



Цервикальные интраэпителиальные неоплазии II степени: эффективность противовирусной терапии

О.П. Виноградова¹, Н.А. Андреева², О.И. Артёмова³, О.В. Епифанова¹

¹ Пензенский институт усовершенствования врачей — филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, г. Пенза

² ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет имени Н.П. Огарёва»; Россия, г. Саранск

³ ФГБОУ ВО «Пензенский государственный университет»; Россия, г. Пенза

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: оценка эффективности применения противовирусного препарата при лечении ВПЧ-ассоциированной цервикальной интраэпителиальной неоплазии (cervical intraepithelial neoplasia, CIN) II степени на основании анализа уровней апоптотических маркеров и цитокинового профиля — каспаз 3 и 9, интерферона (ИФН) γ , интерлейкина (ИЛ) 18.

Дизайн: проспективное исследование.

Материалы и методы. Обследованы 126 женщин репродуктивного возраста. Были сформированы две группы: группа контроля, которая состояла из 40 относительно здоровых женщин фертильного возраста без заболеваний шейки матки и без ВПЧ, и группа из 86 женщин с CIN II, ассоциированной с ВПЧ. Проведено обследование всех участниц, у них оценивали цитокиновый ответ и уровни апоптотических маркеров. В группе CIN II всем пациенткам проведена эксцизия с иссечением пораженного участка. После нее 43 женщины находились под наблюдением (подгруппа А), а еще у 43 участниц хирургическое лечение проведено на фоне применения противовирусного препарата (подгруппа В). Препарат вводили подкожно с интервалом 1 день, 3 инъекции до проведения эксцизии и 3 после. Основными критериями эффективности лечения были отсутствие ВПЧ или уменьшение вирусной нагрузки ниже значимых величин, а также отсутствие рецидивирования патологического процесса через 6 и 12 месяцев исследования.

Результаты. У участниц с CIN II содержание каспазы 3 и каспазы 9 до лечения оказалось значимо выше, чем в группе контроля, уровень ИФН- γ превышал показатель группы контроля в 1,8 раза, а средняя концентрация ИЛ-18 была существенно ниже (в обоих случаях $p < 0,05$). В подгруппах А и В концентрации каспаз 3 и 9 через 3 и 6 месяцев после терапии также значимо отличались от таковых в группе контроля, при этом через 6 месяцев содержание каспаз 3 и 9 в подгруппе В было существенно ниже, чем в подгруппе А. У женщин подгрупп А и В прослеживалась статистически значимая разница в показателях цитокинового ряда: в обеих подгруппах концентрация ИФН- γ через 10 дней увеличилась, а через 12 месяцев снова приближалась к своим исходным значениям. Уровень ИЛ-18 в подгруппе В через 10 дней и 12 месяцев был существенно выше, чем в подгруппе А.

Заключение. Полученные данные свидетельствуют о высокой элиминации ВПЧ и снижении вероятности рецидива после эксцизионного лечения у пациенток с CIN II на фоне применения противовирусной терапии.

Ключевые слова: вирус папилломы человека, цервикальная интраэпителиальная неоплазия, каспаза 3, каспаза 9, апоптоз, цитокины, интерлейкин 18, фактор некроза опухоли α , интерферон γ , рак шейки матки, генотипирование, высокий онкогенный риск.

Вклад авторов: Виноградова О.П. — разработка дизайна исследования, обработка, анализ и интерпретация данных, утверждение рукописи для публикации; Андреева Н.А., Артёмова О.И., Епифанова О.В. — отбор, обследование и лечение пациенток, обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи, обработка, анализ и интерпретация данных.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: Виноградова О.П., Андреева Н.А., Артёмова О.И., Епифанова О.В. Цервикальные интраэпителиальные неоплазии II степени: эффективность противовирусной терапии. Доктор.Ру. 2022; 21(1): 54–58. DOI: 10.31550/1727-2378-2022-21-1-54-58



Cervical Stage II Intraepithelial Neoplasia: Antivirals Efficacy

O.P. Vinogradova¹, N.A. Andreeva², O.I. Artemova³, O.V. Epifanova¹

¹ Penza Institute of Advanced Physician Training, a branch of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education (a Federal Government-funded Educational Institution of Advanced Professional Education), Russian Federation Ministry of Health; 8A Stasov St., Penza, Russian Federation 440060

