

<https://doi.org/10.29188/2222-8543-2023-16-2-126-132>

Папилломавирусная инфекция и возможности повышения эффективности терапии рецидивирующих аногенитальных бородавок

КЛИНИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

Н.И. Чернова, Н.В. Фриго, А.Я. Атабиева, Е.М. Майорова

ГБУЗ Москвы «Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии Департамента здравоохранения Москвы»; д. 20, ул. Селезневская, Москва, 127473, Россия

Контакт: Чернова Надежда Ивановна, d.chernova@mail.ru

Аннотация:

Введение. В последние годы отмечается увеличение количества случаев аногенитальных бородавок, с локализацией в области уретры, представляющих значительные трудности в тактике ведения в связи с высокой частотой рецидивов, прогрессированием клинических проявлений и поражением подлежащих тканей. По данным систематического обзора, включающего данные PubMed и EMBASE, тяжелое течение аногенитальных бородавок может быть сопряжено со снижением локального и системного иммунитета, снижением уровня витамина 25(OH)D и цинка в сыворотке крови. Поиск методов повышения эффективности терапии аногенитальных бородавок является весьма актуальной проблемой.

Цель исследования – разработка способа повышения эффективности комбинированной терапии рецидивирующих аногенитальных бородавок.

Материалы и методы. Под нашим наблюдением находилось 25 мужчин в возрасте от 24 до 50 лет с рецидивирующими аногенитальными бородавками в области уретры и/или полового члена. Пациентам проводилось комплексное лабораторное обследование, включающее детекцию ДНК вируса папилломы человека (ВПЧ) в соскобах с зоны высыпаний с определением генотипа и количества вирусов; выявление инфекций, передаваемых половым путем (ИППП) в эякуляте молекулярно-генетическим методом при помощи полимеразной цепной реакции в реальном времени (Андрофлор); определение уровня 25(OH)D и цинка в сыворотке крови. Согласно актуальным клиническим рекомендациям Минздрава России по лечению аногенитальных (венерических) бородавок в комплексную терапию включили 0,004% раствор суммы полисахаридов побегов *Solanum tuberosum* (Панавир) для внутривенного введения и местно – гель Панавир и спрей Панавир Интим. Высыпания на коже обрабатывались 5% кремом имихимод, новообразования на слизистых оболочках удалялись хирургически.

Результаты. При наблюдении за пациентами в течение 6 месяцев отмечена ремиссия у 23 человек, рецидивы – у 2 пациентов с бородавками в дистальном отделе уретры.

Выводы. В результате проведенного исследования получены данные о высокой эффективности комплексной терапии с включением препаратов, содержащих суммы полисахаридов побегов растения *Solanum tuberosum*.

Ключевые слова: панавир; аногенитальные бородавки; вирус папилломы человека; ВПЧ; папилломавирусная инфекция.

Для цитирования: Чернова Н.И., Фриго Н.В., Атабиева А.Я., Майорова Е.М. Папилломавирусная инфекция и возможности повышения эффективности терапии рецидивирующих аногенитальных бородавок. Экспериментальная и клиническая урология 2023;16(2):126-132; <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2023-16-2-126-132>

<https://doi.org/10.29188/2222-8543-2023-16-2-126-132>

Human papillomavirus infection and possibilities of improving the effectiveness of therapy for recurrent anogenital warts

CLINICAL STUDY

N.I. Chernova, N.V. Frigo, A.Y. Atabieva, E.M. Mayorova

Moscow Scientific and Practical Center of Dermatovenereology and Cosmetology; 20, Seleznevskaya St, Moscow, 127473, Russia

Contacts: Chernova Nadezhda Ivanovna, d.chernova@mail.ru

Summary:

Introduction. In recent years, there has been an increase in the number of cases of anogenital warts, with localization in the urethra, which present significant difficulties in management tactics due to the high frequency of relapses, progression of clinical manifestations and damage to underlying tissues. According to a systematic review including PubMed and EMBASE data, severe anogenital warts may be associated with a decrease in local and systemic immunity, a decrease in the level of vitamin 25(OH)D and zinc in the blood serum. The search for methods to increase the effectiveness of therapy for anogenital warts is a very urgent problem.

The aim of the study was to develop a method for increasing the effectiveness of combined therapy for recurrent anogenital warts.

Materials and methods. The study included 25 men aged 24 to 50 years, with the diagnosis of recurrent anogenital warts. All patients had laboratory research in human papillomavirus (HPV) in scrapings; in sexually transmitted infections; determination of the level of 25(OH)D, zinc. The complex therapy included treatment with the extract of *Solanum tuberosum* (Panavir) in the form: Panavir solution, Panavir-gel, Panavir-Intim spray and topical use of imichimod and surgical

destruction of genital warts.

Results. Monitoring patients for 6 months showed the remission of 23 men, recurrent warts in the distal section of urethra – 2 patients.

Conclusions. The study obtained the high efficiency of complex therapy with the inclusion of *Solanum tuberosum* and surgical treatment.

