

Е. В. КОЛЕСНИКОВА, Г. А. ПЕНЖОЯН, А. В. ЖАРОВ, С. В. СТОРОЖУК

ОЦЕНКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ ЦИТОКИНОВОГО СТАТУСА У ПАЦИЕНТОК С РАЗЛИЧНЫМИ ВАРИАНТАМИ ТЕЧЕНИЯ ПАПИЛЛОМАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Седина, 4, Краснодар, Россия, 350063

АННОТАЦИЯ

Цель. Оценить показатели некоторых про- и противовоспалительных цитокинов у пациенток с различными формами папилломавирусной инфекции (ПВИ), провести клиническую оценку эффективности применения препарата, содержащего комплекс натрия дезоксирибонуклеата с железом.

Материалы и методы. Обследование женщин с латентным течением ПВИ и с наличием интраэпителиального поражения шейки матки легкой степени L-SIL (Lowgrade Squamous Intraepithelial Lesions) проводилось с использованием жидкостной цитологии ThinPrepR, кольпоскопии, биопсии шейки матки, определение HPV 16, 18 в цервикальном мазке ДНК-методами (ПЦР в режиме реального времени). Также проводилось количественное определение цитокинов (ИНФ-гамма, ИЛ-2, ИЛ-10, ФНО-альфа) на системном уровне иммуноферментным методом. Повторное обследование проводилось после курса лечения препаратом, содержащим комплекс натрия дезоксирибонуклеата с железом, через 3 и 6 месяцев.

Результаты. У 94% пациенток с латентным течением ПВИ и у 75% пациенток с L-SIL через 6 месяцев после терапии ВПЧ методом ПЦР не был обнаружен. У пациенток с латентным течением ПВИ до лечения выявлено достоверное повышение уровней ИНФγ, ФНО-α и ИЛ-10. У пациенток с L-SIL до лечения – менее значительное увеличение уровня ИНФγ и ФНО-α, а уровни ИЛ-10 и ИЛ-2 не имели значимых достоверных отклонений. Через 3 месяца после лечения у пациенток с латентным течением ПВИ отмечено снижение концентрации ИНФγ, ФНОα и ИЛ-10 до показателей условно здоровых женщин. У пациенток с L-SIL выявлено незначительное снижение концентрации ФНОα и снижение концентрации ИЛ-10 до показателей условно здоровых женщин. Уровень ИНФγ и ИЛ-2 остался практически таким же, как и до лечения.

Заключение. Применение препарата, содержащего комплекс натрия дезоксирибонуклеата с железом, при латентном течении ПВИ может способствовать предотвращению перехода латентного течения ПВИ в субклиническую и клинические формы. Подтверждена клиническая эффективность препарата Ферровир, проявляющаяся в том, что у пациенток из группы с латентным течением папилломавирусной инфекции через 6 месяцев после лечения ДНК вируса в крови перестала определяться в 94% случаев. Отмечена недостаточная реакция иммунной системы на ВПЧ при L-SIL, так же, как и менее выраженная клиническая эффективность препарата Ферровир в данной группе. Можно предположить, что более выраженный клинический эффект при лечении пациенток с L-SIL можно получить при использовании комплексной терапии, включающей назначение препарата Ферровир и деструктивные методы лечения шейки матки, либо дополнительное назначение таргетной терапии, направленной на лечение уже пораженных и измененных клеток эпителия шейки матки.

Ключевые слова: цитокины, ПВИ, иммунитет, патология шейки матки

Для цитирования: Колесникова Е.В., Пенжоян Г.А., Жаров А.В., Сторожук С.В. Оценка показателей цитокинового статуса у пациенток с различными вариантами течения папилломавирусной инфекции. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2018; 25(4): 43-50. DOI: 10.25207 / 1608-6228-2018-25-4-43-50

For citation: Kolesnikova E.V., Penzhoyan G.A., Zharov V.A., Storozhuk S.V. Evaluation of the cytokine status in patients with different variants of the course of HPV infection. *Kubanskij nauchnyj medicinskij vestnik*. 2018; 25(4): 43-50. (In Russ., English abstract). DOI: 10.25207 / 1608-6228-2018-25-4-43-50

E. V. KOLESNIKOVA, G. A. PENZHoyAN, V. A. ZHAROV, S. V. STOROZHUK

EVALUATION OF THE CYTOKINE STATUS IN PATIENTS WITH DIFFERENT VARIANTS
OF THE COURSE OF HPV INFECTION

Federal state budgetary educational institution "Kuban state medical University" of the Ministry of health of the Russian Federation, 4 Sedina str., Krasnodar, Russia, 350063.

ABSTRACT

Aim. To evaluate the performance of some pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines in patients with various forms of papillomavirus infection (PVI), to conduct a clinical evaluation of the effective application of the drug containing a complex of sodium deoxyribonucleate with iron.

Materials and methods. The examination of women with a latent course of PVI and a mild case of intraepithelial lesions of the cervix L-SIL (Lowgrade Squamous Intraepithelial Lesions) was conducted using a liquid-based Cytology ThinPrepR, colposcopy, biopsy of cervix, detection of HPV 16 and 18 in the cervical smear by DNA techniques (PCR in real time). Also, cytokines (IFN-gamma, IL-2, IL-10, TNF-alpha) were quantified at the systemic level by the immunoenzyme method. The repeated examination was carried out after a course of treatment with a drug containing a complex of sodium deoxyribonucleate with iron in 3 and 6 months.