² N.P. Ogarev Mordovian National Research State University; 68 Bolshevistskaya Str., Saransk, Russian Federation 430005

³ Penza State University (a Federal Government-funded Educational Institution of Higher Education); 40 Krasnaya St., Penza, Russian Federation 440026

ABSTRACT

Study Objective: To assess the efficacy of an antiviral in the management of HPV-associated cervical stage II intraepithelial neoplasia (CIN II), using the analysis of the apoptotic marker levels and cytokine profile — caspase 3 and 9, interferon (INF) γ , interleukin (IL) 18.

Study Design: Perspective study.

Виноградова Ольга Павловна (автор для переписки) — д. м. н., профессор кафедры акушерства и гинекологии ПИУВ — филиала ФГБОУ ДПО РМАПО Минздрава России. 440060, Россия, г. Пенза, ул. Стасова, д. 8А. eLIBRARY.RU SPIN: 1750-4324. <https://orcid.org/0000-0002-9094-8772>. E-mail: o_vinogradova69@mail.ru (Окончание на с. 55.)

Materials and Methods. We examined 126 women of reproductive age. The study included two groups: controls (40 relatively healthy fertile women without any cervical pathologies and HPV) and a group of 86 women with HPV-associated CIN II. All subjects underwent an examination; and their cytokine response and apoptotic marker level were assessed. All patients in CIN II group had the affect area excised. 43 post-excision women were followed up (sub-group A); other 43 subjects had surgery and an antiviral (sub-group B). The antiviral was administered subcutaneously once daily, 3 injections before and 3 injections after the excision. The primary efficacy criteria were absence of HPV or reduction in the viral load below significant values, and absence of pathology relapses after 6 and 12 months of the study.

Study Results. In subjects with CIN II, pre-therapy caspase 3 and 9 levels were significantly higher vs controls; INF- γ was 1.8 times higher than in controls, and mean IL-18 concentration was considerably lower ($p < 0.05$ in both cases). In sub-groups A and B, caspase 3 and 9 concentration in 3 and 6 months after therapy also differed significantly from controls, and in 6 months, caspase 3 and 9 concentration in sub-group B was considerably lower than in sub-group A. Women in sub-groups A and B demonstrated statistically significant difference in cytokine profile: in both sub-groups, INF- γ concentration in 10 days increased, while in 12 months it almost reached its baseline value. IL-18 in sub-group B in 10 days and 12 months was significantly higher than in sub-group A.

Conclusion. The results of the study demonstrate high HPV elimination and reduction in relapse probability after excision in patients with CIN II with the use of antivirals.

Keywords: human papilloma virus, cervical intraepithelial neoplasia, caspase 3, caspase 9, apoptosis, cytokines, interleukin18, tumour necrosis factor α , interferon γ , cervical cancer, genetic typing, high risk of cancer.

Contributions: Vinogradova, O.P. — study design, data processing, analysis and interpretation, approval of the manuscript for publication; Andreeva, N.A., Artemova, O.I., and Epifanova, O.V. — patient selection, examination and management, thematic publications reviewing, text of the article, data processing, analysis and interpretation.

Conflict of interest: The authors declare that they do not have any conflict of interests.

For citation: Vinogradova O.P., Andreeva N.A., Artemova O.I., Epifanova O.V. Cervical Stage II Intraepithelial Neoplasia: Antivirals Efficacy. Doctor.Ru. 2022; 21(1): 54–58. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2022-21-1-54-58

ВВЕДЕНИЕ

Несмотря на повсеместное и активное внедрение скрининговых программ, направленных на профилактику рака шейки матки (РШМ), данное онкозаболевание продолжает занимать лидирующие позиции среди злокачественных новообразований женской репродуктивной системы [1, 2]. Результаты исследований показали, что персистенция ВПЧ может способствовать рецидиву цервикальной интраэпителиальной неоплазии (CIN) различной степени тяжести в течение нескольких месяцев после лечебных мероприятий. Поэтому в рамках вторичной профилактики РШМ ведущую роль играют методы диагностики, правильная клиническая интерпретация результатов обследования и своевременное лечение пациенток с CIN средней степени тяжести [3].