Key words: Panavir; anogenital warts; human papillomavirus; HPV; papillomavirus infection.

For citation: Chernova N.I., Frigo N.V., Atabieva A.Y., Mayorova E.M. Human papillomavirus infection and possibilities of improving the effectiveness of therapy for recurrent anogenital warts. *Experimental and Clinical Urology* 2023;16(2):126-132; <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2023-16-2-126-132>

ВВЕДЕНИЕ

В последние годы отмечается увеличение количества случаев аногенитальных бородавок с локализацией в области уретры, представляющих значительные трудности в тактике ведения в связи с высокой частотой рецидивов, прогрессированием клинических проявлений, выражающихся в увеличение количества высыпаний, площади и глубины поражения подлежащих тканей [1–4]. Согласно МКБ-10, аногенитальные бородавки кодируются в группе инфекций, передаваемых преимущественно половым путем (ИППП) под кодом A63.0.

Клинические формы заболевания могут быть представлены доброкачественными новообразованиями: остроконечными кондиломами, папулами, пятнами и формами с риском малигнизации: бовеноидным папулезом, гигантской кондиломой Бушке–Левенштайна локализующимися на коже и слизистых оболочках половых органов, уретры, перианальной области, анального канала, ротоглотки (рис. 1).



Рис. 1. Клинические проявления папилломавирусной инфекции
Fig. 1. Clinical manifestations of human papillomavirus (HPV)

Многочисленными исследованиями доказано, что аногенитальные бородавки ассоциируются с вирусами папилломы человека (ВПЧ) 6/11 генотипов, тогда как причиной интраэпителиальной неоплазии являются ВПЧ 16 и 18 типов, реже 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 73, 82 типов [5]. Согласно данным отечественных и зарубежных исследователей, в последние годы отмечается высокая частота встречаемости ко-инфициро-

вания различными генотипами, в том числе ВПЧ 6, 11, 16, 18 типа. Присутствие нескольких генотипов высоко коррелирует с устойчивостью вируса к деструктивным методам лечения и склонностью рецидивам, а также существенно увеличивает риск малигнизации [6–9].

Вирус папилломы человека, может передаваться при любой форме половых контактов: генитальный, орогенитальный, аногенитальный, через кожу при аутоинокуляции. В последние годы увеличилось количество случаев вертикальной передачи инфекции при прохождении через родовые пути. В связи с чем кондиломы в области крайней плоти, ануса не являются редкостью у детей в возрасте до трех лет [10]. Постоянное использование презервативов снижает риск инфицирования ВПЧ, но не гарантирует полной безопасности, так как инфекция может локализоваться вне зоны его действия, в частности на коже наружных половых органов, промежности.

Инкубационный период ВПЧ-инфекции окончательно не установлен. В большинстве (75-90%) случаев течение инфекции транзиторное, так как ВПЧ вызывает реакцию гуморального и клеточного типов иммунного ответа, вследствие чего при полноценной иммунной сопротивляемости в течение 8-12 месяцев происходит самопроизвольная элиминация возбудителя. При наличии провоцирующих экзогенных и эндогенных факторов, способствующих снижению локального или системного иммунитета, устанавливается персистенция или продуктивная инфекция (интраэпителиальная неоплазия, аногенитальные бородавки) [11]. К факторам, способствующим реактивации папилломавирусной инфекции, относят: иммунодефицитные состояния, в том числе ассоциированные с респираторными вирусными инфекциями; сопутствующие ИППП; анальные половые контакты; наличие заболеваний ассоциирующихся с атопией [12–15]. Результаты систематического обзора, включающего данные PubMed и EMBASE, свидетельствуют о том, что тяжелое течение аногенитальных бородавок может быть сопряжено с низким уровнем витамина 25(OH)D и цинка [16–19]. Известно так же, что ВИЧ-положительные пациенты наиболее подвержены ВПЧ-инфекции и составляют группу с высокой частотой рецидивов [20].

Наиболее частая локализация аногенитальных бородавок у мужчин – внутренний листок крайней плоти, ■

область венечной борозды полового члена, в последние годы – перианальная зона и анальный канал, несколько реже – головка и тело полового члена, уздечка, уретра. Диагноз устанавливается на основании осмотра, в сомнительных случаях используется тест с 3–5% уксусной кислотой. К дополнительным методам диагностики следует отнести дерматоскопию. В исследовании Н. Dong и соавт. сообщается, что дерматоскопия обеспечивает более высокий процент положительных результатов в обнаружении крошечных бородавок, чем визуальное наблюдение ($p < 0,01$). Этот метод обладает высокой чувствительностью, быстрой и точной диагностикой и неинвазивностью [21]. Однако метод не может быть использован для осмотра уретры [22]. Биопсия аногенитальных бородавок показана в случае быстрого увеличения образований за счет периферического роста, инфильтрации подлежащих тканей, уплотнения, изменения цвета, появления кровоточивости, болезненности, неэффективности стандартной терапии [23].

