

Локальная цитокиноterapia в комплексном лечении ВПЧ-ассоциированных заболеваний шейки матки

П.Р.Абакарова, В.Н.Прилепская[✉], Е.А.Межевитинова, А.Е.Донников

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И.Кулакова» Минздрава России

[✉]VPrilepская@mail.ru

Аннотация

Цель. Проанализировать эффективность монотерапии и комбинированного лечения (иммуномодулятор + радиоволновая деструкция) у пациенток со слабовыраженными изменениями эпителия шейки матки (L-SIL) на фоне ВПЧ-инфекции.

Материалы и методы. Под наблюдением находились 210 женщин, у которых по результатам полимеразной цепной реакции (ПЦР) в реальном времени выявлена папилломавирусная инфекция. 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. Заключение о наличии или отсутствии воспалительной реакции делали по величине индекса воспаления: при его величине более 60% делали заключение о наличии признаков локального воспаления. После анализа результатов цитологического исследования была сформирована группа с результатами цитологии L-SIL, состоящая из 79 женщин. Пациентки были разделены на 2 подгруппы: основную (n=45), где применялось комбинированное лечение с применением радиоволновой деструкции и иммуномодулирующего препарата, и контрольную (n=34), где проводилась только локальная монодеструкция очагов L-SIL после курса этиотропного лечения.

Результаты и обсуждение. Эффективность комбинированного лечения с применением иммуномодулирующего препарата была выше и составила 86,7%, в то время как при монодеструкции – 64,7%. Важно, что рецидивирование папилломавирусной инфекции к 6-му месяцу наблюдения выявлено у 4,5 и 23,5% женщин основной и контрольной групп соответственно. Локальное воспаление оценивали как положительное при индексе воспаления более 60%. Так, в динамике наблюдения через 6 мес данный показатель снизился на 83,3 и 54,2% в 1 и 2-й группах соответственно. Клинические проявления воспалительного процесса шейки матки наблюдалась только при рецидиве CIN. Кроме того, при комбинированной терапии отмечались более высокая частота элиминации вируса папилломы человека через 6 мес и более быстрая эпителизация шейки матки после деструктивного лечения.

Ключевые слова: папилломавирусная инфекция, радиоволновая деструкция, комбинированное лечение

Для цитирования: Абакарова П.Р., Прилепская В.Н., Межевитинова Е.А., Донников А.Е. Локальная цитокиноterapia в комплексном лечении ВПЧ-ассоциированных заболеваний шейки матки. Гинекология. 2019; 21 (1): 28–32. DOI: 10.26442/20795696.2019.1.190284

Original Article

Local cytokine therapy in a comprehensive treatment of HPV-associated cervical diseases

Patimat R. Abakarova, Vera N. Prilepская[✉], Elena A. Mezhevitinova, Andrei E. Donnikov

V.I.Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology of the Ministry of Health of the Russian Federation. 4, Akademika Oparina st., Moscow, 117997, Russian Federation

[✉]VPrilepская@mail.ru

Abstract

Aim. To analyze an efficacy of monotherapy and combined therapy (an immunomodulator + radio wave ablation) in patients with low-grade squamous intraepithelial lesion (L-SIL) caused by HPV infection.

Materials and methods. The study included 210 women with human papillomavirus infection which was identified using real-time polymerase chain reaction (PCR). All women underwent a comprehensive examination which included history taking, general and gynecological examinations, extended colposcopy and a bacterioscopy of Gram-stained vaginal smears. A quantitative determination of vaginal microflora composition by PCR was carried out. Conclusion on either inflammatory response is present or absent was made on the basis of an inflammation index magnitude: with a value of more than 60% indicating a presence of local inflammation signs. Based on cervical cytology data a group consisting of 79 women who had L-SIL was formed. Patients were divided into 2 subgroups: the main one (n=45) who received combined treatment with radio wave ablation + an immunomodulator and a control one (n=34) who received only local monodestruction of L-SIL foci followed etiotropic treatment.

Results and discussion. An efficacy of combined treatment which included radio wave ablation + an immunomodulator was higher compared to monodestruction only – 86.7% vs 64.7% respectively. It is important that by 6th month of follow-up a relapse of human papillomavirus infection occurred in 4.5 and 23.5% of patients of main and control groups respectively. Local inflammation was assessed as positive with an inflammation index of more than 60%. So after 6 months of follow-up this indicator decreased by 83.3 and 54.2% in the 1st and 2nd groups respectively. Clinical manifestations of an inflammatory process in the cervix was observed only with CIN recurrence. In addition, combined therapy provides a higher rate of human papillomavirus elimination at 6 months and faster cervix epithelization followed treatment by ablation.