Известно, что вирус способен использовать специфические механизмы маскировки за счет иммунносупрессии в очаге поражения и формирования иммунологической толерантности к пораженным клеткам [1, 3, 4]. Жизненный цикл ВПЧ протекает интраэпителиально и способствует подавлению локальных иммунных реакций, что может повлечь за собой изменение в активности ФНО- α — мощного активатора клеток Лангерганса и продукции ИЛ-10. Предположительно, ВПЧ способен индуцировать эти изменения путем экспрессии генов Toll-подобных рецепторов, участвующих в распознавании вирусной ДНК и активирующих выработку некоторых цитокинов (ИЛ-18, ИФН- γ) [5]. Более того, вирус нарушает проведение активационного сигнала в структурах клетки, тем самым ингибируя экспрессию адгезионных молекул на поверхности мембраны (например, CD50, CD86) [6].

Таким образом, презентирование антигенов Т-клеткам в отсутствие адгезионных сигналов приводит к формированию толерантности к ВПЧ в эпителиоцитах через процессы апоптотической активности, возможно, за счет колебания

экспрессии каспаз (например, каспазы 3, каспазы 9) [4, 6]. Поэтому определение локального иммунного статуса пациентки имеет огромное значение в прогнозировании течения заболевания и обосновании тактики ее ведения [7, 8].

Целью данного исследования явилась оценка эффективности применения противовирусного препарата при лечении ВПЧ-ассоциированной CIN средней степени тяжести на основании анализа уровней апоптотических маркеров и цитокинового профиля — каспаз 3 и 9, ИФН- γ и ИЛ-18.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследовании приняли участие 126 женщин от 18 до 45 лет, которые обратились в амбулаторно-поликлиническое звено акушерско-гинекологической помощи города Пенза и города Саранск. На первом этапе была сформирована группа физиологического контроля из 40 относительно здоровых женщин (средний возраст — $26,7 \pm 3,5$ года), которые обратились для профилактического осмотра в женские консультации. Обследование данной группы позволило получить результаты физиологической нормы исследуемых параметров.

Исследование проводится в пилотном режиме, и в период с 2017 по 2018 г. начат второй этап, который заключается в тщательном отборе в группу исследования ($n = 86$).

Критерии включения:

- наличие ВПЧ-инфекции;
- CIN II, подтвержденная гистологически;
- отсутствие за последние 6 месяцев до начала исследования терапии препаратами, которые могли повлиять на результаты исследования;
- использование барьерного метода контрацепции;
- зона трансформации 1-го или 2-го типа;
- подписанное информированное согласие на участие в исследовании.

Андреева Наталья Анатольевна — к. м. н., доцент кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО «МГУ им. Н.П. Огарёва». 430005, Россия, г. Саранск, ул. Большевикская, д. 68. eLIBRARY.RU SPIN: 2823-1091. <https://orcid.org/0000-0002-2207-7039>. E-mail: andreeva_77@list.ru
 Артёмов Ольга Игоревна — к. м. н., доцент кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО ПГУ. 440026, Россия, г. Пенза, ул. Красная, д. 40. eLIBRARY.RU SPIN: 3247-8930. <https://orcid.org/0000-0002-4996-026X>. E-mail: artymovaolg@gmail.com
 Епифанова Ольга Викторовна — ассистент кафедры акушерства и гинекологии ПИУВ — филиала ФГБОУ ДПО РМАПО Минздрава России. 440060, Россия, г. Пенза, ул. Стасова, д. 8А. <https://orcid.org/0000-0002-3961-809X>. E-mail: epifanova.vrt@gmail.com
 (Окончание. Начало см. на с. 54.)

Обязательным условием являлось заключение о нормоцене по результатам микроскопического и микробиологического исследований.

Критерии исключения:

- возраст младше 18 и старше 45 лет;
- положительный тест на беременность;
- тяжелые соматические заболевания;
- прием лекарственных препаратов, которые могли повлиять на исследуемые показатели;
- невозможность следовать условиям протокола.