Для установления субклинической формы папилломавирусной инфекции, необходимо применение цитологического метода (койлоцитарная атипия клеток, дискератоциты), при подозрении на малигнизацию процесса рекомендуется гистологическое исследование.

Для верификации диагноза следует выполнить исследование соскобов из зоны поражения молекулярно-биологическими методами с целью идентификации генотипа ВПЧ, определения степени вирусной нагрузки и прогнозирования течения заболевания.

Многочисленными исследованиями показана роль трансмиссивных инфекций и ИППП в прогрессировании аногенитальных бородавок, в связи с чем пациентам с наличием высыпаний рекомендуется обследование на вирусные гепатиты С и В, сифилис, вирус иммунодефицита человека и ИППП. Половой партнер больного также обследуется и при наличии клинических или субклинических проявлений заболевания направляется на лечение [23–24].

Дифференциальный диагноз остроконечных кондилом наиболее часто проводится с папулезным ожерельем полового члена, фолликулитами, гиперплазией сальных желез, гипертрофической формой красного плоского лишая, контагиозным моллюском, широкими кондиломами при вторичном сифилисе.

Методы лечения аногенитальных бородавок зависят от локализации процесса, его распространенности и формы элементов. Наиболее часто применяется деструкция (физическая или химическая), реже используются цитотоксические, иммунотропные способы терапии. Комбинированные методы рекомендуются в случае рецидивов заболевания. Препаратами выбора для воздействия на аногенитальные бородавки с локализацией на коже аногенитальной области являются подофиллотоксин или цинка 2-хлорпропионата раствор 1,5% в 2-хлорпропионовой кислоте, которые боль-

ные могут применять в домашних условиях [25–26]. Иммуномодулятор имихимод (5% крем) так же относится к топическим средствам для самостоятельного применения. Механизм действия препарата заключается в модуляции иммунного ответа через активацию toll-like receptors (TLR) на поверхности дендритных клеток и усилении продукции интерферонов, в результате чего происходит резорбция бородавок и элиминация вирусов папилломы человека [27–28]. CO₂-лазер, радиоволновая эксцизия, электрокоагуляция и криодеструкция оптимальны для применения у пациентов с множественными аногенитальными бородавками. Однако исследованиями последних лет было показано, что при применении цитотоксических и деструктивных методов исчезают клинические проявления папилломавирусной инфекции (ПВИ), при этом санации ВПЧ инфицированного эпителия в зоне поражения не происходит, вследствие чего возникают рецидивы [29–30]. Более того, реакция на лечение у пациентов с иммунодефицитом может сопровождаться увеличением количества и площади высыпаний (рис. 2) [30]. Важно учитывать, что аногенитальные бородавки в сочетании с ВИЧ-инфекцией более склонны к злокачественному перерождению [31–33].



Рис. 2. Аногенитальные бородавки в сочетании с ВИЧ-инфекцией
Fig. 2. Anogenital warts with HIV-infection

Учитывая данные исследований последних лет, становится очевидна необходимость комплексной терапии, включающей системные средства с иммунотропным и противовирусным действием. В случае рецидивов аногенитальных бородавок актуальными руководствами рекомендуется применение интерферонов (ИФН) альфа-2b, интерферонов гамма, инозина пранобекса, суммы полисахаридов побегов картофеля (*Solanum tuberosum*) в сочетании с деструктивными ме-

тодами [24]. Внутримышечное или внутриочаговое введение ИФН значительно повышает эффективность терапии рецидивирующих аногенитальных бородавок, но сопровождается такими реакциями, как повышение температуры тела, разбитость, головная боль, что снижает качество жизни пациентов в период ее проведения [34–36].

Доказана эффективность препарата на основе полисахаридов *Solanum tuberosum* в комплексной терапии рецидивирующих аногенитальных бородавок (Панавир). Препарат обладает широким спектром противовирусной активности, защитным, регенерирующим и заживляющим действием. По данным исследований, проведенных в НИИ вирусологии им. Д.И. Ивановского на моделях *in vivo* и *in vitro*, полисахариды побегов *Solanum tuberosum* показывают поливалентную противовирусную активность в отношении ДНК-содержащих вирусов: простого герпеса (ВПГ) I и II типов, папилломы человека, цитомегаловирусов. Доказана способность Панавира индуцировать синтез интерферонов. При однократном применении препарата увеличивался уровень лейкоцитарного ИФН в 2,7–3 раза, что соответствовало терапевтическим дозам препаратов ИФН [37, 38]. Противовирусное действие полисахаридов побегов *Solanum tuberosum* основано на препятствии адгезии и ингибировании пенетрации вирусов в клетку, блокировании раскрытия вирусного капсида, нарушении транскрипции и репликации вирусной ДНК, синтеза капсидных белков, приостанавливающих сборку вирусных частиц и выход их из клетки. В соответствии с клиническими рекомендациями, для ведения пациентов с аногенитальными бородавками Панавир назначается в форме раствора для внутривенных инъекций 0,04 мг/мл 5 мл, ректальные и вагинальные суппозитории 200 мкг, гель для местного применения [24]. Для профилактики анального рака, ассоциированного с ВПЧ, и аногенитальных кондилом с убедительностью рекомендаций А и достоверностью доказательств 1, лицам мужского пола в возрасте от 9 до 26 лет рекомендуется вакцинация от ВПЧ [39–41].

