

Оптимизация методов лечения пациенток с диспластическими заболеваниями шейки матки легкой степени

Ю.С. ХЛЕБКОВА, д.м.н. Е.А. МЕЖЕВИТИНОВА, к.м.н. П.Р. АБАКАРОВА*, А.Е. ДОННИКОВ, д.м.н., проф. В.Н. ПРИЛЕПСКАЯ, А.Э. МАКШИЕВА

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» (дир. — акад. РАН, проф. Г.Т. Сухих) Минздрава России, Москва, Россия

Цель исследования — изучение эффективности монотерапии (локальная деструкция очагов поражения) и комбинированного лечения (этиотропный препарат суперлимф и радиоволновая деструкция) у пациенток с папилломавирусной инфекцией и плоскоклеточной цервикальной интраэпителиальной неоплазией с поражением низкой степени. **Материал и методы.** Под наблюдением находились 160 женщин с выявленными методом полимеразной цепной реакции высокоонкогенными вирусами папилломы человека. Всем пациенткам проведено комплексное обследование, включающее цитологическое и бактериологическое исследования, метод полимеразной цепной реакции, определение профиля экспрессии генов матричной рибонуклеиновой кислоты, экспрессии наиболее информативных маркеров воспалительного процесса в соскобе эпителия цервикального канала, расширенную кольпоскопию. После получения результатов цитологического исследования была сформирована группа из 60 пациенток с цервикальной интраэпителиальной неоплазией низкой степени, которая была разделена на две группы: основную (36 больных), где применялось комбинированное лечение — препарат суперлимф и радиоволновая деструкция, и контрольную (24 пациентки), в которой проводилась только локальная монодеструкция. **Результаты.** Применение суперлимфа в комплексной терапии способствовало более быстрой нормализации цитологической картины на шейке матки после деструктивного лечения, более эффективной элиминации вируса папилломы человека, снижению локального воспаления по сравнению с этими показателями в контрольной группе. **Заключение.** Показана эффективность применения суперлимфа у пациенток с интраэпителиальным поражением шейки матки низкой степени, ассоциированным с папилломавирусной инфекцией, что позволяет рекомендовать этот препарат к широкому использованию при данной патологии.

Ключевые слова: папилломавирусная инфекция высокого онкогенного риска, интраэпителиальное поражение шейки матки низкой степени, деструктивное лечение, суперлимф.

Optimization of treatments in patients with mild cervical dysplastic diseases

YU.S. KHLEBKOVA; E.A. MEZHEVITINOVA, MD; P.R. ABAKAROVA, Cand. Med. Sci.; A.E. DONNIKOV, Prof. V.N. PRILEPSKAYA, MD; A.E. MAKSHIEVA

Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology, and Perinatology, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

Objective — to investigate the efficiency of monotherapy (local destruction of lesion foci) and combined treatment (the etiotropic drug Superlymph and radiowave destruction) in patients with human papillomavirus infection and low-grade squamous cervical intraepithelial neoplasia. **Subject and methods.** A total of 160 women with high-risk human papillomaviruses detected by polymerase chain reaction were followed up. All the patients underwent a comprehensive examination including cytological and bacteriological examinations, polymerase chain reaction assay, determination of the gene expression profile of matrix RNA and the expression of the most informative markers of the inflammatory process in the scraping of the epithelium of the cervical canal, and extended colposcopy. After obtaining cytologic findings, a group of 60 patients with low-grade cervical intraepithelial neoplasia was made up and divided into 2 subgroups: a study group (n=36) that used combined treatment (Superlymph and radio wave destruction) and a control group (n=24) who had only local monodestruction. **Results.** The use of Superlymph in the combination therapy contributed to a more rapid cervical cytological normalization after destructive treatment, to more effective human papillomavirus elimination and reduced local inflammation in comparison with these indicators in the control group. **Conclusion.** Superlymph has been shown to be effective in treating patients with low-grade cervical intraepithelial lesion associated with papillomavirus infection, which allows this drug to be recommended for widespread use in this pathology.