Results. After 6 months of HPV therapy PCR was not detected in 94% of patients with a latent course of PVI and 75% of patients with L-SIL. Patients with a latent course of PVI showed a significant increase in the levels of IFN γ , TNF- α and IL-10 before the treatment. Patients with L-SIL showed less significant increase in IFN γ and TNF- α before the treatment, the levels of IL-10 and IL-2 had no significant deviations. After 3 months of the treatment patients with a latent course of PVI showed a decrease in the concentration of IFN γ , TNF- α and IL-10 to the indicators of conditionally healthy women. Patients with L-SIL showed a slight decrease in the concentration of TNF- α and a decrease in the concentration of IL-10 to the indicators of conditionally healthy women. The level of IFN γ and IL-2 remained almost at the same level as before the treatment.

Conclusion. The use of a drug containing a complex of sodium deoxyribonucleate with iron during a latent course of PVI can help to prevent its transition to subclinical and clinical forms. The clinical efficacy of the drug Ferrovir was confirmed, manifested in the fact that 6 months after the treatment the virus DNA ceased to be determined in 94% of cases in patients from the group with a latent course of papillomavirus infection. There was a lack of immune response to HPV in L-SIL, as well as less pronounced clinical efficacy of Ferrovir in this group. It can be assumed that a more pronounced clinical effect in the treatment of patients with L-SIL can be obtained by using the complex therapy, including the appointment of the drug Ferrovir and destructive methods of treatment of the cervix or an additional prescription of the targeted therapy, aimed at the treatment of already affected and altered cells of the cervical epithelium.

Keywords: cytokines, PVI, immunity, cervical pathology

Введение

Вопрос ведения и лечения пациенток с папилломавирусной инфекцией (ПВИ) остается актуальным в настоящее время. После того, как произошло инфицирование вирусом папилломы человека (ВПЧ), ЦИН высокой степени развивается довольно быстро, в среднем, уже через 3 года (у 27% женщин). Причем, длительная (более 2 лет) персистенция ВПЧ является одним из главных факторов прогрессирования заболевания и появления тяжелых неоплазий [1]. Одни из наиболее распространенных генотипов ВПЧ, вызывающих развитие рака шейки матки (РШМ) – это ВПЧ 16, 18, 31 и 45-го типа. При этом более 70% случаев рака шейки матки обуславливают именно ВПЧ 16 и 18-го типа [2, 3, 4].

Существуют следующие варианты течения ПВИ [5]: латентное течение (нет клинических проявлений, имеет место кольпоскопическая, цитологическая и гистологическая норма, но при этом ДНК-методами обнаруживается ВПЧ-инфекция); продуктивная инфекция (папилломы, кондиломы); дисплазия; инвазивная опухоль или карцинома. В настоящее время актуальным является разделение ВПЧ-ассоциированных преинвазивных поражений нижнего отдела генитального тракта на поражения легкой и тяжелой степени (LSIL и HSIL) [6]. Интраэпителиальная неоплазия легкой степени (LSIL), к которой относят ВПЧ-эффект и CIN I, имеет доброкачественный характер и является проявлением продуктивной ПВИ. Интраэпи-

телиальная неоплазия тяжелой степени (HSIL), к которой относят CIN II и CINIII, является следствием персистирующей инфекции онкогенными типами ВПЧ, когда имеет место поражение с высокой вероятностью интеграции вируса в геном клетки. Именно HSIL считаются истинным предшественником РШМ.

Интересным является факт, что ВПЧ может длительно персистировать в организме, «обходя» иммунные механизмы защиты, в т.ч. за счет отсутствия этапа виремии и выработки вирусных белков, способных подавлять иммунный ответ [7]. Также персистенция вируса, и, как результат, прогрессии патологического процесса способствуют изменения цитокинового статуса [8]. Отмечено, что при наличии LSIL преобладают противовоспалительные цитокины (это может являться одним из факторов персистенции вируса), а у пациенток с латентным течением ВПЧ чаще встречается провоспалительный генотип цитокинового статуса [9]. Также установлено, что при наличии CIN у женщин угнетен синтез Th1-звена цитокинов в виде снижения соотношения уровней ИЛ-12/ИЛ-10 [10]. В ряде исследований показано, что ФНО α ингибирует пролиферацию здоровых эпителиальных клеток шейки матки, а в случае инфицирования эпителия ВПЧ 16 и 18-го типа, тот же ФНО α уже стимулирует пролиферацию пораженных клеток [11]. Таким образом, при нарушении иммунного контроля, ПВИ может прогрессировать от латентной формы до субклинической и клинической. И

также, наоборот, при нормализации показателей цитокинового статуса, есть возможность вызвать регресс неопластического процесса, причем на любом этапе заболевания [12]. Данные факты свидетельствуют о значительной роли иммунной системы и цитокинового баланса в предотвращении возникновения рака шейки матки.

На данный момент общепринятого единого стандарта ведения пациенток с ПВИ не существует. Это объясняется множеством спорных вопросов и разногласий в подходах к ведению пациенток с ПВИ [13]. Однако в последнее время наметилась тенденция к более щадящей и выжидательной тактике ведения пациенток данной группы. Так, ведение пациенток с LSIL (в т.ч. CIN I) требует активного наблюдения с использованием кольпоскопии и цитологического исследования, но хирургическое лечение, как правило, можно не проводить до 2 лет (ввиду возможной спонтанной регрессии, особенно у молодых женщин) [14]. Тем не менее у такой выжидательной тактики имеются определенные риски. И в некоторых случаях, при наличии высокой вирусной нагрузки, без проведения противовирусной терапии, у пациенток даже с латентным течением ПВИ имеется вероятность прогрессирования патологического процесса, и, соответственно, перехода ПВИ из латентной в субклиническую и клиническую стадии. Это обуславливает включение в терапию женщин с наличием высокого титра онкогенных типов ВПЧ препаратов противовирусного действия [15, 16, 17]. Дополнительным обоснованием использования противовирусных и иммуномодулирующих средств при лечении пациенток с ПВИ являются иммунологические нарушения, характерные для ВПЧ-инфекции [18, 12]. Известно, что даже в случае проведения деструктивных методов лечения, когда имеет место только удаление очага поражения, полной элиминации возбудителя не происходит, и вирус может оставаться во внешне здоровых тканях по периферии очага [19]. Учитывая этот факт, а также вышеуказанные изменения в иммунной системе на фоне ПВИ, комплексное лечение пациенток с HSIL также должно включать не только локальную деструкцию, но и системное противовирусное воздействие [20, 21, 22].