Согласно клиническим рекомендациям 2020 года, при подтверждении в биоптате CIN II и при зоне трансформации 1-го типа проводилась LEEP-конизация с глубиной иссечения не менее 7 мм, а при зоне трансформации 2-го типа глубина иссечения увеличивалась до 10 мм. После этого, согласно дизайну исследования, все пациентки с CIN II случайным образом были разделены на подгруппы: подгруппа А — 43 женщины, которые после хирургического этапа лечения находились под динамическим наблюдением, согласно клиническим рекомендациям; подгруппа В — 43 пациентки, которым проводилась эксцизия на фоне терапии противовирусным препаратом аллоферон. Его вводили подкожно с интервалом 1 день, 3 инъекции до проведения эксцизии и 3 после.

Эффективность выбранной тактики оценивали через 3 и 6 месяцев посредством цитологического исследования и проведения расширенной кольпоскопии, также измерялись уровни каспазы 3, каспазы 9. Оценка изменений локального иммунитета (ИЛ-18, ИФН- γ) производилась через 10 дней и через 12 месяцев. Основными критериями эффективности лечения были наличие или отсутствие ВПЧ или уменьшение вирусной нагрузки ниже значимых величин.

При проведении комплексного обследования были взяты мазки с шейки матки на микроскопическое, микробиологическое исследование, онкоцитологию, и выполнено кольпоскопическое исследование. Для верификации диагноза произведена прицельная мультифокусная биопсия шейки матки.

Состояние местного иммунного статуса оценивали при исследовании соскоба клеток слизистой из цервикального канала для определения уровней экспрессии каспаз 3 и 9 при помощи набора реагентов компании Cloud-Clone Corp., предназначенного для количественного определения уровней каспазы 3 и каспазы 9 сэндвич-методом ИФА в гомогенатах тканей, клеточных лизатах, супернатантах клеточных культур и в других биологических жидкостях человека. Результаты выражались в нг/мл.

Содержание цитокинов определялось методом конкурентного ИФА набором реагентов «Вектор-Бест» (г. Новосибирск). Для этого забор цервикального отделяемого производили методом аспирации с помощью туберкулинового шприца с катетером (без иглы) из цервикального канала в первую фазу менструального цикла. Тест-системы основаны на сэндвич-методе твердофазного ИФА с применением пероксидазы в качестве индикаторного фермента. Исследование проводилось по методикам, приложенным к тест-системам.

Оптическая плотность каждой лунки планшета измерялась на полуавтоматическом вертикальном фотометре Multiskan Ascent фирмы Thermo Electron при длине волны 450 нм. Учет результатов производился по данным стандартной калибровочной кривой, затем подсчитывались концентрации цитокинов в исследуемых образцах. Результаты выражались в пг/мл.

Статистическую обработку данных осуществляли с помощью программы Statistica 6.0. В ходе обработки полученных данных использовалась описательная статистика. При про-

ведении статистического анализа показателей применялся метод Фишера — метод углового преобразования. Разница между сравниваемыми показателями считалась статистически значимой при $p < 0,05$. Связь между изучаемыми параметрами оценивалась по результатам корреляционного анализа с вычислением коэффициента корреляции Спирмена и последующим установлением их значимости по критерию t .

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При определении ВПЧ в режиме real-time установлено, что у пациенток с CIN II имело место только сочетание нескольких высокоонкогенных типов ВПЧ. Вирусная нагрузка во всех случаях составила 3–5 lg или > 5 lg. Наиболее часто диагностировали ВПЧ 16-го, 18-го, 31-го, 33-го и 51-го типов, что позволяет сделать вывод о значимости нескольких типов ВПЧ и преобладании высокой вирусной нагрузки в развитии патологического процесса в зоне трансформации на шейке матки.

Для оценки степени выраженности апоптоза при CIN II были определены уровни каспазы 3 и каспазы 9. Ввиду отсутствия в доступной литературе данных о норме исследуемых параметров проведено обследование женщин групп контроля.

У участниц с CIN II уровни каспаз 3 и 9 оказались значимо выше, чем в группе контроля ($p = 0,0012$; $p = 0,0009$). В результате запуска каспазного каскада происходит уничтожение инфицированных клеток и организм создает условия для того, чтобы не дать возможности инфицированным клеткам делиться и занимать все больший пласт эпителия [4, 9]. Изменения значений каспазы 3 и каспазы 9 говорят о влиянии ВПЧ на эпителиальные клетки за счет нарушения апоптотической программы [10], а именно ее усиления. Это позволяет сделать вывод о становлении апоптоз-резистентного фенотипа в клетках цервикальной зоны.

