Клиническая дерматология и венерология
2024, Т. 23, № 5, с. 575–580
https://doi.org/10.17116/klinderma202423051575

Russian Journal of Clinical Dermatology and Venereology
2024, Vol. 23, No. 5, pp. 575–580
https://doi.org/10.17116/klinderma202423051575

Совершенствование терапии латентных форм папилломавирусной инфекции

© Д.А. АБУХАЛТАМ АХМАД[1], И.В. ПОЛЕСКО[1], А.А. ХАЛДИН[2], Д.Г. КИМ[2]

[1]ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия;
[2]ГБУЗ города Москвы «Московский научно-практический Центр дерматовенерологии и косметологии Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Актуальность. До сих пор тактика ведения пациентов с бессимптомными формами папилломавирусной инфекции является предметом споров. Проведенные ранее исследования продемонстрировали потенциал применения иммуномодулирующей терапии у пациентов с латентной формой инфекции вируса папилломы человека (ВПЧ).

Цель исследования. Оптимизировать терапию у лиц с латентной формой папилломавирусной инфекции.

Материал и методы. В проспективное рандомизированное контролируемое исследование вошли 66 пациентов, инфицированных ВПЧ. Пациенты основной группы получили 3 курса терапии препаратом рекомбинантного интерферона (ИФН) альфа-2b с антиоксидантами по 1 свече *per rectum* в дозировке 3 000 000 МЕ на ночь в течение 10 дней. Пациенты группы сравнения оставались под медицинским наблюдением без медикаментозного вмешательства. В обеих группах пациентам определяли качественное изменение содержания ВПЧ и контролировали количественную нагрузку ВПЧ через 4 нед.

Результаты. В основной группе полную элиминацию определяемых генотипов ВПЧ наблюдали у 64,5% пациентов, в то время как в группе сравнения только у 5,7% пациентов (p<0,001). Отсутствие качественных изменений содержания ВПЧ в группе сравнения отмечено у 68,6% пациентов, в основной группе — у 12,9% пациентов. Анализ суммарной вирусной нагрузки после лечения показал достоверное преимущество препарата рекомбинантного ИФН альфа-2b: в основной группе вирусная нагрузка снизилась в 3,5 раза, в группе сравнения вирусная нагрузка не изменилась.

Заключение. В исследовании продемонстрирован выраженный положительный эффект исследуемого препарата в терапии латентных форм папилломавирусной инфекции. Курсовая терапия рекомбинантным ИФН альфа-2b с антиоксидантами позволила добиться положительной динамики у 80% пациентов, в том числе полной элиминации ВПЧ у 64,5% пациентов, и снижения вирусной нагрузки в 3,5 раза.

Ключевые слова: *аногенитальная папилломавирусная инфекция, латентная папилломавирусная инфекция, вирус папилломы человека, интерферон альфа-2b с антиоксидантами.*

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:
Абухалтам Ахмад Д.А. — https://orcid.org/0009-0002-7816-6054
Полеско И.В. — https://orcid.org/0000-0002-6041-717X
Халдин А.А. — https://orcid.org/0000-0002-3855-1655
Ким Д.Г. — https://orcid.org/0000-0002-8704-7527
Автор, ответственный за переписку: Д.А. Абухалтам Ахмад — e-mail: doctorahmadabuhaltam1989@gmail.ru

КАК ЦИТИРОВАТЬ:
Абухалтам Ахмад Д.А., Полеско И.В., Халдин А.А., Ким Д.Г. Совершенствование терапии латентных форм папилломавирусной инфекции. *Клиническая дерматология и венерология*. 2024;23(5):575–580. https://doi.org/10.17116/klinderma202423051575

Improvement of therapy of papillomavirus infection latent forms

© D.A. ABUKHALTAM AKHMAD[1], I.V. POLESKO[1], A.A. KHALDIN[2], D.G. KIM[2]

[1]Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;
[2]Moscow Scientific and Practical Center of Dermatovenereology and Cosmetology, Moscow, Russia

ABSTRACT

Background. The management of patients with asymptomatic papillomavirus infection is still a controversial issue. Previous studies have demonstrated the potential of using immunomodulatory therapy in patients with latent form of HPV-infection.