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Под нашим наблюдением по направлению урологов находилось 25 мужчин в возрасте от 24 до 50 лет, с диагнозом: рецидивирующие аногенитальные бородавки уретры и/или полового члена. У всех больных отмечалось от 4 до 6 рецидивов в течение года. Учитывая, что выявление факторов, способствующих прогрессированию ВПЧ инфекции, может иметь решающее значение для предотвращения рецидивов, всем пациентам проведено лабораторное обследование, включающее детекцию ВПЧ в соскобах с поверхности высыпаний и ИППП в эякуляте при помощи полиме-

разной цепной реакции (ПЦР) в реальном времени, определение уровня 25(OH)D и цинка в сыворотке крови. В комплексной терапии использовали комплекс полисахаридов побегов *Solanum tuberosum* (Панавир) системно и местно. Раствор Панавира 0,04 мг/мл 5 мл вводили внутривенно, по схеме 3 инъекции через 48 ч в течение 1-й недели и 2 инъекции с интервалом в 72 ч в течение 2-й недели, всего – 5 инъекций на курс. На область высыпаний применялся Панавир-гель, ½ краевой фаланги указательного пальца 3–4 раза в день в течение 10 дней. Спрей Панавир-Интим рекомендовался до и после половых контактов по 2–3 дозы на поверхность интимных зон обоих партнеров. Новообразования на коже пациент обрабатывал самостоятельно имихимодом 3 раза в неделю на ночь в течение 12–16 недель. При локализации остроконечных кондилом в области ладьевидной ямки головки полового члена проводилась их деструкция урологом.

РЕЗУЛЬТАТЫ

У всех больных, включенных в исследование, наблюдались аногенитальные бородавки, слабый зуд и жжение в области высыпаний.

При анализе результатов исследования концентрации витамина Д в сыворотке крови у всех больных выявлен дефицит витамина различной степени (от умеренного до значительного). Всем пациентам был рекомендован Колекальциферол (ФортеДетрим) по 10 000 МЕ утром во время еды в течение 2 месяцев. Результаты исследования концентрации цинка в сыворотке крови пациентов выявили снижение ниже референсных значений у 10 человек, у 6 больных показатели находились на нижней границы нормы. Данной группе пациентов был рекомендован хелат цинка 25 мг 1 раз в день после еды в течение одного месяца.

При исследовании эякулята молекулярно-биологическим методом при помощи ПЦР в реальном времени обнаружена ДНК *T. Vaginalis* – у 2 мужчин, ДНК *C. Trachomatis* – в 1 случае, *M. Genitalium* – у 1 пациента. Повышенные концентрации *G. Vaginalis*, *Atopobium vaginae*, *Prevotella bivia*, *Streptococcus agalactiae*, *St. Aureus*, *Ureaplasma spp.* и/или *M. Hominis*, *Candida spp.* отмечено у 14 пациентов, в ко-инфекции с вирусом простого герпеса (HSV) I/ II и/или цитомегаловирусом (CMV), вирусом Эпштейн-Барр – у 9 человек. Следует отметить, что выявление ДНК герпесвирусов отмечалось в отсутствии клинических проявлений и было обусловлено реактивацией хронической инфекции. Таким образом, анализ результатов проведенного обследования свидетельствует о высокой частоте встречаемости нарушений микробиоценоза мочеполового тракта у пациентов с рецидивирующими аногенитальными бородавками. Больным проводилась терапия в соответствии с актуальными руководствами. ■

Анализ частоты выявления генотипов ВПЧ у пациентов, принявших участие в исследовании, показал, что наиболее часто определялись ДНК ВПЧ 6/11 генотипов, в 19 и 10 случаях соответственно. В 17 случаях отмечалось ко-инфицирование ВПЧ: у 5 больных сочетание ВПЧ 6 и 11 генотипов, у 9 пациентов ко-инфицирование ВПЧ 11 и 16 генотипов, у 3 – ко-инфицирование 6, 11 и 52 генотипов.

На основании полученных данных представляется обоснованной и универсальной комбинация консервативного и хирургического лечения. При наблюдении за пациентами в течение 6 месяцев отмечена ремиссия у 23 (92%) человек, рецидивы – у 2 (8%) пациентов с бородавками в терминальном отделе уретры (1 пациент относился группе мужчин, практикующих секс с мужчинами (МСМ), в 1 случае отмечена реинфекция *M. Genitalium*).

В качестве примера успешного лечения больного с рецидивирующим течением ПВИ приводим клинический случай.