Цель исследования: оценить показатели не-которых про- и противовоспалительных цитокинов у пациенток с различными формами ПВИ, а также провести клиническую оценку эффективности применения препарата Ферровир у женщин с латентным течением ПВИ и женщин с L-SIL.

Материалы и методы

Было проведено обследование 117 женщин (75 пациенток с наличием ПВИ и 42 пациентки без ПВИ). К группе I были отнесены 30 женщин с латентным течением ПВИ, и 45 пациенток с наличием интраэпителиальной неоплазии шейки матки легкой степени – L-SIL – были отнесены ко II группе.

Группу контроля составили 42 женщины без ПВИ в анамнезе и клинических, лабораторно-инструментальных признаков ПВИ на момент исследования. Критериями включения являлись: возраст от 18 до 50 лет; отсутствие (для I группы) и наличие (для II группы) ВПЧ – ассоциированных пораженный эпителия шейки матки (LSIL), подтвержденных PAP-тестом/ жидкостной цитологией Thin Prep R, результатами кольпоскопического исследования, а также гистологического исследования (по показаниям); наличие в соскобе шейки матки ВПЧ 16-го и 18-го типов (выявленных методом ПЦР в режиме реального времени) в количестве $>10^3$ (для обеих групп); отсутствие противовирусной и иммуномодулирующей терапии за предшествующие 3 месяца до включения пациента в исследование; соблюдение указаний врача. Критерии исключения: инфекционно-воспалительные заболевания малого таза в стадии обострения, требующие назначения антибактериальной терапии; сопутствующие ИППП – сифилис, гонорея, хламидиоз, трихомониаз, генитальный герпес (с манифестными проявлениями); вульво-вагинальный кандидоз в стадии обострения; злокачественные заболевания шейки матки; отсутствие готовности к сотрудничеству со стороны пациентки. Также проводилось количественное определение цитокинов (ИФН γ , ИЛ-2, ИЛ-10, ФНО α) на системном уровне (периферическая кровь) иммуноферментным методом с помощью тест-систем «Вектор-Бест» (Новосибирск). Учет реакции, построение калибровочных графиков и определение концентрации цитокинов проводили на фотометре вертикального сканирования ANTHOS 2010 (Великобритания) с помощью программного обеспечения ADAP Software, версия 2.0. Повторное исследование иммунологических показателей, определение наличия и количества HPV 16, 18 в соскобе с шейки матки осуществляли после лечения отечественным иммуномодулирующим препаратом Ферровир через 3 месяца (с учетом индивидуальных особенностей иммунной системы пациенток и возможной вариации длительности иммунного ответа на препарат), а также цитологический контроль, кольпоскопия и ПЦР к HPV 16, 18, – через 6 месяцев после лечения. У женщин из I группы (с латентным течением ПВИ) в качестве монотерапии препарат Ферровир, 15 мг/мл – вводился внутримышечно по 5 мл (75 мг) 1 раз в сутки через 24 часа в количестве 10 инъекций. Что касается женщин из II группы, с наличием L-SIL, то в 9 случаях (при наличии гистологически подтвержденной плоской кондиломы шейки матки), помимо консервативной терапии препаратом Ферровир (15 мг/мл – вводился внутримышечно по 5 мл (75 мг) 1 раз в сутки через 24 часа в количестве 10 инъекций), пациенткам проводилась электрохирургическая деструкция аппаратом «Фотек Е80М», с учетом того, что радиоволновая эксцизия на данный момент является наиболее оптимальным методом хирургического лечения при диспла-

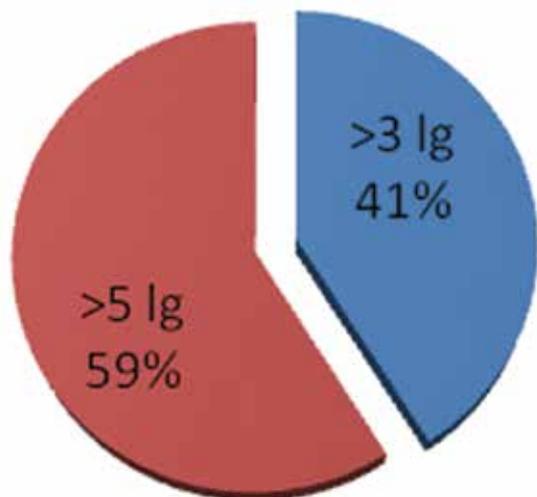


Рис. 1. Титр ВПЧ у пациенток с латентным течением ПВИ до лечения.

Fig. 1. The titer of HPV in patients with a latent PVI before the treatment.