Key words: human papillomavirus infection, radio wave ablation, combined treatment

For citation: Abakarova P.R., Prilepская V.N., Mezhevitinova E.A., Donnikov A.E. Local cytokine therapy in a comprehensive treatment of HPV-associated cervical diseases. Gynecology. 2019; 21 (1): 28–32. DOI: 10.26442/20795696.2019.1.190284

В настоящее время крайне актуальна проблема диагностики и лечения заболеваний, вызванных вирусом папилломы человека (ВПЧ), в связи с ростом заболеваемости, значительной контагиозностью и высоким онкогенным потенциалом данного возбудителя [1].

Ежегодно в мире, согласно данным Всемирной организации здравоохранения, диагностируется около 2,5–3 млн случаев папилломавирусной инфекции (ПВИ). Более 600 млн человек на планете инфицированы ВПЧ [2].

Как показали исследования последних лет, большинство женщин на протяжении жизни инфицируются ВПЧ. Так, более 80% женщин заражаются ВПЧ уже через 2 года после

начала половой жизни, при этом даже при наличии одного полового партнера 20% женщин являются зараженными ВПЧ. В Российской Федерации ПВИ выявляется у 15–34% женщин в общей популяции и у 44,9% пациенток, обследованных на инфекции, передаваемые половым путем (ИППП). Пик инфицирования ВПЧ приходится на молодой возраст (16–25 лет). Чаще всего ВПЧ выявляется у подростков и молодых женщин, которые представляют наиболее сексуально активную часть населения [1, 3–5].

ВПЧ – высококонтагиозный ДНК-содержащий вирус, который имеет целый ряд особенностей: является эпителиальным типом вируса – инфицирует кожу и слизистые обо-

лочки; является антропонозной инфекцией; ассоциирован с онкологическими заболеваниями – может служить причиной рака шейки матки, анального рака, аногенитальных бородавок, папилломатоза гортани и др. [1, 6, 7].

Известно более 200 типов ВПЧ, 70 из которых могут вызывать различные заболевания кожи и слизистых оболочек у человека. ВПЧ низкой степени онкогенного риска (ВПЧ 6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 70, 72, 81 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 и др.) обнаруживаются в 50–80% образцов умеренной и тяжелой дисплазии плоского эпителия шейки матки и в 99,7% – при плоскоклеточном раке шейки матки. Многообразные клинические проявления ПВИ способны либо рецидивировать, либо спонтанно регрессировать. 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% пациентов с типичными кондиломами наружных половых органов при обследовании выявляются дополнительные очаги ВПЧ-инфекции влагалища и шейки матки в клинической или субклинической форме, а почти у каждой 4-й – ассоциированные с нею заболевания – цервикальные интраэпителиальные неоплазии той или иной степени тяжести [8].

У большинства женщин, инфицированных ВПЧ высокого онкогенного риска, серьезные осложнения развиваются крайне редко. Следовательно, должны существовать дополнительные факторы, предрасполагающие к ВПЧ-ассоциированной дисплазии шейки матки. К ним относятся раннее начало половой жизни, наличие более 3 половых партнеров, курение, применение оральных контрацептивов, наличие родов в анамнезе, особенности генома женщины, инфицированной ВПЧ, а также коинфекция другими возбудителями заболеваний половых путей (хламидии, вирус простого герпеса, цитомегаловирус и др.) [9]. Как и в случае с другими хроническими заболеваниями с длительной персистенцией вирусов, так и при ВПЧ-ассоциированных заболеваниях закономерно развиваются иммунодефицитные состояния, которые могут быть обусловлены недостаточностью разных звеньев иммунной системы. Именно состояние иммунной защиты организма влияет на возможность реинфекции и исход длительной персистенции ВПЧ.