Objective. To optimize therapy in subjects with latent form of papillomavirus infection.

Material and methods. Prospective randomized controlled trial included 66 patients infected by HPV. Patients of study group received 3 courses of recombinant IFN alpha-2b with antioxidants by 1 suppository per rectum in a dose of 3 000 000 IU at the bedtime for 10 days. Patients of comparative group remained under medical observation without pharmacological intervention. A qualitative change of HPV content was identified and a quantitative load of HPV was monitored after 4 weeks in patients of both groups.

Results. Complete elimination of identified HPV genotypes has been found in 64.5% of patients in the study group, while in the comparison group only in 5.7% (p<0.001). The lack of qualitative changes in HPV content has been revealed in 68.6% of patients in the comparison group and in 12.9% of patients in the study group. The analysis of total viral load after treatment showed a reliable advantage of recombinant IFN alpha-2b: viral load reduced by 3.5 times in the study group, viral load did not change in the comparison group.

Conclusion. The study demonstrated a pronounced positive effect of examined drug in the treatment of papillomavirus infection latent forms. Course therapy with recombinant IFN alpha-2b combined with antioxidants allowed to achieve positive dynamics in 80% of patients, including complete HPV elimination in 64.5% and reduction of viral load by 3.5 times.

Keywords: *anogenital papillomavirus infection, latent papillomavirus infection, human papillomavirus, interferon alpha-2b with antioxidants.*

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:
Abukhaltam Akhmad D.A. — https://orcid.org/0009-0002-7816-6054
Polesko I.V. — https://orcid.org/0000-0002-6041-717X
Khaldin A.A. — https://orcid.org/0000-0002-3855-1655
Kim D.G. — https://orcid.org/0000-0002-8704-7527
Corresponding author: Abuhaltam Ahmad D.A. — e-mail: doctorahmadabuhaltam1989@gmail.ru

TO CITE THIS ARTICLE:
Abukhaltam Akhmad DA, Polesko IV, Khaldin AA, Kim DG. Improvement of therapy of papillomavirus infection latent forms. *Russian Journal of Clinical Dermatology and Venereology*. 2024;23(5):575–580. (In Russ.). https://doi.org/10.17116/klinderma202423051575

Введение

Широкая распространенность заболеваний, обусловленных вирусом папилломы человека (ВПЧ) [1], их высокая контагиозность и доказанная этиопатогенетическая роль в развитии рака аногенитальной области у женщин и мужчин [2, 3] делают поиск эффективных подходов к ведению пациентов с различными формами папилломавирусной инфекции (ПВИ) крайне актуальной задачей. До сих пор нет единого мнения о тактике ведения пациентов обоего пола с выявленной ДНК вируса, особенно высокого канцерогенного риска, и отсутствием видимых клинических проявлений — с субклинической и латентной формами ПВИ.

В основу настоящей работы легла гипотеза о том, что проведение иммуномодулирующей терапии у пациентов с бессимптомной формой ВПЧ-инфекции оправданно, так как способствует элиминации вируса из организма и, как следствие, снижению риска развития персистирующих форм инфекции и последующих неопластических процессов [4]. Нашей задачей было изучить эффективность препарата *Виферон*, интерферона альфа-2b (ИФН α-2b) в комплексе с высокоактивными антиоксидантами (витаминами С и Е), в отношении ВПЧ путем проведения качественного сравнительного исследования с группой наблюдения, а также количественного определения вирусной нагрузки в динамике до и после лечения.

Цель исследования — оптимизировать терапию у лиц с латентной формой ПВИ.

Материал и методы

В проспективное рандомизированное контролируемое исследование вошли 66 пациентов, обратившихся на прием в Центр вирусной патологии кожи и слизистых оболочек МНПЦДК с марта 2023 г. по апрель 2024 г.

Критерии включения: возраст старше 18 лет, выявление ВПЧ по результатам скринингового обследования, подписание пациентом информированного добровольного согласия на участие в исследовании.