зии шейки матки [25]. В остальных случаях женщинам из II группы препарат Ферровир вводился в виде монотерапии (15 мг/мл – внутримышечно по 5 мл (75 мг) 1 раз в сутки через 24 часа в количестве 10 инъекций). Препарат Ферровир содержит комплекс натрия дезоксирибонуклеата с железом, который относится к фармакологической группе противовирусных средств, эффективен в отношении различных ДНК – и РНК-содержащих вирусов. Иммуотропные свойства препарата проявляются в воздействии на клеточное и гуморальное звено иммунитета. Противовирусная активность препарата связана с индукцией хемокинов и цитокинов, связывающихся с рецепторами для ФНО. Последние вызывают активацию макрофагов, гранулоцитов и цитотоксических клеток, усиление адгезии лейкоцитов/эндотелиальных клеток, гипертермию, индукцию синтеза белков острой фазы, стимуляцию ангиогенеза и повышение продукции МНС-антигенов класса II [23]. На сегодняшний день имеются научные исследования, которые подтверждают эффект препарата Ферровир, например, при лечении ВИЧ, а также при профилактике рецидивов и комплексном лечении ВПГ-2 [24]. Таким образом, мы предположили, что применение Ферровира будет сдерживать репликацию ВПЧ, снижать вирусную нагрузку у пациенток с ПВИ, а значит – удлинять период ремиссии и предотвращать прогрессирование неопластического процесса.

Учитывая половой путь передачи ВПЧ-инфекции, с целью предупреждения реинфекции, пациенткам был рекомендован половой покой на время лечения, а также обследование их половых партнеров на ВПЧ, и лечение, в случае положительных результатов обследования.

Для расчета статистических показателей с определением t-критерия Стьюдента использовались программы «Microsoft Exce» и пакет прикладных программ «Statistica 6.0».

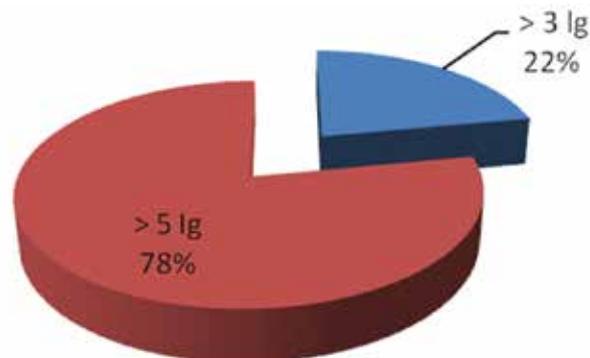


Рис. 2. Титр ВПЧ у пациенток с L-SIL до лечения.
Fig. 2. The titer of HPV in patients with L-SIL before the treatment.

Результаты и обсуждение

У пациенток из основной группы (I и II группы) методом ПЦР были обнаружены высокоонкогенные типы ВПЧ (16 и 18 тип – у 55%, 16 тип – у 22%, 18 тип – у 23%). При этом в I группе повышенная вирусная (> 5 lg ДНК ВПЧ/10 в 5 степени клеток) и значимая (>3 lg) нагрузка выявлена соответственно у 59% и у 41% пациенток (рис. 1). Во II группе (с L-SIL) повышенная вирусная (> 5 lg ДНК ВПЧ/10 в 5 степени клеток) и значимая (>3 lg) нагрузка выявлена соответственно у 78% и у 22% пациенток (рис. 2).

Через 3 месяца после лечения в I группе ВПЧ был выявлен лишь в 26% случаев, при этом незначительная вирусная нагрузка (< 2 lg 10 в 5 степени клеток) определялась в 20% случаях, и только у 6% (2 пациентки) вирусная нагрузка оставалась значимой (> 3 lg). Через 6 месяцев после лечения во I группе ВПЧ с незначительной вирусной нагрузкой (< 2 lg 10 в 5 степени клеток) был выявлен в 6% случаев, в то время как у остальных 94% ВПЧ методом ПЦР не был обнаружен (рис. 3).

У всех пациенток I группы, через 6 месяцев после лечения, цитологическими и кольпоскопическими методами не было выявлено ВПЧ-ассоциированных поражений эпителия шейки матки. Полученные данные свидетельствуют о высокой клинической эффективности препарата Ферровир у пациенток с латентным течением ПВИ.

Что касается II группы, то через 3 месяца после лечения у пациенток с L-SIL ВПЧ был выявлен в 66% случаев, при этом, незначительная вирусная нагрузка (< 2 lg 10 в 5 степени клеток) определялась в 30% случаях, и у 34% вирусная нагрузка оставалась значимой (> 3 lg). Через 6 месяцев после лечения во II группе ВПЧ с незначительной вирусной нагрузкой (< 2 lg 10 в 5 степени клеток) был выявлен в 23% случаев, у 1 пациентки (2%) вирусная нагрузка оставалась значимой (> 3 lg), в то время как у остальных 75% ВПЧ не был обнаружен (рис. 4).

При этом у пациенток из II группы через 6 меся-

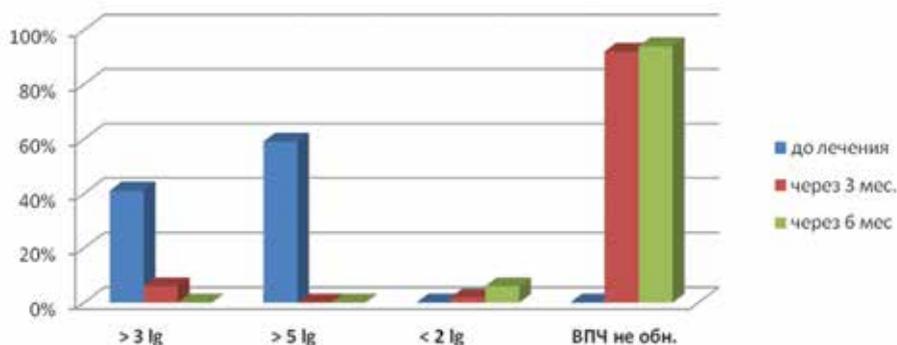


Рис. 3. Титр ВПЧ у пациенток с латентным течением ПВИ после лечения.
Fig. 3. The titer of HPV in patients with a latent PVI after the treatment.