Клинический случай

Пациент Д., 29 лет, городской житель, менеджер, не женат. Жалобы на высыпания в области уздечки полового члена, ощущение зуда. Считает себя больным с января 2022 г., когда впервые отметил наличие мелких образований. Обратился на консультацию к урологу, где был установлен диагноз: остроконечные кондиломы. Дополнительные исследования не проводились. Проведена вапоризация элементов лазером. В течение 6 месяцев отмечено 2 рецидива, осуществлялась деструкция электрокоагулятором и жидким азотом. После очередного рецидива, направлен на консультацию к дерматовенерологу с целью определения дальнейшей тактики ведения.

Локальный статус: процесс носит ограниченный характер, в области уздечки билатерально отмечаются множественные фиброэпителиальные узелки на широком основании, с хорошо васкуляризованными участками розового цвета (рис. 3).



Рис.3. Фиброэпителиальные узелки в области уздечки полового члена у пациента Д. до лечения
Fig.3. Fibroepithelial nodules in the area of the frenulum of the penis in patient D. before treatment

При лабораторных исследованиях (комплекс серологических реакций на сифилис; определение антител к ВИЧ, гепатиту В и С) получены отрицательные результаты. При исследовании эякулята с помощью ПЦР в реальном времени ДНК *N. gonorrhoeae*, *C. trachomatis*, *M. genitalium*, *T. vaginalis*, ВПГ I, ВПГ II не были обнаружены, ДНК ЦМВ обнаружено. Исследование соскоба с поверхности кондилом выявило ДНК 11 и 52 генотипов. Установлен дефицит витамина Д и цинка в сыворотке крови. Рекомендовано восполнение.

В соответствии с клиническими рекомендациями были назначены: имихимод 5% крем 3 раза в неделю на ночь – 12 недель; Панавир 0,04 мг/мл 5 мл внутривенно 3 инъекции через 48 ч в течение 1-й недели и 2 инъекции с интервалом в 72 ч в течение 2-й недели – 5 инъекций на курс. Гель Панавир на область высыпаний, ½ краевой фаланги указательного пальца 3 – 4 раза в день в течение 10 дней. После проведенного курса отмечалось разрешение процесса (рис. 4).



Рис.4. Внешний вид полового члена пациента Д. после лечения (Имихимод + Панавир)
Fig.4. Appearance of the penis of patient D. after treatment (Imiquimod + Panavir)

Учитывая рецидивирующее течение ПВИ в период наблюдения, был рекомендован спрей Панавир Интим в профилактическом режиме длительное время. При наблюдении за пациентом в течение 6 месяцев рецидивов не отмечалось.

ОБСУЖДЕНИЕ

В результате проведенного исследования получены данные о высокой эффективности комплексной терапии с включением суммы полисахаридов побегов *Solanum tuberosum*. Высокая эффективность предложенного метода отмечена у 23 (92%) пациентов. Не зарегистрировано ни одного случая отсутствия эффекта от лечения. При наблюдении за пациентами в течение 6 месяцев ремиссия отмечалась в 92% случаев. Переносимость раствора, геля, спрея комплекса полисахари-

дов побегов *Solanum tuberosum* была хорошей. Осложнений и побочных действий на фоне используемой терапии не наблюдалось.

ВЫВОДЫ

Таким образом, для предупреждения риска прогрессирования ВПЧ-инфекции чрезвычайно важным является выявление и устранение провоцирующих факторов. Перспективным и патогенетически обосно-

ванным представляется применение в комплексной терапии отечественного противовирусного и иммуномодулирующего препарата Панавир в форме раствора для внутривенных инъекций 0,04 мг/мл 5 мл, геля для местного применения и спрея для интимной гигиены, показавших высокую эффективность и хорошую переносимость. Предложенный метод, учитывающий патогенез вирусного процесса, способствует снижению риска рецидивов аногенитальных бородавок и повышению качества жизни больных. ■