Keywords: high-risk papillomavirus infection, low-grade cervical intraepithelial lesion, destructive treatment, superlymph.

Папилломавирусная инфекция (ПВИ) гениталий относится к инфекциям, передаваемым половым путем (ИППП). В настоящее время проблема диагностики и лечения заболеваний, вызванных вирусом папилломы человека (ВПЧ), остается актуальной в связи с ростом заболеваемости, значительной контагиозностью и высоким он-

когенным потенциалом данного возбудителя. В структуре патологии шейки матки цервикальные интраэпителиальные неоплазии (CIN) составляют от 17 до 29% [1]. За последнее десятилетие, по данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ, 2015), отмечается прогрессивное увеличение данной патологии среди женщин фертильно-

го возраста. ВПЧ относится к ДНК-содержащим вирусам. В отличие от других вирусов, он не растет в культуре клеток, способен персистировать в эпителии нижних отделов половых путей длительное время [2]. В настоящее время идентифицировано более 150 серотипов ВПЧ, каждый из которых обладает определенными свойствами. ВПЧ низкой степени онкогенного риска (ВПЧ 6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 70, 72, 81-го типа и др.) ассоциируются с развитием экзофитных кондилом. ВПЧ высокой степени онкогенного риска (ВПЧ 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 46, 51, 52, 53, 56, 58, 59, 66, 68, 73, 82-го типа и др.) обнаруживают в 50–80% образцов биоматериала при умеренной и тяжелой дисплазии плоского эпителия шейки матки и в 99,7% при плоскоклеточном раке шейки матки [1]. Многообразные клинические проявления ПВИ способны либо рецидивировать, либо спонтанно претерпевать обратное развитие. В настоящее время условно выделяют две формы ПВИ — эндофитную и экзофитную. Экзофитная форма ПВИ известна с давних пор и представлена остроконечными кондиломами, являющимися наиболее характерным проявлением ПВИ низкого риска. Однако у 85% пациенток с типичными кондиломами наружных половых органов при обследовании выявляются дополнительные очаги ВПЧ-инфекции влагалища и шейки матки в клинической или субклинической формах, а почти у каждой четвертой — ассоциированные с нею заболевания — CIN той или иной степени тяжести [3]. Исследование тканей, полученных при конусовидной резекции, выявило, что наиболее уязвимой для ВПЧ является зона трансформации — участок замещения цилиндрического эпителия плоским. По-видимому, это обусловлено тем, что здесь находятся незрелые клетки эпителия, являющиеся мишенью для воздействия экзогенных и эндогенных факторов [2].

Еще недавно существовало противоречие по нескольким аспектам диагностики и ведения.

Никогда не обсуждался вопрос о необходимости хирургического лечения при CIN III. Активно обсуждается вопрос — возможно ли консервативное лечение женщин с CIN II. Вопросы необходимости деструктивного лечения плоскоклеточных интраэпителиальных поражений шейки матки низкой степени (LSIL — low grade squamous intraepithelial lesions), ассоциированных с ВПЧ, дискутируются до настоящего времени [4]. Тактика в отношении LSIL, которые включают субклинические формы ПВИ и CIN I, окончательно не определена. Это связано с тем, что после деструктивного лечения отмечается высокий процент рецидивов ввиду персистенции ВПЧ в тканях [2]. С другой стороны, в 30–50% наблюдений инфицирования отмечена самопроизвольная регрессия [5].