При анализе результатов иммунологического исследования цервикальной слизи у пациенток с CIN II, ассоциированной с ВПЧ, также выявлены изменения параметров относительно контрольных значений. У пациенток с CIN II, ассоциированной с ВПЧ, уровень ИФН- γ превышал показатель группы контроля в 1,8 раза, а средняя концентрация ИЛ-18 была существенно ниже (в обоих случаях $p < 0,05$). Это связано с тем, что по мере прогрессирования патологического интраэпителиального поражения формируется дисбаланс цитокинового ответа ввиду более длительной персистенции вируса и влияния ВПЧ на иммунную систему [5, 10].

После хирургического лечения в подгруппах женщин, не получавших (А) и получавших (В) противовирусный препарат, вирусная нагрузка ВПЧ претерпевала изменения. Эффективность лечения оценивали по концентрации вируса с учетом того, что концентрация более 10^5 копий ДНК ВПЧ на 10^5 клеток при установленном факте персистентного течения инфекции (ВПЧ выявляется более 1 года) относится к усиленной вирусной нагрузке, ассоциированной с повышенным риском тяжелой дисплазии. Клинически значимая концентрация вируса (более 10^3 копий ДНК ВПЧ на 10^5 клеток) соответствует хронической инфекции с высоким риском развития дисплазии, а к клинически незначимой вирусной нагрузке относили концентрацию вируса менее 10^3 копий ДНК ВПЧ на 10^5 клеток, что ассоциировано с минимальным риском развития дисплазии.

Через 3 месяца в подгруппе А снижение вирусной нагрузки зафиксировано у 20,9% пациенток и вирус не определялся у 53,5%, т. е. общая эффективность лечения составила 74,4%, в то время как в подгруппе В у 7% вирусная нагрузка

была ниже клинически значимой, а у 79% обследованных вирус не определялся (суммарно 86%). Через 6 месяцев в подгруппе А уменьшилось количество пациенток со снижением вирусной нагрузки (7%), а отрицательным тест был у 58,1% (суммарный показатель — 65,1%). В подгруппе В у 4,6% участниц диагностировано уменьшение вирусной нагрузки ниже клинически значимой и у 88,4% не выявлялся ВПЧ (суммарно 93%) (рис. 1).

Полученные результаты свидетельствуют о возможном рецидивировании поражения цервикального эпителия ВПЧ. На фоне применения аллоферона вирус подвергается воздействию иммунной системы [4, 10, 11], что позволяет защитить здоровые клетки от влияния вируса, возможно, сохранившегося в криптах, которые не полностью резецированы при эксцизии. На фоне ВПЧ стволовые клетки, расположенные под цилиндрическим эпителием и в криптах, также подвергаются плоскоклеточной метаплазии с чрезмерной несанкционированной пролиферативной активностью и с возможным повторным формированием CIN [12, 13].

Результаты цитологического скрининга и кольпоскопического исследования в подгруппах А и В через 3 и 6 месяцев свидетельствовали о положительной динамике и статистически значимо различались. Анализ данных кольпоскопического исследования показал уменьшение атипических проявлений в обеих подгруппах, однако реактивация вирусной инфекции может быть и после проведенной эксцизии, что объясняет единичные случаи появления слабовыраженных изменений.

Далее были проанализированы уровни апоптотических маркеров (рис. 2) и состояние локального иммунитета (рис. 3).

В обеих подгруппах концентрации каспаз 3 и 9 через 3 и 6 месяцев после терапии значимо отличались от таковых в группе контроля ($p < 0,05$; критерии Вилкоксона — Манна — Уитни). Стоит отметить, что через 6 месяцев содержание каспаз 3 и 9 в подгруппе В было существенно ниже, чем в подгруппе А. Изменение уровней каспаз 3 и 9 в подгруппе В связано с влиянием противовирусной терапии на факторы естественного иммунитета, а именно на NK-клетки, что было невозможным в подгруппе динамического наблюдения.

