболочек в день деструкции присутствовал у всех пациентов, к 5 дню наблюдения наблюдался у 3 (10,0%) пациентов группы 1 и 12 (40,0%) пациентов группы 2 ($\chi^2 = 7,200$), к 10 дню — только у 3 (10,0%) группы 2 ($\chi^2 = 7,924$). Инфильтрация в зоне деструкции присутствовала к 5 дню у 3 (10,0%) пациентов группы 1 и 10 (33,3%) пациентов группы 2 ($\chi^2 = 4,811$); к 10 дню — только у 4 (13,3%) пациентов группы 2 ($\chi^2 = 4,285$).

Эпителизация раневой поверхности регистрировалась в группе 1 к 5 дню наблюдения у 18 (60,0%) пациентов, к 10 дню — у 100% пациентов. В группе 2 эпителизация наблюдалась в более поздние сроки: на 5 день наблюдения — только у 10 (33,3%) пациентов, на 10 день — у 26 (86,7%) пациентов ($\chi^2 = 4,285$).

Таблица 1. Динамика субъективных, объективных симптомов и сроков эпителизации у пациентов групп 1 и 2

Table 1. Dynamics of subjective, objective symptoms and timing of epithelialization in patients of groups 1 and 2

Показатель	Группы пациентов		После деструкции							
			3 день		5 день		7 день		10 день	
	Группа 1 (n = 30)	Группа 2 (n = 30)	Группа 1 (n = 30)	Группа 2 (n = 30)	Группа 1 (n = 30)	Группа 2 (n = 30)	Группа 1 (n = 30)	Группа 2 (n = 30)	Группа 1 (n = 30)	Группа 2 (n = 30)
Боль в области высыпаний	15	14	3	21	3	18	0	16	0	4
Критерий χ^2 Пирсона	0,066		22,500		16,483		21,818		4,285	
Зуд в области высыпаний	12	10	2	18	3	18	0	14	0	4
Критерий χ^2 Пирсона	0,287		19,200		16,483		18,260		4,285	
Эритема в области высыпаний	30	30	—	—	5	16	—	—	0	7
Критерий χ^2 Пирсона	-		=		8,864		—		7,924	
Отек в области высыпаний	30	30	—	—	3	12	—	—	0	3
Критерий χ^2 Пирсона	—		—		7,200		—		7,924	
Инфильтрация в зоне деструкции	30	30	—	—	3	10	—	—	0	4
Критерий χ^2 Пирсона	—		—		4,811		—		4,285	

Эпителизация раневой поверхности	0	0	—	—	18	10	—	—	30	26
Критерий χ^2 Пирсона	—		—		4,285		=	4,285		

Ahead of Print

С целью оценки частоты рецидивирования клинических проявлений папилломавирусной инфекции через 30 и 90 дней после проведенной терапии проводился физикальный осмотр пациентов. В течение 30 дней с момента завершения терапии рецидивы аногенитальных бородавок регистрировались у 1 (3,3%) пациента группы 1 и у 2 (6,7%) пациентов группы 2, с 30 до 90 дня после терапии — дополнительно у 1 (3,3%) и 4 (13,3%) пациентов соответственно. Таким образом, на момент заключительного визита у 2 (6,7%) пациентов группы 1 и 6 (20,0%) пациентов группы 2 регистрировались рецидивы заболевания ($p = 0,499$).

Дополнительные результаты исследования

Анализ вторичных показателей эффективности также выявил сопоставимую эффективность в исследуемых группах.

В качестве вторичного параметра эффективности изучалась элиминация ВПЧ или снижение их количественных показателей через 90 дней после завершения терапии. Элиминация ВПЧ при лабораторном исследовании была зарегистрирована у 11 (36,7%) пациентов группы 1 и 10 (33,3%) пациентов группы 2 ($p = 0,967$), снижение количественных показателей содержания ВПЧ — у 15 (50,0%) и 14 (46,7%) пациентов соответственно ($p = 0,958$).

В исследовании не было пациентов, прекративших участие досрочно. Ни один из пациентов группы 1 не сообщал о перерывах в терапии, приверженность к лечению у пациентов была достаточно высокой, что свидетельствует об удобстве применения геля Панавир 0,002% и его оптимальной переносимости.

Нежелательные явления

В настоящем исследовании нежелательных явлений проводимой терапии зарегистрировано не было.