В исследование не включали пациентов, у которых при осмотре выявляли клинические признаки ПВИ, а также пациентов, не давших согласия на участие в исследовании.

Пациенты были рандомизированы методом случайных чисел в две группы. В основной группе (n=31) пациенты получили три курса терапии препаратом рекомбинантного ИФН α-2b с витаминами С (аскорбиновая кислота) и Е (альфа-токоферола ацетат) в форме свечей для ректального введения (*Виферон*) по одной свече в дозировке 3 000 000 международных единиц (МЕ) на ночь в течение 10 дней с перерывом между курсами 10 дней. Через 4 нед после окончания третьего курса лечения пациентов приглашали на контрольное клинико-лабораторное обследование.

Пациенты группы сравнения (n=35) оставались под наблюдением без медикаментозного вмешательства. В обеих группах пациентам определяли качественное изменение содержания ВПЧ и контролировали количественную нагрузку ВПЧ через 4 нед. Критериями эффективности применения препарата являлись снижение вирусной нагрузки или элиминация ВПЧ.

Пациентам, вошедшим в исследование, определеляли ДНК ВПЧ с установлением типа вируса и вирусной нагрузки как в абсолютных значениях, так и в нормированных на концентрацию ДНК эпителиальных клеток человека (10^5) согласно формуле: lg (число копий ДНК ВПЧ в реакцию / число копий ДНК человека в реакцию × $2×10^5$) = lg (число копий ДНК ВПЧ на 10^5 клеток человека). Определяли типы ВПЧ 6, 11, 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68. У пациентов только с ВПЧ-6 или ВПЧ-11 суммарную вирусную нагрузку не определяли. Для исследования брали образцы клеток кожного эпителия

Таблица 1. **Суммарная вирусная нагрузка в обследуемых группах**
Table 1. **Total viral load in the examined groups**

Характеристика	Вся популяция	Основная группа	Группа сравнения
Число больных	56	25	31
M±*SD*	4,48±1,21	4,86±1,49	4,18±0,84
Me (25%; 75%)	4,20 (3,68; 5,02)	4,82 (3,70; 5,37)	4,10 (3,70; 4,72)
Min—max	2,80—7,58	2,80—7,58	3,02—6,33

и соскобное отделяемое слизистых оболочек нижних отделов репродуктивных органов, у женщин — цервикального канала и влагалища, у мужчин — передней уретры.

Обработка данных и статистические методы

При определении качественного изменения содержания ВПЧ выделяли четыре категории: отсутствие изменений, полная элиминация, частичная элиминация, изменение генотипического состава.

Для непрерывных переменных вычисляли число имеющихся наблюдений (*N*), медиану (Me), нижний квартиль (25%) и верхний квартиль (75%), среднее значение (*M*), стандартное отклонение (*SD*), минимальное значение (min) и максимальное значение (max). Для категориальных переменных вычисляли частоты и процентные доли. Доли категориальных переменных указаны в процентах от числа имеющихся наблюдений.

Показатели между группами сравнивали с помощью двусторонних статистических тестов при уровне значимости. Категориальные переменные сравнивали с применением критерия Пирсона или точного критерия Фишера. Непрерывные переменные сравнивали с помощью критерия Уилкоксона ранговых сумм.

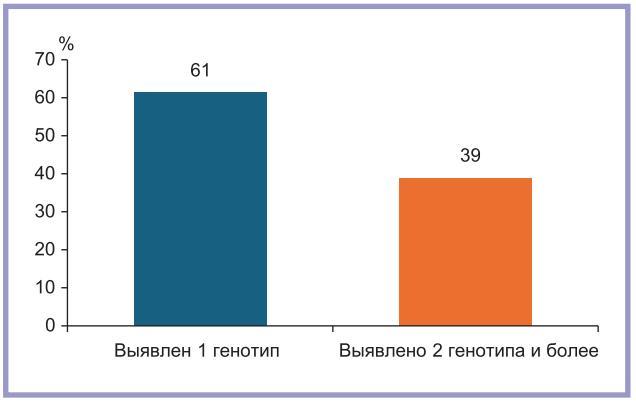


Рис. 1. **Частота выявления сочетанных генотипов ВПЧ в основной группе.**
Fig. 1. **Detection frequency of combined HPV genotypes in the comparative group.**