Таким образом, у пациенток подгруппы В благодаря стимуляции процессов лизиса пораженных клеток макрофагами происходило увеличение продукции интерлейкинов и пролиферации Т-лимфоцитов [4, 12]. При таких процессах

Рис. 1. Суммарная излеченность в подгруппах исследования А и В

Fig. 1. Total healing rates in study sub-groups A and B

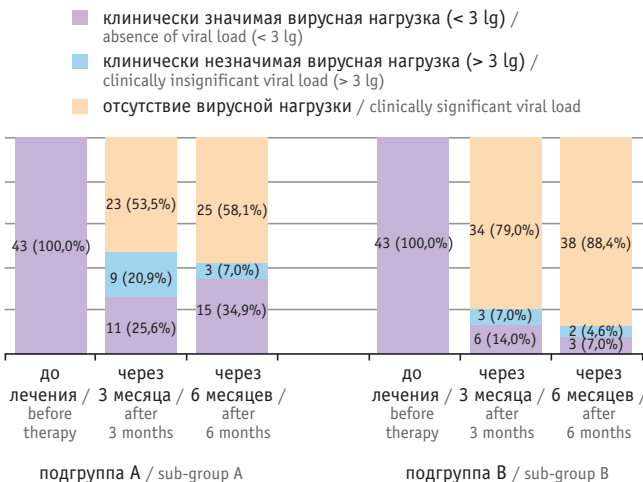


Рис. 2. Изменения уровней каспаз 3 и 9 в подгруппах А и В, нг/мл

Fig. 2. Changes in caspase 3 and 9 levels in sub-groups A and B, ng/mL

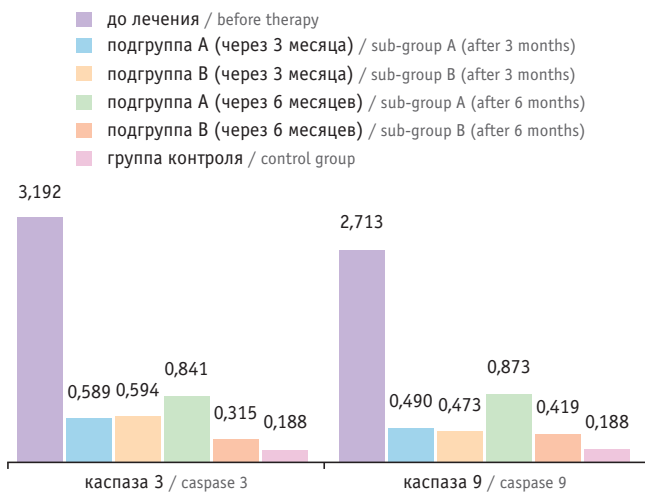
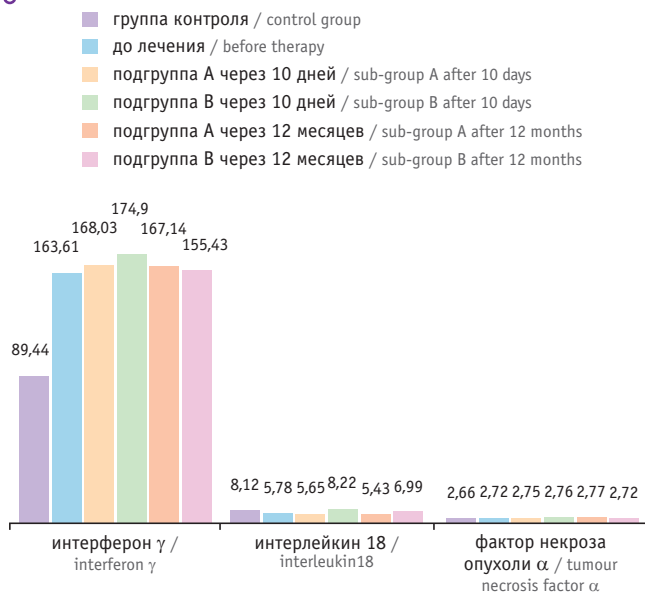


Рис. 3. Изменения локального иммунитета в подгруппах А и В, пг/мл

Fig. 3. Changes in local immunity in sub-groups A and B, pg/mL



не происходит суперэкспрессия p53, за счет чего блокируется одновременная экспрессия bcl-2, что делает возможным активацию каспазы 3 по внешнему пути без стимуляции триггерных механизмов.