Многочисленные исследования, проведенные у пациентов с ПВИ, фиксируют достоверные изменения в микробиоценозе влагалища и в иммунной системе на системном и локальном уровнях, что заставляет искать возможные консервативные средства, ускоряющие

регресс имеющейся патологии [10, 11]. ВПЧ инфицирует пролиферирующие эпителиальные клетки базального слоя эпителия. Инфицирование эпидермиса происходит через микроповреждения (механические, бактериальные и др.), глубина которых достигает базального слоя. Для развития инфекционного процесса достаточно 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 источником инфицирования эпителиальных клеток, проходящих затем последовательные стадии дифференцировки с персистирующим и репликативно неактивным вирусом. Необходимость нормализации микробиоценоза влагалища не вызывает сомнений. Данные же клинических испытаний различных иммуномодулирующих средств противоречивы [12].

Имеющиеся в литературе данные не позволяют однозначно судить о возможности использования этих средств при ВПЧ-ассоциированных заболеваниях. С одной стороны, известно, что для ВПЧ характерен бедный ферментный набор, в сравнении с герпес-вирусами или ВИЧ, он не располагает собственными полимеразы, киназы или протеазы, которые могли бы служить мишенями для противовирусных препаратов. В настоящее время не существует препаратов, оказывающих специфическое действие на ВПЧ. С другой стороны, известно, что при ПВИ и интраэпителиальных цервикальных неоплазиях 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. У пациентов с L-SIL (изменения внутри эпителия отмечаются в низкой степени) и H-SIL (изменения внутри эпителия отмечаются в высокой степени) обнаружено 5-кратное повышение концентрации интерлейкина (ИЛ)-1 α и ИЛ-1 β на фоне низкого уровня ИЛ-8 и фактора некроза опухоли (ФНО)- α . Следовательно, при выборе консервативной терапии необходимо учитывать широкий терапевтический спектр действия препаратов на иммунную систему, особенно на гуморальную часть. Иммуномодулирующие препараты используются в отечественной практике как в виде монотерапии, так и в сочетании с деструктивными методами. Патогенетически обоснованным является применение иммуномодуляторов с противовирусным и антипролиферативным действием. Иммуномодуляторы применяются за 10 дней до деструкции патологического очага. Второй курс лечения проводится по показаниям после де-

струкции экзофитных кондилом или атипически измененного эпителия [10].

Кроме того, в последние годы большое внимание уделяется использованию цитокинов в качестве лекарственных средств, которые могли бы повысить локальный иммунитет и снизить активность ВПЧ [13].

По своей сути цитокины являются 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 процессов репарации и регенерации [14].

Интерес представляет отечественный препарат Суперлимф, разработанный более 15 лет назад на кафедре иммунологии ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И.Пирогова».

Суперлимф является иммуномодулятором с противовирусным и противомикробным действием. Препарат стимулирует функциональную активность клеток фагоцитарного ряда (моноцитов и нейтрофилов): активизирует фагоцитоз, выработку цитокинов (ИЛ-1, ФНО), индуцирует противоопухольевую 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 ВПЧ-ассоциированной патологии шейки матки [15, 16].

В ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И.Кулакова» Минздрава России накоплен опыт применения цитокинового препарата Суперлимф у пациенток с ВПЧ-ассоциированными заболеваниями шейки матки.

Цель исследования – проанализировать эффективность монотерапии и комбинированного лечения (Суперлимф + радиоволновая деструкция) у пациенток со слабовыраженными изменениями эпителия шейки матки (L-SIL) на фоне ВПЧ-инфекции.

Материалы и методы

Под наблюдением находились 210 женщин, у которых по результатам полимеразной цепной реакции (ПЦР) в реальном времени выявлена ПВИ. 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: *Chlamidia trachomatis*, *Trichomonas vaginalis*, *Mycoplasma genitalium*, *Neisseria gonorrhoea* (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 стенки влагалища и цервикального канала и оценивалась экспрессия наиболее информативных маркеров воспалительного процесса (ФНО, ИЛ-18, ИЛ-1 β , ИЛ-10, TLR4, GATA3, CD68) врожденного иммунитета методом «обратная транскрипция-ПЦР» в режиме реального времени с помощью набора реагентов «ИммуноКвантэкс С/У» (ООО «ДНК-Технология», Россия). Заключение о наличии или отсутствии воспалительной реакции делали по величине индекса вос-

падения (ИВ). Полученный транскрипционный профиль сравнивался с транскрипционным профилем, характерным для локального воспаления с помощью программного обеспечения, детектирующего амплификатора ДТ-96. Метрой 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 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. Оценивались удовлетворительность кольпоскопической картины, тип зоны трансформации, наличие или отсутствие ацетобелого эпителия, его выраженность (тонкий или плотный), быстрота его появления (медленно или быстро), наличие мозаики (нежная или грубая) и пунктации (нежная или грубая) в различных сочетаниях друг с другом, йоднегативной зоны и признаков очагового и диффузного цервицита.