Обсуждение

Патогенетические особенности папилломавирусной инфекции оказывают непосредственное влияние на течение заболевания. В глубоких базальных слоях эпителия, где локализуется ВПЧ, репликация вируса незначительна, а клеточный лизис отсутствует, что делает возбудителя заболевания «невидимым» для иммунной системы. Вирус не вызывает гибель инфицированной клетки, следовательно, отсутствуют местное воспаление, высвобождение местных цитокинов, активация антиген-презентирующих клеток и клеточно-опосредованный иммунный ответ [15].

Существует достаточно большое количество методов терапии аногенитальных бородавок, но ни один даже самый современный из них полностью не устраняет риск рецидива, поскольку удаление патологических новообразований не означает элиминацию ВПЧ, вызвавшего их развитие. В случае рецидивирования заболевания более эффективным считается комбинированный подход, когда локальное удаление высыпаний проводится на фоне применения неспецифического противовирусного и иммуномодулирующего лечения.

Согласно действующим клиническим рекомендациям «Аногенитальные (венерические) бородавки», при повторном манифестировании клинических проявлений заболевания деструкция аногенитальных бородавок рекомендована на фоне применения препаратов, содержащих интерферон-альфа-2b, интерферон гамма человеческий рекомбинантный, инозин пранобекс или картофеля побегов суммы полисахаридов.

Панавир — оригинальный российский противовирусный препарат растительного происхождения, субстанция которого является биологически активным полисахаридом, полученным из растения *Solanum tuberosum* и относящимся к классу высокомолекулярных гексозных гликозидов сложного строения. Основной механизм противовирусной активности Панавира обусловлен его способностью стимулировать секрецию интерферонов, которые являются одним из координирующих факторов врожденного иммунитета [12]. В клинических испытаниях Панавир не оказывал влияние на уровень интерферона в сыворотке крови человека, однако изменял способность лейкоцитов производить IFN α и IFN γ при стимуляции индукторами синтеза интерферона: уровни лейкоцитарного интерферона возрастали в 2,7–3,0 раза (до концентраций, соответствующих терапевтическим дозам интерферона) [16].

В настоящее время эффективность и безопасность применения Панавира доказана в многочисленных клинических исследованиях и наблюдениях, при этом большинство из них было посвящено изучению действия системных форм препарата [13, 14, 17, 18]. В настоящем исследовании мы оценивали эффективность комбинированной терапии рецидивирующих аногенитальных бородавок с использованием препарата Панавир в форме геля 0,002% для наружного применения. Согласно полученным данным, применение препарата достоверно снижало выраженность субъективных (зуд, болезненность) и объективных (эритема, отек, инфильтрация) симптомов в местах поражения и способствовало более быстрой эпителизации тканей после деструкции, сокращая время заживления раневой поверхности (у 60% пациентов до 5 дней). Результаты нашего исследования подтверждают данные С. Роговской и соавт., установивших положительный клинический эффект терапии с использованием наружной формы препарата Панавир [18].

В процессе наблюдения мы не получили статистически достоверных различий между группами пациентов, которым проводилась деструкция высыпаний и комбинированная терапия, в отношении таких показателей, как элиминация или снижение количественных показателей ВПЧ, а также частота рецидивирования заболевания в дальнейшем. Вместе с тем стоит отметить, что у пациентов, применявших в терапии Панавир гель 0,002%, наблюдалось меньшее количество рецидивов, чем в группе сравнения, как в течение первого месяца наблюдения (3,3 и 6,7% соответственно), так и через 3 месяца после окончания терапии (6,7 и 20,0% соответственно).

Заключение

Результаты исследования позволяют констатировать эффективность применения препарата Панавир гель 0,002% для наружного применения в комплексной терапии аногенитальных бородавок в отношении снижения выраженности субъективных и объективных симптомов заболевания, а также снижения частоты рецидивирования высыпаний — на момент заключительного визита рецидивы заболевания регистрировались у 2 (6,7%) пациентов группы 1 и у 6 (20,0%) пациентов группы 2.