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Kombe Kombe AJ, Li B, Zahid A, Mengist HM, Bounda GA, Zhou Y, Jin T. Epidemiology and burden of human papillomavirus and related diseases, molecular pathogenesis, and vaccine evaluation. *Front Public Health* 2021;(8):552028. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2020.552028>.
2. Pérez-González A, Cachay E, Ocampo A, Poveda E. Update on the epidemiological features and clinical implications of human papillomavirus infection (HPV) and human immunodeficiency virus (HIV) coinfection. *Microorganisms* 2022;10(5):1047. <https://doi.org/10.3390/microorganisms10051047>.
3. Gross GE, Werner RN, Becker JC, Brockmeyer NH, Esser S, Hampl M et al. S2k guideline: HPV-associated lesions of the external genital region and the anus-anogenital warts and precancerous lesions of the vulva, the penis, and the peri- and intra-anal skin (short version). *J Dtsch Dermatol Ges* 2018;16(2):242-55. <https://doi.org/10.1111/ddg.13441>.
4. Graham SV. The human papillomavirus replication cycle, and its links to cancer progression: a comprehensive review. *Clin Sci (Lond)* 2017;131(17):2201-21. <https://doi.org/10.1042/CS20160786>.
5. Рахматулина М. Р., Большенко Н. В. Особенности клинического течения папилломавирусной инфекции в зависимости от генотипа и количественных показателей вирусов папилломы человека высокого онкогенного риска. *Вестник дерматологии и венерологии* 2014;(3):95-105. [Rakhmatulina M.R. Bolshenko N.V., Kuevda D.A., Trofimova O.B. Particular features of the clinical course of the papilloma viral infection depending on quantitative indices of human papilloma viruses of a high carcinogenic risk. *Vestnik dermatologii i venerologii Vestnik dermatologii i venerologii* 2014;(3):95-105. (In Russian)].
6. Колбашова Ю.Н., Афанасьев Д.В., Философов С.Ю., Бурцев В.В. Гигантская кондилома Бушке-Левенштейна (клиническое наблюдение). *Тазовая хирургия и онкология* 2019;9(3):54-8. [Kolbashova YU. N., Aphanasyev D.V., Philosophov S. YU., Burtsev V.V. Buschke-Lowenstein tumor: a case report. *Tazovaya Khirurgiya i Onkologiya = Pelvic Surgery and Oncology* 2019;9(3):54-8. (In Russian)].
7. Fay N, Panté N. Nuclear entry of DNA viruses. *Front Microbiol* 2015;(6):467. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2015.00467>.
8. Agrawal N, Mane M, Chiriva-Internati M. Temporal acceleration of the human papillomavirus life cycle by adeno-associated virus (AAV) type 2 superinfection in natural host tissue. *Virology* 2002;297(2):203-10.
9. Thappa DM, Chiramel MJ. Evolving role of immunotherapy in the treatment of refractory warts. *Indian Dermatol. Online J* 2016;7(5):364-3.
10. Коколина В.Ф., Бычкова О.С., Кузетченко И.Н. Оценка результатов комбинированной терапии папилломавирусной инфекции аногенитальной области у детей и подростков. *Российский вестник акушера-гинеколога* 2014;14(4):44-8. [Kokolina V.F., Bychkova O.S., Kuzetchenko I.N. Assessment of the results of combined therapy for anogenital papillomavirus infection in children and adolescents. *Rossiyskii Vestnik Akushera-Ginekologa = Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist* 2014;14(4):44-8. (In Russian)].
11. O'Mahony C, Gomberg M, Skerlev M, Alraddadi M, de Las Heras-Alonso S, Majewski, et al. Position statement for the diagnosis and management of anogenital warts. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2019;33(6):1006-19. <https://doi.org/10.1111/jdv.15570>.
12. Ducatman BS. The impact and burden of human papillomavirus – associated disease. *Arch Pathol Lab Med* 2018;142(6):686-7. <https://doi.org/10.5858/arpa.2018-0084-ED>.
13. Colpani V, Soares Falcetta F, Babelo Bidinotto A, Kops NL, Falavigna M, Serpa Hammes L, et al. Prevalence of human papillomavirus (HPV) in Brazil: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2020;15(2):e0229154. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0229154>.
14. Koster S, Gurumurthy RK, Berger H, Drabkina M, Mollenkopf H-J Y, Goosmann C, et al. Chlamydia coinfection inhibits HPV-induced safeguards of the cellular and genomic integrity in patient-derived ectocervical organoids. *BioRxiv* 2021.04.15.439996. <https://doi.org/https://doi.org/10.1101/2021.04.15.439996>.
15. Alonio LV, Dalbert D, Mural J, et al. Early Herpes Simplex Virus proteins as risk markers progression of papillomavirus cervical lesions: aretrospective study. *Cervix Lower Female Genital Tract* 1993;11(4):161-4.
16. Mohta A, Kushwaha RK, Gautam U, Sharma P, Nyati A, Jain SK. A comparative study of the efficacy and safety of intralesional measles, mumps, and rubella vaccine versus intralesional vitamin D3 for the treatment of warts in children. *Pediatr Dermatol* 2020;37(5):853-9. <https://doi.org/10.1111/pde.14280>.
17. Rech MA, Fleming JN, Moore CL. 25-hydroxyvitamin D deficiency and opportunistic viral infections after kidney transplant. *Exp Clin Transplant* 2014;12(2):95-100.
18. Özgü E, Yilmaz N, Baser E. et al. Could 25-OH vitamin D deficiency be a reason for HPV infection persistence in cervical premalignant lesions? *J Exp Ther Oncol* 2016;11(3):177-80.
19. Luong TND, Nguyen CTH, Firas AN, Van TT. Serum Zinc Level in Patients with Severe Genital Warts: A Case-Control Study in a Dermatology Hospital. *Infect Dis Obstet Gynecol* 2022; 2022:7616453. <https://doi.org/10.1155/2022/7616453>.
20. Werner RN, Westfichtel L, Dressler C, Nast A. Anogenital warts and other HPV-associated anogenital lesions in the HIV-positive patient: a systematic review and meta-analysis of the efficacy and safety of interventions assessed in controlled clinical trials. *Sex Transm Infect* 2017;93(8):543-50.
21. Dong H, Shu D, Campbell TM, Frühauf J, Soyer HP, Hofmann-Wellenhof R. Dermatoscopy of genital warts. *J Am Acad Dermatol* 2011;64(5):859-64. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2010.03.028>.
22. Zhang Y, Jiang S, Lin H, Guo X, Zou X. Application of dermoscopy image analysis technique in diagnosing urethral condylomata acuminata. *An Bras Dermatol* 2018;93(1):67-71. <https://doi.org/10.1590/abd1806-4841.20186527>.
23. 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):1644-53. <https://doi.org/10.1111/jdv.16522>.
24. Кубанов А.А., Перламутров Ю.Н., Рахматулина М.Р., Плахова К.И., Чернова Н.И., Фролов С.А. и др. Клинические рекомендации. Аногенитальные (венерические) бородавки. РОДВК 2020. 27 с. URL: <https://www.rodv.ru/klinicheskie-rekomendacii/> [Kubanov A.A., Perlamutrov Yu.N., Rakhmatulina M.R., Plakhova K.I., Chernova N.I., Frolov S.A. et al. Clinical recommendations. Anogenital (venereal) warts. RODVK 2020. 27 p. URL: <https://www.rodv.ru/klinicheskie-rekomendacii/> (In Russian)].
25. Ackenzie-Wood A, Kossard S, De Launey J, Wilkinson B, Owens ML. Imiquimod 5% cream in the treatment of Bowen's disease. *J Am Acad Dermatol* 2001;44:462-70.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