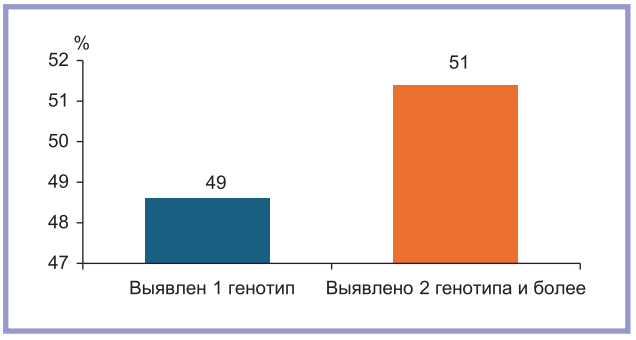


Рис. 2. **Частота выявления сочетанных генотипов ВПЧ в группе сравнения.**
Fig. 2. **Detection frequency of combined HPV genotypes in the comparison group.**

Результаты

В исследование вошли 66 пациентов в возрасте от 19 до 59 лет. Группы были сопоставимы по возрасту, полу и основным данным анамнеза (курение, употребление алкоголя, наркотиков, семейное положение, наличие в анамнезе контакта с партнером, инфицированным ВПЧ, наличие постоянного полового партнера, количество половых партнеров за последние 6 мес, использование барьерных методов защиты, гомосексуализм, наличие сопутствующих ИППП).

У женщин обследуемых групп (n=26) не выявлено достоверных различий в характере и количестве выделений из влагалища. В основной группе достоверно у большего числа пациентов обоего пола отмечены выделения из уретры (67,7% против 42,9% в группе сравнения; p=0,043). По характеру и количеству выделений из уретры группы достоверно не различались. Не получено также достоверных различий между двумя группами по таким параметрам, как гиперемия шейки матки у женщин и наличие крайней плоти у мужчин.

Данные суммарной вирусной нагрузки на момент начала исследования представлены в **табл. 1**.

Достоверной разницы по показателю «суммарная вирусная нагрузка» между двумя группами на начало исследования не отмечено (p=0,13, критерий Уилкоксона).

Частота инфицирования различными типами ВПЧ в исследуемых группах представлена на **рис. 1, 2**. В группе сравнения у бо́льшей доли пациентов зарегистрировано более одного генотипа ВПЧ по сравнению с основной группой (51% против 39%), однако различие недостоверно (p=0,3).