Многочисленные исследования [6, 7], проведенные у пациенток с ПВИ, фиксируют достоверные изменения в микробиоценозе влагалища и в иммунном статусе на системном и локальном уровнях, что заставляет искать возможные консервативные средства, ускоряющие регресс данной патологии. ВПЧ инфицирует пролиферирующие эпителиальные клетки базального слоя эпителия. Инфицирование эпидермиса происходит через микроповреждения (механические, бактериальные и др.), глубина которых достигает базального слоя [8]. Для развития инфекционного процесса достаточно наличия единичных вирусных частиц. Репликация вируса происходит только в клетках базального слоя, а в клетках других слоев эпидермиса вирусные частицы лишь персистируют. Таким образом, клетки базального слоя являются постоянным источ-

ником инфицирования эпителиальных клеток, проходящих затем последовательные стадии дифференцировки с персистирующим и репликативно неактивным вирусом [9]. Необходимость нормализации микробиоценоза влагалища не вызывает сомнений. Данные же клинических испытаний различных иммуномодулирующих средств противоречивы [10]. Имеющиеся в литературе данные не позволяют однозначно судить о возможности использования этих средств при ВПЧ-ассоциированных заболеваниях. Хотя описаны данные, что при ПВИ и CIN развивается дисфункция как Т-системы (уменьшение количества и снижение активности Т-лимфоцитов, Т-супрессоров), так и В-системы (снижение функциональной активности В-лимфоцитов, содержания Т-хелперов и концентрации иммуноглобулинов) иммунитета, наблюдается дефект системы интерферонов, происходит изменение баланса про- и противовоспалительных цитокинов [8]. У пациенток с LSIL и HSIL (high grade squamous intraepithelial lesions) обнаружено 5-кратное повышение концентрации интерлейкина (IL) 1a и IL-1b на фоне низкого уровня IL-8 и фактора некроза опухоли (TNF) α . В связи с этим в последние годы большое внимание уделяется использованию цитокинов в качестве лекарственных средств, которые могли бы повысить локальный иммунитет и снизить активность вируса [11].

По своей сути цитокины являются уникальными медиаторами межклеточных взаимодействий, т.е. теми молекулами, при помощи которых клетки иммунной системы и других систем организма «общаются» друг с другом. Биологическая роль этих регуляторных пептидов неоспорима при развитии широкого круга патофизиологических процессов: повреждения и воспаления тканей, а также репарации и регенерации [10, 12].

Интерес представляет отечественный препарат суперлимф, разработанный на кафедре иммунологии РНИМУ им. Н.И. Пирогова. Суперлимф является иммуномодулятором с противовирусным и противомикробным действием. Препарат стимулирует функциональную активность клеток фагоцитарного ряда (моноцитов и нейтрофилов): активирует фагоцитоз, выработку цитокинов (IL-1, TNF- α), индуцирует противоопухолевую цитотоксичность макрофагов, регулирует миграцию клеток в очаг воспаления, увеличивает активность естественных киллеров, обладает антиоксидантной активностью, снижает выраженность развития воспалительных реакций, стимулирует регенерацию и эпителизацию раневых дефектов. Принимая во внимание широкий спектр терапевтических эффектов данного препарата (иммуномодулирующее, противомикробное, противовирусное, репаративное, противовоспалительное, мембрано- и гепатопротекторное, антиоксидантное, нормализующее метаболические процессы действие), он представляется перспективным для лечения LSIL, ассоциированных с высокоонкогенными типами ВПЧ [13, 14].

Цель настоящего исследования — изучение эффективности монотерапии и комбинированного лечения (этиотропный препарат суперлимф и радиоволновая деструкция) у пациенток с патологией шейки матки (LSIL) на фоне ВПЧ-инфекции.

Материал и методы

В Научном центре акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова под наблюдением на-

ходились 160 женщин с выявленными высокоонкогенными ВПЧ по результатам полимеразной цепной реакции (ПЦР) в реальном времени.

Всем женщинам проведено комплексное обследование, включающее изучение анамнеза, общий и гинекологический осмотр, расширенную кольпоскопию, бактериоскопию вагинальных мазков, окрашенных по Граму. Проводилось количественное определение состава микрофлоры влагалища методом ПЦР (фемофлор 16). Метод ПЦР также применялся для выявления возбудителей некоторых урогенитальных инфекций, таких как *Chlamydia trachomatis*, *Trichomonas vaginalis*, *Mycoplasma genitalium*, *Neisseria gonorrhoeae* (качественное определение). При выявлении вышеперечисленных микроорганизмов пациенткам назначалось соответствующее лечение. Для проведения ПЦР-диагностики на наличие ВПЧ использовались сертифицированные тест-системы.