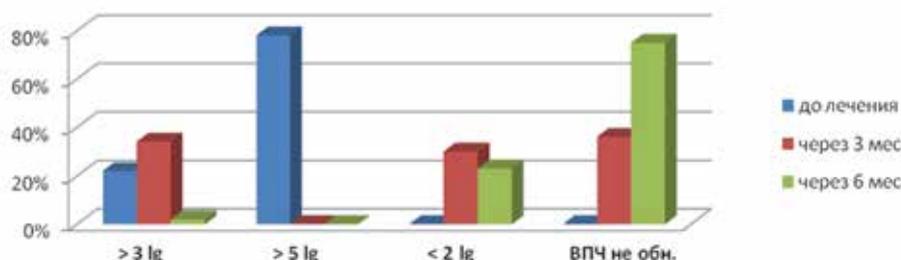


Рис. 4. Титр ВПЧ у пациенток с L-SIL после лечения.
Fig. 4. The titer of HPV in patients with L-SIL after the treatment.

цев после лечения, цитологическими и кольпоскопическими методами не было выявлено ВПЧ-ассоциированных поражений эпителия шейки матки у 67% (сюда же вошли и пациентки после электрохирургической деструкции плоской кондиломы шейки матки). В то же время, у 33% женщин выявлялись кольпоскопические и цитологические признаки ПВИ – L-SIL. Менее выраженный клинический эффект от препарата Ферровир в группе пациенток с L-SIL, возможно, обусловлен необходимостью увеличения курса терапии, либо назначения комплексной терапии, включающей, кроме препарата Ферровир, либо таргентное лечение, направленное на пораженные вирусом клетки, либо использование деструктивных методов. Последнее подтверждается тем, что у всех пациенток, прошедших как консервативное лечение препаратом Ферровир, так и электрохирургическую деструкцию патологии шейки матки, через 6 месяцев

после лечения не было выявлено ни самого ВПЧ (методом ПЦР), ни цитологических и кольпоскопических изменений на шейке матке.

При изучении цитокинового профиля у пациенток I группы (табл. 1) до лечения выявлено достоверное повышение уровней ИНФγ (27,81±1,72) и ФНО-α (3,37±0,42) против 18,4±0,91 и 1,96±0,12, соответственно, в контрольной группе условно здоровых женщин. Отмечен рост концентраций ИЛ-10 (4,06 ± 0,75) и ИЛ-2 (2,87±0,40) относительно группы здоровых женщин (3,62±0,52 и 2,03±0,24, соответственно). При повторном изучении цитокинового профиля у пациенток I группы после лечения препаратом Ферровир отмечено снижение концентрации ИНФγ (17,76±1,54) и ФНОα (1,78±0,15) до показателей контрольной группы, а также достоверное снижение концентрации противовоспалительного цитокина ИЛ-10 (2,92±0,34), что подтверждает иммуномодулирующее действие препа-

Таблица 1 / Table 1

Цитокиновый статус у пациенток с латентным течением ПВИ до и после лечения (M±m, p)

Cytokine status in patients with latent PVI before and after the treatment (M±m, p)

Группа	ФНОα, пкг\мл	ИЛ-2, пкг\мл	ИЛ-10, пкг\мл	ИФН-γ, пкг\мл
Контроль-здоровые (n=42)	1,96±0,12	2,03±0,24	3,62±0,52	18,40±0,91
Латентное течение ПВИ до лечения (n=30)	3,37±0,42*	2,87±0,40	4,06±0,75	27,81±1,72*
Латентное течение ПВИ после лечения (n=30)	1,78±0,15	2,86±0,38	2,92±0,34*	17,76±1,54

Примечание: * – достоверность отличий от контроля (p<0,01).

Цитокиновый статус у пациенток с L-SIL до и после лечения (M±m, p)
 Cytokine status in patients with L-SIL before and after the treatment (M±m, p)

Группа	ФНОα, пкг/мл	ИЛ-2, пкг/мл	ИЛ-10, пкг/мл	ИФН – γ, пкг/мл
Контроль-здоровые (n=42)	1,96±0,12	2,03±0,24	3,62±0,52	18,40±0,91
Пациентки с LSIL до лечения (n=45)	3,01±0,22*	2,48±0,21	3,94±0,30	21,60±1,19*
Пациентки с LSIL после лечения (n=45)	2,66±0,19*	2,65±0,24	3,57±0,32	21,75±0,98*

Примечание: * – достоверность отличий от контроля (p<0,01)

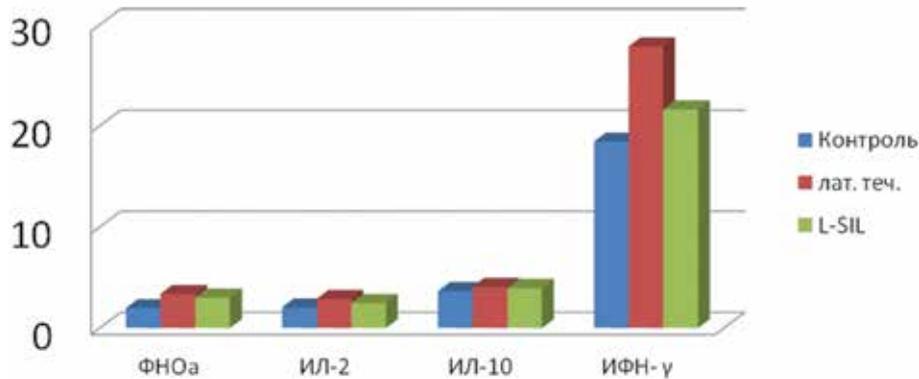


Рис. 5. Цитокиновый статус у пациенток I, II группы и контроля до лечения.
Fig. 5. Cytokine status in group I, II patients and control before treatment.