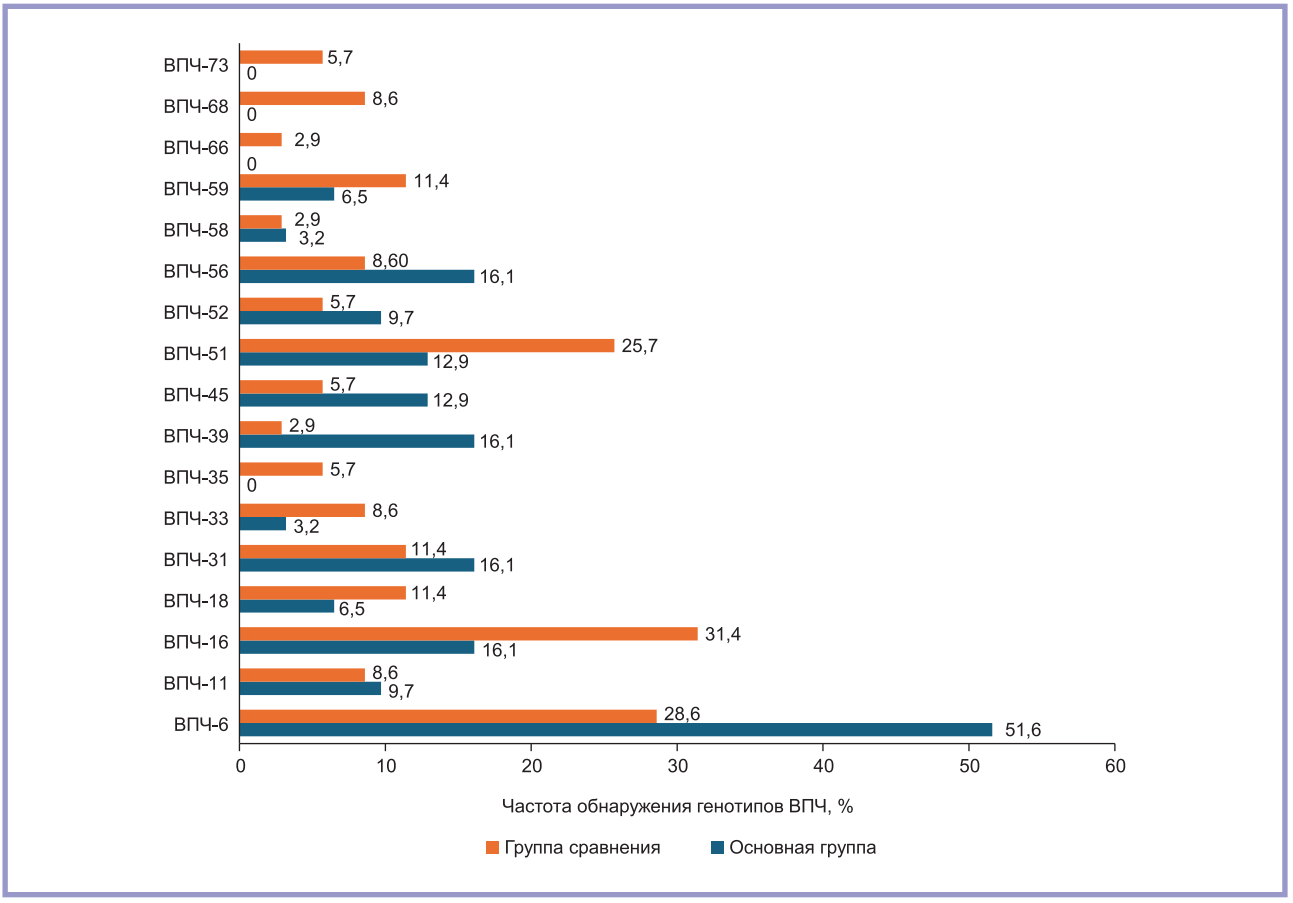


Рис. 3. **Распространенность различных генотипов ВПЧ у пациентов обследуемых групп.**

Fig. 3. **Prevalence of different HPV genotypes in patients of the examined groups.**

Распространенность различных генотипов ВПЧ у пациентов обследованных групп представлена на **рис. 3**.

Достоверных различий по частоте встречаемости различных генотипов ВПЧ между исследуемыми группами не получено. В основной группе наиболее часто определяли генотипы ВПЧ 6, 16, 31, 39 и 56, в группе сравнения — 6, 16, 18, 31, 51, 59.

Повторную оценку качественных и количественных изменений выявленных генотипов ВПЧ проводили через 4 нед после окончания лечения в основной группе и через 4 нед после первого осмотра в группе сравнения. Доля пациентов с полной элиминацией вируса была статистически значимо выше в группе получавших препарат рекомбинантного ИФН α-2b (64,5%), чем в группе наблюдения (5,7%) (p<0,001, точный критерий Фишера), при этом доля пациентов, у которых на контрольном визите не выявлено изменений качественного генотипического состава ВПЧ, в основной группе была статистически значимо ниже (12,9%), чем в группе сравнения (68,6%) (p<0,001). Доли пациентов с частичной элиминацией и изменением генотипического состава статистически значимо не различались в группах **(рис. 4, 5)**.