26. Megyeri K, Au WC, Rosztoczy I, Raj NB, Miller RL, Tomai MA, et al. Stimulation of interferon and cytokine gene expression by imiquimod and stimulation by Sendai virus utilize similar signal transduction pathways. *Mol Cell Biol* 1995;15:2207–2218.
27. Gibson SJ, Imbertson LM, Wagner TL, et al. Cellular requirements for cytokine induction in response to the immunomodulators imiquimod and S-27609. *Interferon Cytokine Res* 1995;15:537–545.
28. Schofer H, Van Ophoven A, Henke U, Lenz T, Eul A. Randomized, comparative trial on the sustained efficacy of topical imiquimod 5% cream versus conventional ablative methods in external anogenital warts. *Eur J Dermatol* 2006;16(6):642–8.
29. 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. <https://doi.org/10.17116/rosakush20191902183>. [Rakhmatulina M.R., Bolshenko N.V., Kuchero V.A., Kiselev A.V., Bagaeva M.I. 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. <https://doi.org/10.17116/rosakush20191902183>. (In Russian)].
30. Молочков А.В., Баграмова Г.Э., Гуреева М.А. Препарат панавир в терапии новообразований кожи, ассоциированных с папилломавирусной инфекцией. *Альманах клинической медицины* 2018;46(1): XXIV – XXVIII. [Molochkov A.V., Bagramova G.E., Gureeva M.A. Panavir in the treatment of skin neoplasms associated with human papillomavirus infection. *Al'manakh klinicheskoy meditsiny = Almanac of Clinical Medicine* 2018;46(1): XXIV – XXVIII. (In Russian)].
31. Conley LJ, Ellerbrock TV, Bush TJ, Chiasson MA, Sawo D, Wright TC. HIV-1 infection and risk of vulvovaginal and perianal condylomata acuminata and intraepithelial neoplasia: a prospective cohort study. *Lancet* 2002;359(9301):108–113. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(02\)07368-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(02)07368-3).
32. Drapkin AL, Livingston EG, Dodge R, Coogan AC, Herbert WN. Cervical intraepithelial neoplasia in HIV-infected women in a southeastern US population. *South Med J* 1997;90(9):893–6.
33. Cusini M, Salmaso F, Zerboni R, Carminati G, Vernaci C, Franchi C, et al. 5% Imiquimod cream for external anogenital warts in HIV-infected patients under HAART therapy. *Int J STD AIDS* 2004;15(1):17–20.
34. Viazis N, Vlachogiannakos J, Vasiliadis K, Theodoropoulos I, Saveriadis A, Karamanolis DG. Earlier eradication of intra-anal warts with argon plasma coagulator combined with imiquimod cream compared with argon plasma coagulator alone: a prospective, randomized trial. *Dis Colon Rectum* 2007;50:2173–2179.
35. Maw RD. A comparison of interferon alpha-2a and podophyllin in the treatment of primary condylomata acuminata. The Condylomata International Collaborative Study Group. *Genitourin Med* 1991;67(5):394–93.
36. Yang J, Pu YG, Zeng ZM., Yu ZJ, Huang N, Deng QW. Interferon for the treatment of genital warts: a systematic review. *BMC Infect Dis* 2009;9:156. <https://doi.org/10.1186/1471-2334-9-156>.
37. Корсунский В.Н., Брускин А.Б., Денисов Л.А., Иванов Р.А. Сравнительное изучение фармакокинетики различных лекарственных форм интерферона. *Вестник послеподипломного медицинского образования* 2009;(1):53–6. [Korsunsky V.N., Bruskin A.B., Denisov L.A., Ivanov R.A. Comparative study of the pharmacokinetics of various dosage forms of interferon. *Vestnik poslediplomnogo meditsinskogo obrazovaniya = Journal of postgraduate medical education* 2009;(1):53–6.
38. 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;(2):49–52. [Kolobukhina L.V., Nosik N.N., Merkulova L.N., Braginskii D.M., Lavrukina L.A., Kalinina T.S., et al. Time course of leukocyte interferon induction after single and repeated application of panavir. *Tsitokiny i vospaleniye = Cytokines and Inflammation* 2009;(2):49–52. (In Russian)].
39. Довлетханова Э.Р., Прилепская В.Н., Минаева Е.А. Эффективность и приемлемость лечения ВПЧ-ассоциированных заболеваний шейки матки с применением неспецифического противовирусного препарата растительного происхождения. *Эффективная фармакотерапия* 2018;(26):20–3. [Dovletkhanova E.R., Prilepская V.N., Letunovskaya A.B. Efficacy and acceptability of treatment of hpv-associated diseases of the cervix uteri with the use of a non-specific antiviral drug of plant origin. *Effektivnaya farmakoterapiya = Effective pharmacotherapy* 2018;(26):20–3. (In Russian)].
40. Human papillomavirus vaccines: WHO position paper, October 2014. Weekly epidemiological record. 2014;43(89):465–492. URL: <http://www.who.int/wer>.
41. Schiller JT, Castellsagué X, Garland SM. A review of clinical trials of human papillomavirus prophylactic vaccines. *Vaccine* 2012;30 (5): F123–38.