С целью оценки локального воспаления нижних отделов женского репродуктивного тракта пациенткам проводилось определение профиля экспрессии мРНК-генов в соскобе эпителия цервикального канала и оценивалась экспрессия наиболее информативных маркеров воспалительного процесса (TNF- α , IL-18, IL-1b, IL-10 TLR-4, GATA-3, CD-68), врожденного иммунитета методом ОТ-ПЦР в режиме реального времени с помощью набора реагентов ИммуноКвантэкс С/У (ООО «ДНК-Технология», Россия). Взятие материала осуществлялось методом соскоба клеток цервикального канала при помощи стерильного урогенитального зонда. С целью предотвращения деградации РНК взятие материала осуществлялось в пробирки со специальной транспортной средой (лизирующий раствор набора Проба НК, ООО «ДНК-Технология», Россия). Заключение о наличии или отсутствии воспалительной реакции делали по величине индекса воспаления (ИВ). Полученный транскрипционный профиль сравнивался с транскрипционным профилем, характерным для локального воспаления с помощью программного обеспечения детектирующего амплификатора ДТ-96. Мерой сходства исследуемого профиля с профилем, характерным для воспалительной реакции, является ИВ, измеряемый в процентах. При ИВ более 60% делали заключение о наличии признаков локального воспаления.

Кольпоскопическое исследование было выполнено при помощи кольпоскопа Leisegang при 7–15–30-кратном увеличении. В ходе проведения расширенной кольпоскопии слизистую оболочку шейки матки исследовали как без обработки (простая кольпоскопия), так и с последующим нанесением 3% раствора уксусной кислоты и раствора Люголя (расширенная кольпоскопия). При оценке кольпоскопической картины была использована единая Международная классификация кольпоскопических терминов, одобренная в Рио де Жанейро в 2011 г. Оценивалась удовлетворительность кольпоскопической картины, тип зоны трансформации, наличие или отсутствие ацетобелого эпителия, его выраженность (тонкий или плотный), быстрота его появления (медленно или быстро), выраженность мозаики (нежная или грубая) и пунктации (нежная или грубая) в различных сочетаниях друг с другом, йоднегативных зон, и признаков очагового и диффузного цервицита.

Всем женщинам с наличием ВПЧ высокого риска была проведена жидкостная цитология. Забор материала для проведения жидкостной цитологии производился сте-

рильной щеткой — эндобрашем типа цито-браш с обязательным захватом стыка цилиндрического и плоского эпителия.

По результатам жидкостной цитологии среди 160 женщин, находившихся под наблюдением, NILM (negative for intraepithelial lesion or malignancy) был выявлен у 70 (43,7%) пациенток, у 20 (12,5%) — ASCUS (atypical squamous cells of undetermined significance), у 60 (37,5%) — LSIL и у 10 (6,3%) — HSIL.

После получения результатов цитологического исследования была сформирована группа с результатами цитологии LSIL, состоящая из 60 женщин. Пациентки в свою очередь были разделены на две группы: основную ($n=36$), где применялось комбинированное лечение с использованием препарата суперлимф и радиоволновой деструкции, и контрольную ($n=24$), где проводилась только локальная монодеструкция очагов LSIL после курса этиотропного лечения.

Статистически значимых различий по основным параметрам анамнеза между группами выявлено не было ($p=0,217$).

Статистическая обработка данных выполнялась с помощью пакета статистических программ SPSS Statistics 22 (США) и Statistica 13, а также электронных таблиц Microsoft Excel.

Для качественных данных определяли риски (%). Для сравнения качественных данных в двух группах и более и установления значимых различий между ними использовали тест χ^2 .

Для оценки различий в группах применяли методы непараметрической статистики: тест Манна—Уитни для сравнения данных в двух группах.

Различия между величинами считали статистически значимыми при уровне достоверности $p<0,05$.