Всем женщинам была проведена жидкостная цитология. Забор материала для проведения жидкостной цитологии производился стерильной щеткой – эндобрашем (типа цитотраш) с обязательным захватом стыка цилиндрического и плоского эпителиев.

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 2 и более группах и установления значимых различий между ними использовали тест χ^2 . Для оценки различий в группах применяли метод непараметрической статистики – тест Манна–Уитни для сравнения данных в 2 группах.

Различия между статистическими величинами считали статистически значимыми при уровне достоверности $p < 0,05$. Для уменьшения ошибки выборки использовались строгие критерии отбора пациентов, а оценка возмездующего фактора и исхода была одинаковой для всех пациентов. Для сравнения бинарных данных мерой сравнения явилось отношение шансов с использованием метода логистической регрессии с построением ROC-кривой для контроля множественных конфаундеров.

Результаты и обсуждение

Все женщины, включенные в исследование, были в репродуктивном возрасте, который составил $30,1 \pm 6,4$ года в среднем. В возрасте 20–29 лет находились 109 (51,9%) пациенток, имели женский тип телосложения, правильно развитые вторичные половые признаки. Нормальную массу тела (индекс массы тела – ИМТ $18,5–24,99$) имели 186 (88,6%) пациенток. Дефицит массы тела (ИМТ $< 18,5$) отмечался у 13 (6,2%) женщин. Ожирением (ИМТ > 30) страдали 11 (5,2%) женщин.

У большинства женщин – 175 (83,3%) пациенток менструальный цикл был регулярным, у 35 (16,7%) – менструации были нерегулярными. Средний возраст начала половой жизни составил $17,9 \pm 0,1$ года. Только каждая 3-я пациентка имела постоянного полового партнера, у каждой 4-й отмечена полигамность половых отношений (5 партнеров и более).

Особый интерес представляло изучение гинекологического анамнеза. Установлено, что цервициты в анамнезе отмечали 168 (80%) пациенток, у 12 (5,7%) – имел место острый эндометрит, у 64 (30,5%) – воспалительный процесс придатков матки и у 182 (86,7%) отмечался вульвовагинит. При всех эпизодах воспалительных заболеваний ранее проводилось соответствующее лечение.

Определение ИППП методом ПЦР и бактериоскопии позволило установить многофакторные причины воспалительных изменений на шейке матки. Бактериальный вагиноз был выявлен у 121 (57,6%) пациентки, *Mycoplasma hominis* – у 54 (25,7%), а *Ureaplasma urealyticum* – у 62 (29,5%), вирус герпеса – у 34 (16,2%), условно-патогенная флора в высоких концентрациях определялась у 90 (42,9%) женщин. Грибы рода *Candida* выявлены у каждой 3-й – 64 (30,5%), хламидии – у 22 (10,5%), трихомонады выявлены у 5 (2,4%) пациенток. У 77 (36,7%) женщин выявлены смешанные инфекции. После верификации инфекции проводилась специфическая терапия основного инфекционного заболевания. Этиотропная терапия базировалась на европейских рекомендациях по лечению ИППП. Использовались антибактериальные препараты при ИППП и неспецифическом вагините, при кандидозе – противогрибковые, при бактериальном вагинозе – коррекция микробиоценоза по общим терапевтическим схемам.

По результатам жидкостной цитологии из 210 женщин, находившихся под наблюдением, хронический цервицит, NILM (состояние эпителия нормальное) выявлен у 92 (43,8%) пациенток, у 26 (12,4%) – ASCUS (в мазке обнаружены клетки плоского эпителия с атипичным строением, но его происхождение не установлено), у 79 (37,6%) – L-SIL и у 13 (6,2%) – H-SIL.

После анализа результатов цитологического исследования была сформирована группа с результатами цитологии L-SIL, состоящая из 79 женщин. Пациентки были разделены на 2 подгруппы: основную (n=45), где применялось комбинированное лечение – радиоволновая деструкция + препарат Суперлимф, и контрольную (n=34), где проводилась только локальная монодеструкция очагов L-SIL после курса этиотропного лечения.