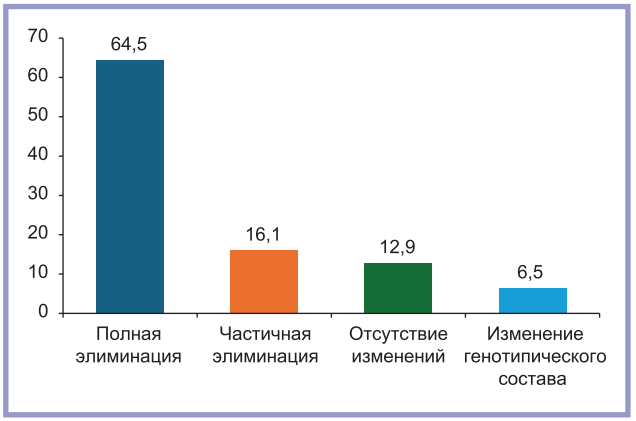


Рис. 4. **Динамика элиминации ВПЧ в основной группе (n=31), %.**

Fig. 4. **HPV elimination dynamics in the study group (n=31), %.**

Достоверные различия получены и при сравнении суммарной вирусной нагрузки в исследуемых группах на контрольном визите. Данные представлены в **табл. 2**.

Из представленных в **табл. 2** данных видно, что в группе пациентов, получавших противовирусную и иммуномодулирующую терапию препаратом рекомбинантного ИФН α-2b (*Виферон*), после лечения

Таблица 2. **Суммарная вирусная нагрузка в обследуемых группах на первом и контрольном визитах**
Table 2. **Total viral load in the examined groups at the first and control visits**

Характеристика	Вся популяция		Основная группа		Группа сравнения	
	1-й визит	2-й визит	1-й визит	2-й визит	1-й визит	2-й визит
Число больных	56	56	25	25	31	31
M±*SD*	4,48±1,21	2,97±2,24	4,86±1,49	1,36±1,91	4,18±0,84	4,27±1,55
Me (25%; 75%)	4,20 (3,68; 5,02)	3,46 (0,00; 4,68)	4,82 (3,70; 5,37)	0,00 (0,00; 3,40)	4,10 (3,70; 4,72)	4,40 (3,40; 5,02)
Min—max	2,80—7,58	0,00—6,74	2,80—7,58	0,00—5,22	3,02—6,33	0,00—6,74

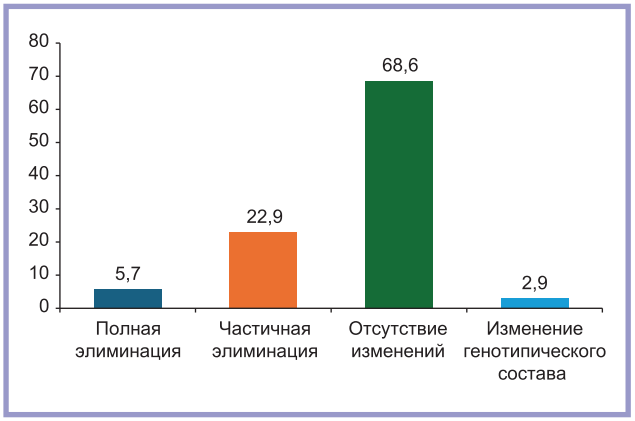


Рис. 5. **Динамика элиминации ВПЧ в группе сравнения (*n*=35), %.**
Fig. 5. **HPV elimination dynamics in the comparison group (*n*=35), %.**

суммарная вирусная нагрузка снизилась с 4,86 ±1,49*[1] до 1,36±1,91* по сравнению с группой, не получавшей терапию, где снижения вирусной нагрузки не произошло: 4,18±0,84* на первом приеме и 4,27±1,55* на контрольном приеме. Разница между двумя группами в конце наблюдения статистически достоверна (p<0,001, критерий Уилкоксона ранговых сумм).

Обсуждение

Полученные ранее данные свидетельствуют о потенциальном положительном влиянии иммуномодулирующей терапии высокими дозами препарата ИФН α-2b на элиминацию ВПЧ, в том числе высокого онкогенного риска. Данная тема требовала более глубокого изучения, включая оценку вирусной нагрузки в динамике и сравнение с группой, не получающей лечения.