Для уменьшения ошибки выборки использовались строгие критерии отбора пациентов, а оценка воздействующего фактора и исхода была одинакова для всех пациенток.

Мерой сравнения бинарных данных явилось отношение шансов (ОШ) с использованием метода логистической регрессии с построением ROC-кривой для контроля множественных признаков.

Результаты и обсуждение

Все женщины, включенные в исследование, были в репродуктивном возрасте, который составил $30,1\pm 6,4$ года в среднем. 83 (51,%) пациентки находились в возрасте 20–29 лет. Все пациентки имели женский тип телосложения, правильно развитые вторичные половые признаки. Нормальную массу тела (ИМТ $18,5\text{--}24,99$ кг/м²) имели 134 (88,8%) всех исследуемых женщин. Дефицит массы тела (ИМТ $<18,5$ кг/м²) отмечался у 15 (9,4%) женщин. Ожирением (ИМТ >30 кг/м²) страдали 11 (6,9%) женщин.

У 133 (83,1%) женщин менструальный цикл имел регулярный характер, у 27 (16,9%) пациенток менструации были нерегулярными. Средний возраст начала половой жизни составил $17,9\pm 0,1$ года. Только каждая третья пациентка имела постоянного полового партнера, у каждой четвертой отмечена полигамность половых отношений (2 половых партнера и более).

Особый интерес представляло изучение гинекологического анамнеза, при котором установлено, что цервициты в анамнезе отмечали 128 (80%) пациенток, у 9 (5,6%) имел место острый эндометрит, у 48 (30%) — воспалитель-

ный процесс придатков матки, и у 139 (86,9%) отмечался вульвовагинит. При всех эпизодах воспалительных заболеваний ранее проводилось соответствующее лечение.

Определение ИППП, позволило методом ПЦР и бактериоскопии установить многофакторные причины воспалительных изменений на шейке матки. Бактериальный вагиноз был выявлен у 92 (57,5%), *Mycoplasma hominis* — у 41 (25,6%), а *Ureaplasma urealyticum* — у 47 (29,4%), вирус герпеса — у 26 (16,3%), условно-патогенная микрофлора в высоких концентрациях определялась у 69 (43,1%) женщин. Грибы рода *Candida* выявлены у каждой третьей — 49 (30,6%), хламидии — у 17 (10,6%), трихомонады выявлены у 4 (2,5%) пациенток. У 59 (36,9%) женщин выявлены смешанные инфекции.

После верификации инфекции проводилась специфическая терапия основного инфекционного заболевания. Этиотропная терапия базировалась на европейских рекомендациях по лечению ИППП и не различалась у двух групп пациенток. Использовались антибактериальные препараты при ИППП и неспецифическом вагините, при кандидозе — противогрибковые, при бактериальном вагинозе — коррекция микробиоценоза по общим терапевтическим схемам.

Радиоволновая деструкция проводилась, как правило, сразу после менструации — на 5—8-й день менструального цикла. После проведения противовоспалительного лечения в основной группе препарат суперлимф назначали по 1 свече (25 ЕД) 1 раз в сутки на ночь ректально на протяжении 10 дней до проведения деструкции очагов, а затем еще 3 курса после деструкции в течение 3 менструальных циклов после окончания менструации.

На протяжении всего исследования женщины использовали барьерные методы контрацепции и вели дневник, в котором отмечали побочные эффекты терапии, их выраженность и продолжительность. Для оценки эффективности лечения через 6 мес после его окончания проводилось контрольное обследование (ВПЧ, жидкостная цитология, оценка маркеров воспаления).

Критериями эффективности применения препарата являлись:

- достижение отрицательного результата теста на ВПЧ высокого онкогенного риска;
- отсутствие рецидива у женщин по данным теста на ВПЧ, кольпоскопического и цитологического исследований.