Более благоприятные результаты наблюдались в подгруппе противовирусного лечения. Возможно, это связано с тем, что при проведении противовирусной терапии происходила медикаментозная активация NK-клеток, которые опосредованно запускали цитокиновые реакции и приводили к прямому лизису зараженных клеток. А у пациенток, не получавших противовирусный препарат, клетки с ВПЧ были «защищены» от лимфоцитов из-за блокирования активности NK-клеток [13, 14].

У женщин подгрупп А и В прослеживалась статистически значимая разница в показателях цитокинового ряда. С учетом особенностей цитокинового взаимодействия, а также

периода полувыведения иммуномодулирующего препарата (6–8 часов) и сохранения противовирусной активности на протяжении недели после однократного введения препарата под кожу целесообразной признана оценка параметров на 10-й день и через 12 месяцев с целью отслеживания отдаленного эффекта терапии [15, 16].

Поскольку ИЛ-18 активизирует синтез ИФН- γ и противовирусный иммунный ответ, повышение его уровня через 10 дней после воздействия противовирусного препарата может считаться положительным результатом терапии. Примечательно, что через 12 месяцев уровень ИФН- γ приближался к значениям до лечения. Возможно, и снижение уровня провоспалительного ИЛ-18 к 12-му месяцу после лечения ассоциировано с подавлением репликации ВПЧ.

Несмотря на то что ИФН- γ обладает иммуностимулирующим действием, при определенных обстоятельствах он может быть иммуносупрессором и фактором, способствующим персистенции заболевания.

Поэтому отсутствие значимого повышения его уровня в группе только лишь с проведенной эксцизией без применения иммуномодулирующей терапии создает благоприятные условия для возникновения рецидива и персистенции ВПЧ.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Shahida S.M., Lipi L.B., Rifat J.A. et al. Prevalence of cervical intraepithelial neoplasia in four Upazila of Dhaka division. *Mymensingh Med. J.* 2019; 28(3): 655–61.
- Rees C.P., Brhlikova P., Pollock A.M. Will HPV vaccination prevent cervical cancer? *J. R. Soc. Med.* 2020; 113(2): 64–78. DOI: 10.1177/0141076819899308
- He H., Pan Q., Pan J. et al. Study on the correlation between hTREC and HPV load and cervical CIN I/II/III lesions and cervical cancer. *J. Clin. Lab. Anal.* 2020; 34(7): e23257. DOI: 10.1002/jcla.23257
- Виноградова О.П., Артёмова О.И. Эффективность элиминации вируса папилломы человека при лечении патологии шейки матки. *Доктор.Ру.* 2020; 19(8): 80–5. [Vinogradova O.P., Artemova O.I. The efficacy of human papillomavirus elimination during treatment of cervical disorders. *Doctor.Ru.* 2020; 19(8): 80–85. (in Russian)]. DOI: 10.31550/1727-2378-2020-19-8-80-85
- Епифанова О.В., Виноградова О.П., Андреева Н.А. Особенности консервативной иммунопротивовирусной терапии пациенток с ВПЧ-ассоциированными цервикальными интраэпителиальными неоплазиями I степени. *Акушерство и гинекология.* 2020; 3: 174–80. [Epifanova O.V., Vinogradova O.P., Andreeva N.A. Immune antiviral drug therapy in patients with HPV-associated cervical intraepithelial neoplasia grade I. *Obstetrics and Gynecology.* 2020; 3: 174–80. (in Russian)]. DOI: 10.18565/aig.2020.3.174-180
- Sancakli Usta C., Altun E., Afsar S. et al. Overexpression of programmed cell death ligand 1 in patients with CIN and its correlation with human papillomavirus infection and CIN persistence. *Infect. Agent Cancer.* 2020; 15: 47. DOI: 10.1186/s13027-020-00312-9
- Van de Laar R.L.O., Hofhuis W., Duijnhoven R.G. et al. Adjuvant VACCination against HPV in surgical treatment of Cervical Intra-epithelial Neoplasia (VACCIN study) a study protocol for a randomised controlled trial. *BMC Cancer.* 2020; 20(1): 539. DOI: 10.1186/s12885-020-07025-7
- Полонская Н.Ю., Юрасова И.В. Цитологическое исследование цервикальных мазков. *Пан-тест. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018. 168 с.* [Polonskaya N.Yu., Yurasova I.V. Cytologic screening of cervical smears. *Pap Test. M.: GEOTAR-Media, 2018. 168 p.* (in Russian)]
- Ewaisha R., Panicker G., Maranian P. et al. Serum immune profiling for early detection of cervical disease. *Theranostics.* 2017; 7(16): 3814–23. DOI: 10.7150/thno.21098