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

Радиоволновая деструкция проводилась, как правило, сразу после менструации – на 5–10-й день менструального цикла. После проведения противовоспалительного лечения в основной подгруппе препарат Суперлимф назначали по 1 свече (25 ЕД) 1 раз в сутки на ночь ректально в течение 10 дней до деструкции очагов, а затем еще один курс после деструкции.

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

Критериями эффективности применения препарата являлись:

- достижение отрицательного результата теста на ВПЧ;
- отсутствие рецидива у женщин по данным теста на ВПЧ, кольпоскопии, цитологии.

Полученные нами данные свидетельствуют о том, что эффективность комбинированного лечения с применением препарата Суперлимф была выше и составила 39 (86,7%), в то время как при монодеструкции – 22 (64,7%). Важно, что рецидивирование ПВИ к 6-му месяцу наблюдения выявлено у 2 (4,5%) и 8 (23,5%) 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 и 2-й группах соответственно ($p<0,05$). Клинические проявления воспалительного процесса шейки матки наблюдалась только при рецидиве CIN. Кроме того, при комбинированной терапии отмечалась более высокая частота элиминации ВПЧ через 6 мес (66,7 и 41,2% в основной и контрольной группах соответственно) и более быстрая эпителизация шейки матки после деструктивного лечения ($29\pm 0,3$ и $56\pm 0,8$ соответственно по группам).

Как известно, 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 [14, 15].

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

Таким образом, по данным нашего наблюдения, применение локальной цитокинотерапии в комплексном лечении пациенток с ВПЧ-ассоциированными диспластическими процессами шейки матки легкой степени (L-SIL) является эффективным и приемлемым. Требуется дальнейшее исследование.

Литература/References

1. Сухих Г.Т., Прилепская В.Н. Профилактика рака шейки матки: руководство для врачей. 3-е изд. М.: МЕДпресс-информ, 2012. [Sukhikh G.T., Prilepskaya V.N. Profilaktika raka sheiki matki: rukovodstvo dlia vrachei. 3-e izd. Moscow: MEDpress-inform, 2012 (in Russian).]
2. Bruni L, Diaz M, Castellsagué X et al. Cervical human papillomavirus prevalence in 5 continents: meta-analysis of 1 million women with normal cytological findings. *J Infect Dis* 2010; 202 (12): 1789–99.
3. Munoz N, Bosch F, Sanjos S et al. International Agency for Research on Cancer Multicenter Cervical Cancer Study Group. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *N Engl J Med* 2003; 348 (6): 518–27.
4. Tang Y, Zheng L, Yang S et al. Epidemiology and genotype distribution of human papillomavirus (HPV) in Southwest China: a cross-sectional five years study in non-vaccinated women. *Virology J* 2017; 14: 84.
5. Smith JS, Lindsay L, Hoots B et al. Human papillomavirus type distribution in invasive cancer and high-grade cervical lesions: A meta-analysis update. *Int J Cancer* 2007; 121: 621–32.
6. Бебнева Т.Н. Некоторые аспекты папилломавирусной инфекции. *Гинекология*. 2007; 9 (1): 19–22. [Bebneva T.N. Nekotorye aspekty papillomavirusnoi infektsii. *Gynecology*. 2007; 9 (1): 19–22 (in Russian).]
7. Долгушина В.Ф., Ахматова А.Н., Телешева Л.Ф., Абрамовских О.С. Персистенция папилломавирусной инфекции у женщин с хроническим цервицитом. *Уральский мед. журн.* 2010; 3 (68): 91–4. [Dolgushina V.F., Akhmatova A.N., Telesheva L.F., Abramovskikh O.S. Persistentsiya papillomavirusnoi infektsii u zhenshchin s khronicheskim cervitsitom. *Ural'skii med. zhurn.* 2010; 3 (68): 91–4 (in Russian).]
8. Spitzer M. Screening and management of women and girls with human papillomavirus infection. *Gynecol Oncol* 2007; 107: 2 (Suppl. 1): 14–9. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2007.07.069>
9. Weaver B, Shew M, Qadadri B et al. Low-level persistence of human papillomavirus 16 DNA in a cohort of closely followed adolescent women. *J Med Virol* 2011; 83 (8): 1362–9.
10. Манухин И.Б., Минкина Г.Н., Левченко Г.М., Гурин В.Е. Патогенетическое обоснование комплексного лечения папилломавирусной инфекции шейки матки. *Журн. акушерства и женских болезней. Спец. выпуск*. 1998. [Manukhin I.B., Minkina G.N., Levchenko G.M., Gurin V.E. Patogeneticheskoe obosnovanie kompleksnogo lecheniia papillomavirusnoi infektsii sheiki matki. *Zhurn. akusherstva i zhenskikh boleznei. Spets. vypusk*. 1998 (in Russian).]
11. Сухих Г.Т., Матвеева Н.К., Аполихина И.А. и др. Показатели иммунитета у больных с папилломавирусной инфекцией гениталий. *Акушерство и гинекология*. 2002; 2: 20–5. [Sukhikh G.T., Matveeva N.K., Apolikhina I.A. et al. Pokazateli immuniteta u bol'nykh s papillomavirusnoi infektsiei genitalii. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2002; 2: 20–5 (in Russian).]
12. Роговская С.И., Жоанов А.В., Логинова Л.С. и др. Состояние системы интерферонов у женщин с папилломавирусной инфекцией гениталий при использовании иммуномодулирующей терапии. *Бюл. эксперим. биологии и медицины*. 2002; 131 (11): 538–42. [Rogovskaia S.I., Zhdanov A.V., Loginova L.S. et al. Sostoianie sistemy interferonov u zhenshchin s papillomavirusnoi infektsiei genitalii pri ispol'zovanii immunomoduliruiushchei terapii. *Biul. eksperim. biologii i meditsiny*. 2002; 131 (11): 538–42 (in Russian).]
13. Seresini S, Orioni M, Lillo F et al. IFN-gamma produced by human papilloma virus-18 E6-specific CD4+ T-cells predicts the clinical outcome after surgery with high-grade cervical lesions. *J Immunol* 2007; 179: 7176–83.