Полученные данные свидетельствуют о том, что эффективность комбинированного лечения с применением препарата суперлимф была выше и составила 86,1%, в то время как при монодеструкции — 62,5%. Важно, что рецидивирование ПВИ к 6-му месяцу наблюдения выявлено у 2 (5,6%) и 6 (25%) женщин основной и контрольной групп соответственно. Локальное воспаление оценивали как положительное при ИВ >60%. В динамике наблюдения через 6 мес данный показатель снизился на 83,3 и 54,2% в 1-й и 2-й группах соответственно ($p < 0,05$). Симптоматика воспалительного процесса на шейке матки наблюдалась только при рецидиве ВПЧ-инфекции. Кроме того, при комбинированной терапии отмечалась более высокая частота элиминации ВПЧ через 6 мес (66,7 и 41,7% в основной и контрольной группах соответственно) и более быстрая эпителизация шейки матки после деструктивного лечения. Неудачи лечения почти у 37,5% больных в контрольной группе можно объяснить тем, что локальная деструкция очагов субклинического проявле-

ния ПВИ на фоне хронического цервицита позволяет воздействовать только на участок эпителия, где произошла клиническая манифестация инфекции, при этом в окружающих тканях остаются резервуары ВПЧ или других возбудителей в латентном состоянии, которые могут являться основой для дальнейшего рецидива цервицита и персистенции инфекции. Адекватная иммунотерапия способствует более полной элиминации возбудителей и полноценной эпителизации шейки матки, что и снижает частоту рецидивов и повышает эффективность терапии ВПЧ-ассоциированных заболеваний шейки матки.

Побочных эффектов и аллергических реакций при использовании препарата суперлимф не наблюдалось.

Таким образом, ректальное применение препарата суперлимф в дозе 25 ЕД по указанной выше схеме безопасно. Эффективность лечения по двум основным критериям (отсутствие рецидива ВПЧ-ассоциированных изменений шейки матки и отрицательный результат ВПЧ-теста) достаточно высока. Это позволяет сделать вывод, что комбинированная терапия диспластических процессов легкой степени на фоне высокоонкогенных ВПЧ с применением препарата суперлимф является наиболее целесообразной.

К сожалению, специфических лекарственных средств, полностью элиминирующих ВПЧ, в настоящее время не создано. Однако при изучении состояния иммунной системы у женщин, страдающих ПВИ и другими урогенитальными инфекциями, были выявлены нарушения различных ее звеньев на локальном и системном уровнях. В частности, было показано присутствие ингибиторов синтеза интерферона α и γ . Это свидетельствует о целесообразности поиска средств иммунокоррекции, способствующих нормализации нарушенных при ПВИ звеньев иммунной системы. Так, в литературе широко представлен опыт применения при ПВИ цидофовира, имиквимода, индол-3-карбинола, а также препаратов интерферона для местного и системного применения.

Клинические исследования доказали, что препараты интерферона не только дают интерферозамещающий эффект, но и стимулируют синтез эндогенного интерферона типов α и γ . Именно поэтому они все интенсивнее внедряются в практику здравоохранения не только в нашей стране, но и за рубежом. Клиническая эффективность препаратов интерферона показана при ВПЧ-ассоциированной патологии конъюнктивы глаза, респираторном папилломатозе, экзофитных кондиломах, плоскоклеточных интраэпителиальных поражениях шейки матки и т.п. [11]. Однако данные об эффективности системного применения препаратов интерферона остаются противоречивыми. Кроме того, системное применение препаратов интерферона ограничивается их высокой стоимостью и значительными побочными эффектами. Принимая во внимание тот факт, что ВПЧ является эпителиотропным вирусом, предпринимаются попытки использования лекарственных форм интерферонов для местного применения [8].

Препараты для местного применения (мази, суппозитории, капли и т.д.) при ряде форм ПВИ представляются более эффективными, так как они способны обеспечить более высокие концентрации действующего вещества непосредственно в очаге поражения при отсутствии побочных эффектов, свойственных парентеральному введению.