Литература/References

1. Gilson R, Nugent D, Werner RN, Ballesteros J, Ross J. 2019 IUSTI-Europe guideline for the management of anogenital warts. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020;34(8):1644–1653. doi: 10.1111/jdv.16522
2. Workowski KA, Bachmann LH, Chan PA, Johnston CM, Muzny CA, Park I, et al. Sexually Transmitted Infections Treatment Guidelines, 2021. *MMWR Recomm Rep.* 2021;70(4):1–187. doi: 10.15585/mmwr.rr7004a1
3. Chesson HW, Ekwueme DU, Saraiya M, Watson M, Lowy DR, Markowitz LE. Estimates of the annual direct medical costs of the prevention and treatment of disease associated with human papillomavirus in the United States. *Vaccine.* 2012;30(42):6016–6019. doi: 10.1016/j.vaccine.2012.07.056
4. Soper DE. In: Berek JS, ed. *Novak's Gynecology.* 13th ed. Philadelphia, Pa: Lippincott Williams & Wilkins; 2002. P. 453–470.
5. Wiley DJ, Douglas J, Beutner K, Cox T, Fife K, Moscicki AB, Fukumoto L. External genital warts: diagnosis, treatment, and prevention. *Clin Infect Dis.* 2002;35(Suppl 2):S210–S224. doi: 10.1086/342109

6. Maw RD, Reitano M, Roy M. An international survey of patients with genital warts: perceptions regarding treatment and impact on lifestyle. *Int J STD AIDS*. 1998;9(10):571–578. doi: 10.1258/0956462981921143
7. Kodner CM, Nasratty S. Management of genital warts. *Am Fam Physician*. 2004;70(12):2335–2342.
8. Cobos C, Figueroa JA, Mirandola L, Colombo M, Summers G, Figueroa A, et al. The role of human papilloma virus (HPV) infection in non-anogenital cancer and the promise of immunotherapy: a review. *Int Rev Immunol*. 2014;33(5):383–401. doi: 10.3109/08830185.2014.911857
9. Андосова Л.Д., Конторщикова К.Н., Шахова К.А. Патогенетические аспекты факторов местного иммунитета в различные стадии папилломавирусной инфекции. *Вестник новых медицинских технологий*. 2016;4:2–8. [Androsova LD, Kontorshchikova KN, Shakhova KA. Pathogenetic aspects of local immunity factors in various stages of papillomavirus infection. *Vestnik novykh medicinskih tekhnologij*. 2016;4:2–8. (In Russ.)] doi: 10.12737/22636
10. Barton S, Wakefield V, O'Mahony C, Edwards S. Effectiveness of topical and ablative therapies in treatment of anogenital warts: a systematic review and network meta-analysis. *BMJ Open*. 2019;9(10):e027765. doi: 10.1136/bmjopen-2018-027765
11. Аногенитальные (венерические) бородавки: клинические рекомендации, 2021. [Anogenital (venereal) warts: Clinical recommendations, 2021. (In Russ.)] URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/204_1
12. Kalinina TS, Zlenko DV, Kiselev AV, Litvin AA, Stovbun SV. Antiviral activity of the high-molecular-weight plant polysaccharides (Panavir®). *Int J Biol Macromol*. 2020;161:936–938. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2020.06.031
13. Довлетханова Э.Р., Абакарова П.Р. Возможности применения противовирусных препаратов с иммуномодулирующим действием в лечении ВПЧ-ассоциированных заболеваний. *Гинекология*. 2014;16(5):24–26 [Dovletkhanova ER, Abakarova PR. The possibilities of using antiviral drugs with immunomodulatory effects in the treatment of HPV-associated diseases. *Gynecology*. 2014;16(5):24–26. (In Russ.)].
14. Ибишев Х.С., Коган М.И. Лечение крупных рецидивирующих остроконечных кондилом наружных гениталий у мужчин. *Урология*. 2013;6:56–59 [Ibishev KS, Kogan M.I. Treatment of recurrent large external genital warts in men. *Urologiia*. 2013;6:56–59. (In Russ.)].
15. Coleman N, Birley HD, Renton AM, Hanna NF, Ryait BK, Byrne M, Taylor-Robinson D, Stanley MA. Immunological events in regressing genital warts. *Am J Clin Pathol*. 1994;102(6):768–774. doi: 10.1093/ajcp/102.6.768