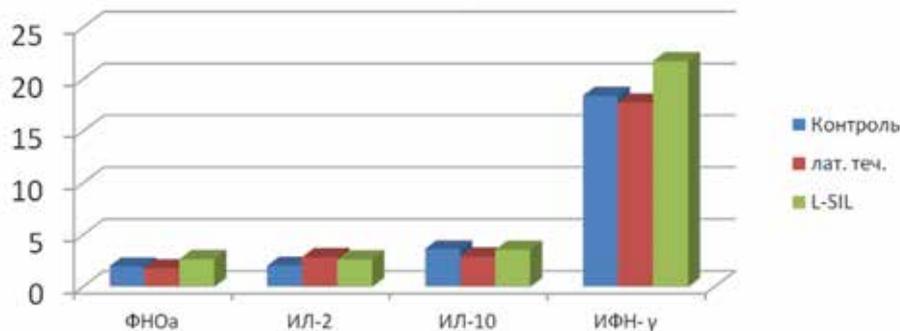


Рис. 6. Цитокиновый статус у пациенток I, II группы и контроля после лечения.
Fig. 6. Cytokine status in group I, II patients and control after treatment.

рата. Уровень провоспалительного цитокина ИЛ-2 оставался практически на том же уровне, что и до лечения (2,86±0,38) (рис. 5).

При изучении цитокинового профиля во II группе (табл. 2) до лечения выявлено менее значительное, чем в I группе, однако достоверное увеличение уровня ИФНγ (21,60±1,19) и достоверное увеличение уровня ФНО-α (3,01±0,22) против 18,40±0,91 и 1,96±0,12, соответственно, в контрольной группе условно здоровых женщин. Показатели же концентраций ИЛ-10 (3,94±0,30) и ИЛ-2 (2,48±0,21) относительно группы здоровых женщин (3,62±0,52 и 2,03±0,24, соответственно) не имели значимых достоверных отклонений. При повторном изучении цитокинового профиля у пациенток II группы после лечения Ферровиром отмечено незначительное снижение концентрации ФНОα (2,66±0,19), но данный уровень все еще превышал

показатель в контрольной группе (1,96±0,12). Также отмечено снижение концентрации уровня ИЛ-10 (3,57±0,32) до показателей контрольной группы. Уровень ИФНγ (21,75±0,98) остался практически на том же уровне, что и до лечения (21,6±1,19), а концентрация ИЛ-2 (2,65±0,24) после лечения – незначительно выше данного показателя до лечения (2,03±0,24) (рис. 6).

Сравнение показателей цитокинов в I и II группах до лечения представлено на рис. 5.

Показатели же цитокинов после лечения в I и II группах, наряду с показателями контроля, представлены на рисунке 6.

Незначительные изменения в уровнях концентрации цитокинов до и после лечения препаратом Ферровир у пациенток с L-SIL можно объяснить тем, что при воздействии препарата уровень нормально функционирующих звеньев иммунной си-

стемы не меняется или колеблется в нормальных пределах, а дефектно функционирующие звенья иммунной системы возвращаются к нормальному уровню функционирования. С другой стороны, менее значимые изменения в цитокиновом статусе еще до лечения у пациенток с L-SIL, в сравнении с пациентками с латентным течением ПВИ, могут свидетельствовать о неадекватной реакции иммунной системы на ПВИ во II группе, что, в свою очередь, может быть как причиной развития продрогативной стадии ПВИ, так и ее следствием.

Заключение

Подтверждена клиническая эффективность препарата Ферровир, проявляющаяся в том, что у пациенток из группы с латентным течением папилломавирусной инфекции через 6 месяцев после лечения ДНК вируса в крови перестала определяться в 94% случаев. Это может способствовать предотвращению перехода латентного течения ПВИ в субклиническую и клинические формы. Также отмечена нормализация показателей уровня цитокинов у пациенток с латентной формой ПВИ через 3 месяца после лечения. Можно предположить, что менее значимые изменения в цитокиновом статусе у пациенток с L-SIL, в сравнении с пациентками с латентным течением ПВИ, могут свидетельствовать о недостаточной реакции иммунной системы на ПВИ во II группе, что может говорить о более глубоких нарушениях в функционировании иммунной системы при более тяжелых поражениях шейки матки на фоне ПВИ.