В настоящем исследовании изучили терапевтическую эффективность и безопасность суппозиторий суперлим-

фа для лечения заболеваний, ассоциированных с ВПЧ высокого онкогенного риска. Суперлимф представляет естественный комплекс природных противомикробных пептидов и цитокинов — универсальных стимуляторов иммунной системы с активностью фактора, угнетающего миграцию макрофагов (МИФ), IL-1, IL-6, TNF- α , трансформирующего фактора роста, секретируемых лейкоцитами периферической крови свиньи.

Основными критериями оценки эффективности исследуемого препарата были данные ВПЧ-теста и жидкостной цитологии. Данные кольпоскопии, учитывая недостаточную специфичность этого метода (40—60%), принимались во внимание, но не использовались в качестве основного критерия эффективности терапии.

Результаты исследования показали, что препарат суперлимф высокоэффективен, безопасен и хорошо переносится при лечении в дозе 25 ЕД *per rectum* 1 раз в сутки в течение 10 дней. Применение данного препарата в комплексной терапии способствовало более быстрой нормализации цитологической картины после хирургического лечения CIN 1, более эффективной элиминации ВПЧ и снижению локального воспаления по сравнению с этими показателями в контрольной группе.

Недостатком настоящего исследования представляется невысокая статистическая мощность ввиду небольшой выборки, однако в целом дизайн и способ выполнения работы соответствуют всем основным требованиям доказательной медицины. Это позволило получить новые достоверные данные, доказывающие целесообразность использования комбинированной терапии при CIN 1 (суперлимф+хирургическое лечение), тем самым снизить число рецидивов, элиминацию ВПЧ и усилить регресс локального воспаления.

Выводы

Результаты исследования демонстрируют эффективность препарата суперлимф при включении его в комплексную терапию у пациенток с LSIL по результатам цитологического исследования и позволяют рекомендовать этот препарат к применению при данной патологии.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Профилактика рака шейки матки. Руководство для врачей. Под ред. Сухих Г.Т., Прилепской В.Н., Бебневой Т.Н., Галицкой М.Г., Зароченцевой Н.В., Козаченко В.П., Коломиец Л.А., Коставы М.Н., Краснополяского В.И., Куведы Д.А., Мешковой Р.Я., Подзолковой Н.М., Минкиной Г.Н., Намазовой-Барановой Л.С., Роговской С.И., Савичевой А.М., Таточенко В.К., Урманчевой А.Ф., Харит С.М., Шабаловой И.П., Шаханиной И.Л., Шипицыной Е.В., Шипулиной О.Ю. М.: Медпресс-информ. 2012;192. [*Profilaktika raka sheiki matki. Rukovodstvo dlya vrachei.* (Prevention of cervical cancer. The guide for physicians). Eds. Sukhikh GT, Prilepskaya VN, Bebneva TN, Galitskaya MG, Zarochentseva NV, Kozachenko VP, Kolomiets LA, Kostava MN, Krasnopol'skii VI, Kuevda DA, Meshkova RYa, Minkina GN, Namazova-Baranova LS, Podzolkova NM, Rogovskaya SI, Savicheva AM, Tatochenko VK, Urmanceeva AF, Kharit SM, Shabalova IP, Shakhaniina IL, Shipitsyna EV, Shipulina OYu. Moscow: Medpress-inform. 2012;192. (In Russ.)].
2. Snoeck R. Papillomavirus and treatment. *Antivir rec.* 2006;71:issue 2-3:181-191. <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2006.06.007>
3. Spitzer M. Screening and management of women and girls with human papillomavirus infection. *Gynecol Oncol.* 2007;107:2:suppl 1:14-19. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2007.07.069>
4. World Health Organization (WHO). *Comprehensive Cervical Cancer Control. A guide to essential practice.* Geneva: WHO. 2006.
5. Wright TCJr, Massad LS, Dunton CJ, Spitzer M, Wilkinson EJ, Solomon D. Consensus guidelines for the management of women with abnormal cervical cancer screening tests. *Am J Obstet Gynecol.* 2007;197:346-355. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2007.07.047>
6. Манухин И.Б., Минкина Г.Н., Левченко Г.М., Гурин В.Е. Патогенетическое обоснование комплексного лечения папилломавирусной инфекции шейки матки. *Журнал акушерства и женских болезней.* 1998; Спец. выпуск:53. [Manukhin IB, Minkina GN, Levchenko GM, Gurin VE. Pathogenetic substantiation of complex treatment of papillomavirus infection of cervix uteri. *Zhurnal akusherstva i zhenskikh boleznei.* 1998; Spets. vypusk:53. (In Russ.)].
7. Сухих Г.Т., Матвеева Н.К., Аполихина И.А. Показатели иммунитета у больных с папилломавирусной инфекцией гениталий. *Акушерство и гинекология.* 2002;2:20-25. [Sukhikh GT, Matveeva NK, Apolikhina IA. Indicators of immunity in patients with HPV infection of the genitals. *Akusherstvo i ginekologiya.* 2002;2:20-25. (In Russ.)].
8. Visser J, Nijman HW, Hoogenboom BN, Jager P, Van Baarle D, Schuuring E, Abdulhad W, Miedema F, Van Der Zee AG, Daemen T. Frequencies and role of regulatory T cells in patients with (pre)malignant cervical neoplasia. *Clin Exp Immunol.* 2007;150:iss 2:199-209. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2249.2007.03468.x>
9. Behbahani H, Walther-Jallow L, Klareskog E, Baum L, French AL, Patterson BK, Garcia P, Spetz A-L, Landay A, Andersson J. Pro-inflammatory and type 1 cytokine expression in cervical mucosa during HIV-1 and human papillomavirus infection. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2007;45:9-19. <https://doi.org/10.1097/qai.0b013e3180415da7>
10. Роговская С.И., Жданов А.В., Логинова Л.С., Файзуллин Л.З., Прилепская В.Н., Ванько Л.В., Сухих Г.Т. Состояние системы интерферонов у женщин с папилломавирусной инфекцией гениталий при использовании иммуномодулирующей терапии. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины.* 2002;131:11:538-542. [Rogovskaya SI, Zhdanov AV, Loginova LS, Faizullin LZ, Prilepskaya VN, Van'ko LV, Sukhikh GT. The state of the system of interferons in women with papillomavirus infection of the genitals when using immunomodulatory the therapy. *Byulleten' eksperimental'noi biologii i meditsiny.* 2002;131:11:538-542. (In Russ.)].