Мы обследовали 66 взрослых пациентов обоего пола с латентной ПВИ. Пациенты были рандомизированы в две группы. В основой группе пациенты получали иммуномодулирующую и противовирусную терапию препаратом рекомбинантного ИФН α-2b с витаминами С и Е (*Виферон*) в дозировке 3 000 000 МЕ по одной ректальной свече на ночь в течение 10 дней тремя курсами с интервалом 10 дней. В группе сравнения пациенты не получали лечения и находились под наблюдением.

Суммарная вирусная нагрузка в обеих группах на начало исследования достоверно не различалась и составила 4,86±1,49* в основной группе и 4,18±0,84* в группе сравнения (p=0,13). По частоте обнаружения различных генотипов ВПЧ группы также были сопоставимы. Наиболее распространенными выявленными генотипами ВПЧ в основной группе были 6, 16, 31, 39 и 56, в группе сравнения — 6, 16, 18, 31, 51, 59.

Курсовое назначение препарата рекомбинантного ИФН α-2b по указанной схеме показало явное преимущество по сравнению с группой пациентов, не получавших лечение. В основной группе через 4 нед после последнего курса терапии полную элиминацию определяемых генотипов ВПЧ наблюдали у 64,5% пациентов, в то время как в группе сравнения только у 5,7% (p<0,001). Отсутствие качественных изменений содержания ВПЧ в группе сравнения отмечено у 68,6% пациентов, в то время как в основной группе только у 12,9%. Кроме того, анализ суммарной вирусной нагрузки после лечения показал достоверное преимущество препарата ИФН α-2b: в то время как в основной группе наблюдали снижение вирусной нагрузки в 3,5 раза — с 4,86±1,49* до 1,36±1,91*, в группе сравнения вирусная нагрузка не изменилась — 4,18±0,84* на первом приеме и 4,27±1,55* на контрольном приеме. На контрольном обследовании между двумя группами определена статистически значимая разница (p<0,001).

Переносимость препарата в течение всего курса терапии была хорошая, значимых побочных явлений и нежелательных реакций, потребовавших отмены препарата, не зарегистрировано.

Несмотря на отсутствие клинической симптоматики, латентные формы ПВИ требуют внимания со стороны пациента и настороженности врача. Длительная персистенция ВПЧ высокого онкогенного риска в организме создает риск интраэпителиальной неоплазии и развития рака аногенитальной области не только у женщин, но и у мужчин. Работа иммунной системы в большинстве случаев способствует быстрой элиминации вируса из организма [5], однако вирусы папилломы способны ускользать от действия иммунной системы благодаря многочисленным механизмам эвазии, например уменьшая экс-

[1]* — lg копий ДНК/10^5 клеток.

прессию интерферона I типа в клетках хозяина [6, 7]. Имеющиеся нарушения иммунитета также создают разрешающие условия для длительной персистенции вируса [6, 8].

Заключение

Перечисленные факты обусловливают необходимость применения у пациентов с латентными формами ПВИ препаратов, направленных на коррекцию нарушений иммунитета, обладающих противовирусным и иммуномодулирующим действием. В настоящем исследовании продемонстрирован выраженный положительный эффект применения препарата ИФН α-2b с антиоксидантами (*Виферон*) в терапии латентных форм ПВИ. Курсовая терапия позволила добиться положительной динамики у 80% пациентов, в том числе полной элиминации ВПЧ у 64,5% пациентов, и снижения вирусной нагрузки в 3,5 раза.