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В ходе работы нами получены данные, которые подтверждают дисбаланс цитокинов в инфицированной клетке, что является благоприятным фактором для воздействия иммунной терапии. Повышение уровня цитокина ИЛ-18 свидетельствует о сдвиге в пользу клеточного иммунитета, стимуляции ИФН- γ и Fas-ligand-опосредованного апоптоза, что, вероятно, способствует элиминации ВПЧ. Процесс активации программированной клеточной гибели посредством повышения уровней каспазы 3 и каспазы 9 — тоже благоприятный прогностический признак. После воздействия препаратом аллоферона и устранения поврежденного эпителия уровни каспаз 3 и 9 уменьшились, так как отсутствовало триггерное воздействие ВПЧ на клетку.

Предлагаемый комплексный подход к лечению ВПЧ-ассоциированных заболеваний шейки матки, таких как CIN II, с использованием противовирусных препаратов имеет более высокую клиническую эффективность в сравнении с применением только деструкции патологических участков (у пациенток с CIN II) за счет влияния на систему естественных киллеров, стимуляции распознавания и лизиса дефектных клеток цитотоксическими лимфоцитами.

- Skare T.L., Neppel A., Machoski M.C.C. et al. Antinuclear antibodies in patients with cervical lesions and invasive cervical cancer. *Immunol. Lett.* 2019; 208: 8–10. DOI: 10.1016/j.imlet.2019.03.002
- Barra F., Della Corte L., Noberasco G. et al. Advances in therapeutic vaccines for treating human papillomavirus-related cervical intraepithelial neoplasia. *J. Obstet. Gynaecol. Res.* 2020; 46(7): 989–1006. DOI: 10.1111/jog.14276
- Villegas-Hinojosa E., Terán-Figueroa Y., Gallegos-García V. et al. Histopathological diagnosis of cervical biopsies: reduction of sampling errors with the evaluation of a third histologic level. *Cancer Manag. Res.* 2020; 12: 5099–104. DOI: 10.2147/CMAR.S225067
- Yin G., Li J., Wu A. et al. Four categories of LEEP for CIN of various areas: a retrospective cohort study. *Minim. Invasive Ther. Allied Technol.* 2017; 26(2): 104–10. DOI: 10.1080/13645706.2016.1236731
- KlÜgel S., Lücke C., Mehren A. et al. Patients with cervical intraepithelial neoplasms show different states of health-related quality of life and different coping styles depending on the choice of therapy: findings from the CIN study. *Int. J. Womens Health.* 2019; 11: 511–17. DOI: 10.2147/IJWH.S208257
- Свидинская Е.А., Джибладзе Т.А., Зуев В.М. Роль определения молекулярно-генетических маркеров в диагностике и прогнозировании течения заболеваний шейки матки. *Опухоли женской репродуктивной системы.* 2010; 2: 93–8. [Svidinskaya E.A., Dzhibladze T.A., Zuyev V.M. Role of determination of molecular genetic markers in the diagnosis and prediction of the course of cervix uteri diseases. *Tumours of Female Reproductive System.* 2010; 2: 93–8. (in Russian)]
- Трушина О.И., Новикова Е.Г., Шипулина О.Ю. и др. Вирусная нагрузка ДНК ВПЧ как прогностический фактор злокачественной прогрессии ПВИ. В кн.: *Покровский В. И., ред. Молекулярная диагностика — 2014: сборник трудов VIII Всероссийской научно-практической конференции с международным участием. М.; 2014: 207.* [Trushina O.I., Novikova E.G., Shipulina O.Yu. et al. Viral load from HPV DNA as a predictive factor of malignant transformation of papilloma viral infection. In: *Pokrovskiy V.I., eds. Molecular diagnosis — 2014: materials of the VIII All-Russian scientific and practical conference (with foreign participants). M.; 2014: 207.* (in Russian)] **D**

Поступила / Received: 23.06.2021

Принята к публикации / Accepted: 24.11.2021