11. Seresini S, Origoni M, Lillo F, Caputo L, Paganoni AM, Vantini S, Longhi R, Taccagni G, Ferrari A, Doglioni C, Secchi P, Protti MP. IFN-gamma produced by human papilloma virus-18 E6-specific CD4+ T-cells predicts the clinical outcome after surgery in patients with high-grade cervical lesions. *J Immunol.* 2007; 179:7176-7183. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.179.10.7176>
12. Дубенский В.В., Кузнецов В.П., Беляев Д.Л., Слюсарь Н.Н. Эффективность иммунокоррекции цитокинами при лечении папилломавирусной инфекции. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии.* 2001;5:54-58. [Dubenskii VV, Kuznetsov VP, Belyev DL, Sliusar' NN. Efficiency of immunocorrection using cytokines in the therapy of papillomavirus infection. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii.* 2001;5:54-58. (In Russ.)].
13. Корева В.Н., Доброхотова Ю.Э. Применение локальной цитокинотерапии в акушерско-гинекологической практике. *Российский вестник акушера гинеколога.* 2013;5:99-104. [Koreva NV, Dobrokhotova YuE. Use of local cytokine therapy in obstetric/gynecologic practice. *Rossiiskii vestnik akushera ginekologa.* 2013;5:99-104. (In Russ.)].
14. Kanodia S, Da Silva DM, Kast WM. Recent advances in strategies for immunotherapy of human papillomavirus-induced lesions. *Int J Cancer.* 2007;122:247-259. <https://doi.org/10.1002/ijc.23252>

Поступила 15.08.17