Участие авторов:
Концепция и дизайн исследования — И.В. Полеско, А.А. Халдин
Сбор и обработка материала — Д.А. Абухалтам Ахмад, Д.Г. Ким
Статистическая обработка — Д.А. Абухалтам Ахмад
Написание текста — Д.А. Абухалтам Ахмад
Редактирование — И.В. Полеско, А.А. Халдин

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Authors' contributions:
The concept and design of the study — I.V. Polesko, A.A. Khaldin
Collecting and interpreting the data — D.A. Abukhaltam Akhmad, D.G. Kim
Statistical analysis — D.A. Abukhaltam Akhmad
Drafting the manuscript — D.A. Abukhaltam Akhmad
Revising the manuscript — I.V. Polesko, A.A. Khaldin

The authors declare no conflict of interest.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Хрянин А.А., Тапильская Н.И., Кнорринг Г.Ю. Современные представления о папилломавирусной инфекции: эпидемиология и тактика ведения пациентов с аногенитальными бородавками. *Клиническая дерматология и венерология*. 2020;19(5):719-728.
Khryanin AA, Tapilskaya NI, Knorring GYu. Modern concepts of papillomavirus infection: epidemiology and tactics of management of patients with anogenital warts. *Russian Journal of Clinical Dermatology and Venereology*. 2020;19(5):719-728. (In Russ.).
https://doi.org/10.17116/klinderma202019051719
2. Зиганшин А.М., Кейдар С.В., Халитова Р.Ш., Мулюков А.Р., Мухамедьярова Э.Н. Вирус папилломы человека: этиология, патогенез, роль и значение в развитии рака шейки матки. *Гинекология*. 2023;25(1):17-21.
Ziganshin AM, Keidar SV, Khalitova RSh, Mulyukov AR, Mukhamedyarova EN. Human papillomavirus: etiology, pathogenesis, role and significance in the development of cervical cancer. *Ginekologiya*. 2023;25(1):17-21. (In Russ.).
https://doi.org/10.26442/20795696.2023.1.202070
3. Заридзе Д.Г., Максимович Д.М., Стилиди И.С. Рак шейки матки и другие ВПЧ ассоциированные опухоли в России. *Вопросы онкологии*. 2020;66(4):325-335.
Zaridze DG, Maksimovich DM, Stilidi IS. Cervical cancer and other HPV-associated tumors in Russia. *Voprosy onkologii*. 2020;66(4):325-335. (In Russ.).
https://doi.org/10.37469/0507-3758-2020-66-4-325-335
4. Абухалтам Ахмад Д.А., Халдин А.А., Полеско И.В., Ким Д.Г. Возможности применения препарата рекомбинантного интерферона альфа-2b с антиоксидантами у взрослых пациентов с латентными и субклиническими формами папилломавирусной инфекции. *Вестник последипломного медицинского образования*. 2024;1:28-33.
Abuhaltam Ahmad DA, Khaldin AA, Polesko IV, Kim DG. The possibilities of using recombinant interferon alpha-2b with antioxidants in adult patients with latent and subclinical forms of papillomavirus infection. *Vestnik poslediplomnogo meditsinskogo obrazovaniya*. 2024;1:28-33. (In Russ.).
5. Quinlan JD. Human Papillomavirus: Screening, Testing, and Prevention. *Am Fam Physician*. 2021;104(2):152-159.
6. Liu Y, Li H, Pi R, Yang Y, Zhao X, Qi X. Current strategies against persistent human papillomavirus infection (Review). *International Journal of Oncology*. 2019;55(3):570-584.
https://doi.org/10.3892/ijo.2019.4847
7. Hewavisenti RV, Arena J, Ahlenstiel CL, Sasson SC. Human papillomavirus in the setting of immunodeficiency: Pathogenesis and the emergence of next-generation therapies to reduce the high associated cancer risk. *Frontiers in Immunology*. 2023;14. Accessed June 15, 2024.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36960048
https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1112513
8. Чернов В.С., Патлусов Е.П., Абрамова Т.С., Кузнецов П.Л., Юлчурин Р.К. Папилломавирусная инфекция: обзор современной литературы. *Уральский медицинский журнал*. 2019;172(4):123-129.
Chernov VS, Patlusov EP, Abramova TS, Kuznetsov PL, Yulchurin RK. Papillomavirus infection: a review of modern literature. *Ural'skij meditsinskij zhurnal*. 2019;172(4):123-129. (In Russ.).

Поступила в редакцию 01.07.2024
Received 01.07.2024
Принята к печати 02.08.2024
Accepted 02.08.2024