Сведения об авторах:

Чернова Н.И. – д.м.н., руководитель отдела аногенитальных дерматозов и инфекций, передаваемых половым путем ГБУЗ «МНПЦДК ДЗМ»; Москва, Россия; d.chernova@mail.ru, RINIC AuthorID 472847, <https://orcid.org/0000-0002-4111-6670>

Фриго Н.В. – д.м.н., руководитель отдела научно-прикладных методов исследования ГБУЗ «МНПЦДК ДЗМ»; Москва, Россия; RINIC AuthorID 637461, <https://orcid.org/0000-0001-6231-971X>

Атабиева А.Я. – м.н.с., врач-дерматовенеролог ГБУЗ «МНПЦДК ДЗМ»; Москва, Россия; RINIC AuthorID: 1049341, <https://orcid.org/0000-0001-7467-7725>

Майорова Е.М. – главный специалист научно-организационного отдела ГБУЗ «МНПЦДК ДЗМ»; Москва, Россия; RINIC AuthorID 787529, <https://orcid.org/0000-0001-5942-6442>

Вклад авторов:

Чернова Н.И. – концепция и дизайн исследования, подготовка материала, написание текста, редактирование, 50 %
 Фриго Н.В. – концепция и дизайн исследования, подготовка материала, написание текста, 30 %
 Атабиева А.Я. – подготовка материала, редактирование, 10 %
 Майорова Е.М. – подготовка материала, 10 %

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: Статья подготовлена при поддержке ООО «Нормафарм». Мнение автора может не совпадать с мнением компании.

Статья поступила: 24.04.2023

Результаты рецензирования: 29.05.2023

Исправления получены: 02.06.2023

Принята к публикации: 12.06.2023

Information about authors:

Chernova N.I. – Dr. Sci., Moscow Scientific and Practical Center of Dermatovenereology and Cosmetology; d.chernova@mail.ru, RSCI AuthorID 472847; Moscow, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-4111-6670>

Frigo N.V. – Dr. Sci., Moscow Scientific and Practical Center of Dermatovenereology and Cosmetology; RSCI AuthorID 637461; Moscow, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-6231-971X>

Atabieva A.Ya. – Junior Researcher, Moscow Scientific and Practical Center of Dermatovenereology and Cosmetology; RSCI AuthorID 1049341; Moscow, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-7467-7725>

Mayorova E.M. – specialist of the scientific and organizational department, Moscow Scientific and Practical Center of Dermatovenereology and Cosmetology; RSCI AuthorID 787529; Moscow, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-5942-6442>

Authors' contributions:

Chernova N.I. – the concept and design of the study, preparation of the material, drafting the manuscript, revising the manuscript, 50%
 Frigo N.V. – the concept and design of the study, preparation of the material, drafting the manuscript, 30%
 Atabieva A.Ya. – preparation of the material, revising the manuscript, 10%
 Mayorova E.M. – preparation of the material, 10%

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Financing. The article was prepared with the support LLC Normapharm. The opinion of the author may not coincide with the opinion of the company.

Received: 24.04.2023

Peer review: 29.05.2023

Corrections received: 02.06.2023

Accepted for publication: 12.06.2023