Учитывая незначительные изменения в цитокиновом статусе при терапии препаратом Ферровир у пациенток с L-SIL в сравнении с результатами, полученными после лечения пациенток с латентным течением ПВИ, можно предположить, что более выраженный клинический эффект при лечении пациенток с L-SIL можно получить при использовании комплексной терапии, включающей назначение препарата Ферровир и деструктивные методы лечения шейки матки, либо дополнительном назначении таргентной терапии, направленной на лечение уже пораженных и измененных клеток эпителия шейки матки.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Wheeler C.M., Hunt W.C., Schiffman M., Castle P.E. Human papillomavirus genotypes and the cumulative 2-years risk of cervical precancer. *J. Infect. Dis.* 2006; 194: 1291-1299.
2. Bosch F.X., Burchell A.N., Schiffman M., Giuliano A.R., et al. Epidemiology and natural history of human papillomavirus infections and type-specific implications in cervical neoplasia. *Vaccine.* 2008; 26: K1-K16.
3. Munoz N., Bosch F.X., Castellsague X., Diaz M., et al. Against which human papillomavirus types shall we vaccinate and screen. The international perspective. *Int J Cancer.* 2004; 111: 278-85.
4. Smith J.S., Lindsay L., Hoots B., Keys J., et al. Human papillomavirus type distribution in invasive cervical cancer and high-

grade cervical lesions: A meta-analysis update. *Int J Cancer.* 2007; 121: 621-32.

5. Фоляк Е.В., Соколова Т.М., Макаров К.Ю. и др. Папилломавирусная инфекция урогенитального тракта женщин (эпидемиология, клинико-патогенетические особенности, методы диагностики, лечение, профилактика). *Информационно-методическое пособие.* Новосибирск: Вектор-Бест; 2010. [Foljak E.V., Sokolova T.M., Makarov K.Ju. et al. Papillomavirusnaja infekcija urogenital'nogo trakta zhenshhin (jepidemiologija, kliniko-patogeneticheskie osobennosti, metody diagnostiki, lechenie, profilaktika). *Informacionno-metodicheskoe posobie.* Novosibirsk: Vektor-Best; 2010. (In Russ.)].

6. Saslow D., Solomon D., Lawson H.W., et al. American Cancer Society, American Society for Colposcopy and Cervical Pathology, and American Society for Clinical Pathology screening guidelines for the prevention and early detection of cervical cancer. *CA Cancer J Clin.* 2012; 62: 147-72.

7. Ho G., Bierman R., Beardsley L. et al. Natural history of cervicovaginal HPV infections in young women. *NEJM.* 1998; 338: 423-428.

8. Стерн П.Л., Китченер Г.С. Пер. с англ. под общ. ред. Г.Т. Сухих, В.Н. Прилепской. *Вакцина для профилактики РШМ.* М.: МЕДпресс-информ, 2009. [Stern P.L., Kitchener G.S. *Vakcina dlja profilaktiki RShM.* G.T. Suhih, V N. Prilepskaya, Trans. M.: MEDpress-inform, 2009. (In Russ., English abstract)].

9. Боровиков И.О., Куценко И.И., Холина Л.А., Никогда Ю.В. Цитокиновый статус цервикальной зоны при ВПЧ-ассоциированном цервикальном интраэпителиальном поражении низкой степени (L-SIL). *XV Всероссийский научный форум Мать и Дитя.* 2014. [Borovikov I.O., Kucenko I.I., Holina L.A., Nikogda Ju.V. Citokinovyj status cervikal'noj zony pri VPCh-associrovannom cervikal'nom intrajepitelial'nom porazhenii nizkoj stepeni (L-SIL). *XV Vserossijskij nauchnyj forum Mat' i Ditja.* 2014. (In Russ.)].

10. Роговская С.И. Папилломавирусная инфекция гениталий: роль интерферонов в патогенезе и лечении (обзор литературы). *Гинекология.* 2003; 5: 195-198. [Rogovskaja S.I. Papillomavirusnaja infekcija genitalij: rol' interferonov v patogeneze i lechenii (obzor literatury). *Ginekologija.* 2003; 5: 195-198. (In Russ.)].

11. Соснина А.В., Великая Н.В., Аутеншлюс А.И. *Роль цитокинов в патогенезе злокачественных новообразований.* Новосибирск, Вектор-Бест, 2013. 80 с. [Sosnina A.V., Velikaja N.V., Autenshljus A.I. *Rol' citokinov v patogeneze zlokachestvennyh novoobrazovanij.* Novosibirsk, Vektor-Best, 2013. 80 p. (In Russ.)].

12. Прилепская В.Н., Роговская С.И., Бебнева Т.Н. и др. Лечение плоскоклеточных интраэпителиальных поражений шейки матки низкой степени. *Акуш. и гин.* 2009; 2: 48-52. [Prilepskaja V.N., Rogovskaja S.I., Bebneva T.N. et al. Lechenie ploskokletочnyh intrajepitelial'nyh porazhenij shejki matki nizkoj stepeni. *Akush. i gin.* 2009; 2: 48-52. (In Russ.)].

13. Прилепская В.Н., Костава М.Н. Возможности терапии папилломавирусной инфекции. *РМЖ.* 2009; 17(1): 16-19. [Prilepskaja V.N., Kostava M.N. Vozmozhnosti terapii papillomavirusnoj infekcii. *RMZh.* 2009; 17(1): 16-19. (In Russ.)].

14. Сафронникова Н.Р. *Профилактическая онкогинекология.* СПб.: КОСТА; 2007. 207 с. [Safronnikova N.R. *Preventivnaja onkoginekologija.* SPb.: KOSTA; 2007. 207 p. (In Russ.)].

15. Ван Крог Г., Лейси Д., Гросс Г. и др. Европейский курс по заболеваниям, ассоциированным с ВПЧ: рекомендации

для врачей общей практики по диагностике и лечению аногенитальных бородавок. *Инфекции, передаваемые половым путем*. 2001; 1: 5-12. [Van Krog G., Lejsi D., Gross G., et al. Evropejskij kurs po zabojevanijam, asociirovannym s VPCh: rekomendacii dlja vrachej obshhej praktiki po diagnostike i lecheniju anogenital'nyh borodavok. *Infekcii, peredavaemye polovym putem*. 2001; 1: 5-12. (In Russ., English abstract)].