14. Дубенский В.В., Кузнецов В.П., Беляев Д.Л., Слюсарь Н.Н. Эффективность иммунокоррекции цитокинами при лечении папилломавирусной инфекции. Журн. микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 2001; 5: 54–8.
[Dubenskii V.V., Kuznetsov V.P., Beliaev D.L., Sliusar' N.N. Effektivnost' immunokorreksii tsitokinami pri lechenii papillomavirusnoi infektsii. Zhurn. mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii. 2001; 5: 54–8 (in Russian).]

15. Кореева В.Н., Доброхотова Ю.Э. Применение локальной цитокинотерапии в акушерско-гинекологической практике. Рос. вестн. акушера-гинеколога. 2013; 5: 99–104.
[Koreeva V.N., Dobrokhotova Yu.E. Primenenie lokal'noi tsitokinoterapii v akushersko-ginekologicheskoi praktike. Ros. vestn. akushera-ginekologa. 2013; 5: 99–104 (in Russian).]

16. Kanodia S, Da Silva DM, Kast WM. Recent advances in strategies for immunotherapy of human papillomavirus-induced lesions. *Int J Cancer* 2008; 122: 247–59.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Абакарова Патимат Раписевна – канд. мед. наук, науч. сотр. научно-поликлинического отд-ния ФГБУ «НМИЦ АПП им. акад. В.И.Кулакова»

Прилепская Вера Николаевна – д-р мед. наук, проф., зам. дир. по науке, зав. научно-поликлиническим отд-нием ФГБУ «НМИЦ АПП им. акад. В.И.Кулакова».
E-mail: VPrilepskaya@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3993-7629>

Межевитинова Елена Анатольевна – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. научно-поликлинического отд-ния ФГБУ «НМИЦ АПП им. акад. В.И.Кулакова»

Донников Андрей Евгеньевич – канд. мед. наук, зав. лаб. молекулярно-генетических методов ФГБУ «НМИЦ АПП им. акад. В.И.Кулакова»

Patimat R. Abakarova – MCIsc, PhD, Researcher of the Scientific and Polyclinic Department, V.I.Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology

Vera N. Prilepskaya – MD, PhD, Professor, Deputy director for Science, Head of the Scientific and Polyclinic Department, V.I.Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. E-mail: VPrilepskaya@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3993-7629>

Elena A. Mezhevitinova – MD, PhD, DSc, Leading Researcher of the Scientific and Polyclinic Department, V.I.Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology

Andrei E. Donnikov – MCIsc, PhD, Head of the Laboratory of molecular and genetic methods, V.I.Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology

Статья поступила в редакцию / The article received: 13.01.2019

Статья принята к печати / The article approved for publication: 20.03.2019