16. Колобухина Л.В., Носик Н.Н., Меркулова Л.Н., Брагинский Д.М., Лаврухина Л.А., Калинина Т.С., и др. Динамика индукции лейкоцитарного интерферона при однократном и повторном применении Панавира. Цитокины и воспаление. 2009;8(2):49–52 [Kolobukhina LV, Nosik NN, Merkulova LN, Braginskii DM, Lavrukhina LA, Kalinina TS, et al. Time course of leukocyte interferon induction after single and repeated application of panavir. Cytokines and Inflammation. 2009;8(2):49–52. (In Russ.)].
17. Рахматулина М.Р., Большенко Н.В., Кучеров В.А., Киселев А.В., Багаева М.И. Оценка эффективности и безопасности комбинированной терапии больных с клиническими проявлениями аногенитальной папилломавирусной инфекции. Российский вестник акушера-гинеколога. 2019;19(2):84–87 [Rakhmatulina MR, Bolshenko NV, Kucherov VA, Kiselev AV, Bagaeva MI. Evaluation of the efficiency and safety of combined therapy in patients with clinical manifestations of anogenital human papillomavirus infection. Rossiyskii Vestnik Akushera-Ginekologa = Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist. 2019;19(2):84–87. (In Russ.)]. doi: 10.17116/rosakush2019190218
18. Роговская С., Подзолкова Н., Оламова А. Генитальные кондиломы: терапия и профилактика. Врач. 2010;12:46–49. [Rogovskaya S, Podzolkova N, Olamova A. Genital warts: therapy and prevention. Vrach. 2010;12:46–49. (In Russ.)]

Участие авторов: все авторы внесли существенный вклад в проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации. Концепция и дизайн исследования — М.Р. Рахматулина, С.В. Стовбун; анализ данных и интерпретация результатов — Н.В. Большенко, О.Ю. Арсеенкова; статистическая обработка — Е.Ю. Новоселова, В.Л. Пак; написание текста — М.Р. Рахматулина, Н.В. Большенко.

Authors' participation: all the authors made a significant contribution to the search and analytical work and preparation of the article, read and approved the final version before publication. The concept and design of the study — Margarita R. Rakhmatulina, Sergei V. Stovbun; data analysis and interpretation of results — Natalia V. Bolshenko, Olga Yu. Arsenkova; statistical processing — Elena Yu. Novoselova, Viktoria L. Pak; text writing — Margarita R. Rakhmatulina, Natalia V. Bolshenko.

Информация об авторах

***Рахматулина Маргарита Рафиковна** — д.м.н., профессор; адрес: 107076, Россия, Москва, ул. Короленко, д. 3, стр. 6; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3039-7769>; eLibrary SPIN: 6222-8684; e-mail: rahmatulina@cnikvi.ru

Большенко Наталья Викторовна — к.м.н.; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7257-5231>; eLibrary SPIN: 1671-6476; e-mail: sanabol@mail.ru

Новоселова Елена Юрьевна — ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1907-2592>; eLibrary SPIN: 6955-5842; e-mail: novoselova@cnikvi.ru

Пак Виктория Львовна — e-mail: vika-pak_123@bk.ru

Стовбун Сергей Витальевич — д.ф.-м.н.; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8820-9615>; e-mail: s.stovbun@chph.ras.ru

Арсеенкова Ольга Юрьевна — к.м.н.; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1440-524X>; e-mail: omasik@gmail.com

Information about the authors

***Margarita R. Rakhmatulina** — MD, Dr. Sci. (Med.), Professor; address: 3 bldg 6, Korolenko street, 107076 Moscow, Russia; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3039-7769>; eLibrary SPIN: 6222-8684; e-mail: rahmatulina@cnikvi.ru

Natalia V. Bolshenko — MD, Cand. Sci. (Med.); ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7257-5231>; eLibrary SPIN: 1671-6476; e-mail: sanabol@mail.ru

Elena Yu. Novoselova — ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1907-2592>; eLibrary SPIN: 6955-5842; e-mail: novoselova@cnikvi.ru

Viktorija L. Pak — e-mail: vika-pak_123@bk.ru

Sergei V. Stovbun — Dr. Sci. (Phys.-Math.); ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8820-9615>; e-mail: s.stovbun@chph.ras.ru

Olga Yu. Arseenkova — MD, Cand. Sci. (Med.); ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1440-524X>; e-mail: omasik@gmail.com

Статья поступила в редакцию: 07.06.2024

Принята к публикации: 13.07.2024

Опубликована онлайн: 30.07.2024

Submitted: 07.06.2024

Accepted: 13.07.2024

Published online: 30.07.2024