16. Исаков В.А., Ермоленко Д.К., Ермоленко Е.И. *Герпесвирусные и папилломавирусные инфекции*. Инфекции, передаваемые половым путем / под ред. В.А. Аковбяна, В.И. Прохоренкова, Е.В. Соколовского: учеб. пособие для системы послевузовского профобразования врачей. М.: Медиа Сфера; 2007. 448-513. [Isakov V.A., Ermolenko D.K., Ermolenko E.I. *Gerpesvirusnye i papillomavirusnye infekcii*. Infekcii, peredavaemye polovym putem / pod red. V.A. Akovbjana, V.I. Prohorenkova, E.V. Sokolovskogo: ucheb. posobie dlja sistemy poslevuzovskogo profobrazovanija vrachej. M.: Media Sfera; 2007. 448-513. (In Russ.)].

17. Козлова В.И., Пухнер А.Ф. *Вирусные, хламидийные и микоплазменные заболевания гениталий*. Руководство для врачей. М.: Триада-Х; 2003. 439 с. [Kozlova V.I., Puhner A.F. *Virussnye, hlamidijnye i mikoplazmennye zabojevanija genitalij*. Ru-kovodstvo dlja vrachej. M.: Triada-H; 2003. 439 p. (In Russ.)].

18. Stern P.L. Immune control of human papillomavirus (HPV) associated anogenital disease and potential for vaccination. *J. Clin. Virol.* 2005; 32(Suppl. 1): 72-81.

19. Киселев В.И. *Вирусы папилломы человека в развитии рака шейки матки*. М.: Димитрейд График Групп; 2004. 180 с. [Kiselev V.I. *Virussy papillomy cheloveka v razvitii raka shejki matki*. M.: Dimitrejd Grafik Grupp; 2004. 180 p. (In Russ.)].

20. Андосова Л.Д., Контрощикова К.Н., Качалина Т.С. и др. *Папилломавирусная инфекция и заболевания шейки матки*. Учебное пособие. Н. Новгород: Изд-во НГМА; 2011. 108 с. [Andosova L.D., Kontorshhikova K.N., Kachalina T.S., et al. *Papillomavirusnaja infekcija i zabojevanija shejki matki*. Uchebnoe posobie. N. Novgorod: Izd-vo NGMA; 2011. 108 p. (In Russ.)].

21. Макаров И.О., Шеманаева Т.В., Шешукова Н.А. Опыт

применения изопринозина в лечении патологии шейки матки воспалительной этиологии. *Consilium Medicum*. 2010; 13(6): 16-18. [Makarov I.O., Shemanaeva T.V., Sheshukova N.A. Opyt primeneniya izoprinozina v lechenii patologii shejki matki vospalitel'noj jetiologii. *Consilium Medicum*. 2010; 13(6): 16-18. (In Russ.)].

22. Роговская С.И. *Папилломавирусная инфекция и патология шейки матки*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2009. 198 с. [Rogovskaja S.I. *Papillomavirusnaja infekcija i patologija shejki matki*. M.: GJeOTAR-Media; 2009. 198 p. (In Russ.)].

23. Носик Д.Н., Каплина Э.Н. *Ферровир. Противовирусный иммуномодулирующий препарат. Опыт применения в экспериментальной и лечебной практике*. Издание 2-е, исправленное и дополненное. М.: «Научная книга»; 2007. [Nosik D.N., Kaplina Je.N. *Ferrovir. Protivovirusnyj immunotropnyj preparat. Opyt primeneniya v jeksperimental'noj i lechebnoj praktike*. Izdanie 2-e, ispravlennoe i dopolnennoe. Moskva: «Nauchnaja kniga»; 2007. (In Russ.)].

24. Минаев Н.Н., Бугримов Д.Ю., Климович А.А. Влияние иммуномодулирующей терапии на удлинение периода ремиссии у пациенток с рецидивирующим генитальным герпесом. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2015; 15(4): 65-74. [Minaev N.N., Bugrimov D.Ju., Klimovich A.A. Vlijanie immunomodulirujushhej terapii na udlinenie perioda remissii u pacientok s recidivirujushhim genital'nyim gerpesom. *Rossijskij vestnik akushera-ginekologa*. 2015; 15(4): 65-74. (In Russ.)].

25. Зуева Т.П., Карахалис Л.Ю., Петренко С.И., Енькова Е.В. Оптимизация выбора хирургического метода лечения дисплазий шейки матки. *Системный анализ и управление в биомедицинских системах*. 2011; 10(3): 616-620. [Zueva T.P., Karahalys L.Ju., Petrenko S.I., En'kova E.V. Optimizacija vybora hirurgicheskogo metoda lechenija displazij shejki matki. *Sistemnyj analiz i upravlenie v biomedicinskih sistemah*. 2011; 10(3): 616-620. (In Russ.)].

Поступила / Received 04.02.2018
Принята в печать / Accepted 14.07.2018

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов / The authors declare no conflict of interest

Контактная информация: Колесникова Екатерина Викторовна; тел.: 8(964) 914-09-42; e-mail: jokagyno@rambler.ru; Россия, 350065, г. Краснодар, пр-т им. Писателя Знаменского, д.17, кв. 75.

Corresponding author: Ekaterina V. Kolesnikova; tel.: 8(964) 914-09-42; e-mail: jokagyno@rambler.ru; 75 fl., 17 h., wr. Znamenskogo str., Krasnodar, Russia, 350065.