

## ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ КОРРЕКЦИЯ ИММУНОМЕТАБОЛИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ У ПАЦИЕНТОК С ПАПИЛЛОМАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ

**М.И. БОЕВА**  
**А.А. КОНОПЛЯ**

*Курский государственный  
медицинский университет*

*e-mail: kanabis@nm.ru*

Выявлены нарушения уровня цитокинов, компонентов системы комплемента, продуктов перекисного окисления липидов в вагинально-цервикальном смыве у пациенток с папилломавирусной инфекцией. Определена эффективность применения комплексного стандартного лечения в коррекции выявленных иммунометаболических нарушений у пациенток с папилломавирусной инфекцией с включением генферона и лонгидазы.

Ключевые слова: иммунный статус, метаболический статус, папилломавирусная инфекция, генферон, лонгидаза.

Папилломавирусная инфекция (ПВИ) является наиболее часто встречающейся вирусной инфекцией, передаваемой половым путем. Однако данные о частоте ПВИ урогенитального тракта в России недостаточно полны и основаны на статистике отдельных медицинских учреждений или врачей, занимающихся этой патологией [1, 2].

ПВИ чрезвычайно сложна для диагностики, особенно ее латентная форма, при которой, несмотря на наличие вирусов, морфологических изменений в ткани не наблюдается. Кроме того, вирус папилломы человека рассматривается как этиологический фактор в развитии рака шейки матки. Наиболее онкогенные вирусы папилломы человека (16 и 18 тип) идентифицируются методом ПЦР задолго до появления первых цитологических, и уж тем более клинических признаков заболевания, что предоставляет возможность начать лечение на ранних стадиях заболевания и предотвратить его развитие [4, 7].

Роль иммунной системы в развитии неоплазии исследовалась многими авторами. Но до настоящего времени недостаточно изучены иммунологические механизмы, способствующие персистенции вируса папилломы человека в организме человека или его элиминации. На сегодняшний день окончательно не определена роль защитных иммунологических механизмов в исходе папилломавирусной инфекции, особенно на местном уровне [4, 8, 9].

В связи с этим поиск эффективных фармакологических комбинаций, действующих на иммунометаболические расстройства при ХСО, является актуальной и своевременной задачей [6, 10].

**Цель исследования** – установление нарушений на основе показателей иммунного и оксидантного статуса на местном уровне у пациенток с папилломавирусной инфекцией и коррекция выявленных нарушений с использованием генферона и лонгидазы.

### **Материалы и методы.**

В работе представлены данные обследования и лечения на базе ОБУЗ «Курский областной перинатальный центр» 42 пациентки с верифицированным диагнозом: папилломавирусная инфекция, основанном на данных комплекса клинико-инструментальных и лабораторных методов обследования. Группу контроля составили 24 здоровые женщины, средний возраст которых –  $30,8 \pm 2,8$  лет.

Все пациентки амбулаторно получали комплексное традиционное лечение, включающее изопринозин по 2 драже 3 раза в день – 3 курса по 10 дней с интервалом 1 месяц. Кроме этого, 17 пациентов дополнительно получали препараты «Генферон» (свечи вагинальные 500000 МЕ через 12 часов №10) и «Лонгидаза» (3 000 МЕ – внутримышечно через 48 часов № 7).

Лабораторные методы исследования проводились по общепринятым методикам при поступлении больных в стационар. При оценке результатов за основу брались физиологические нормы, соответствующие международной системе единиц (СИ) в клинических исследованиях [5]. Содержание в вагинально-цервикальном смыве ФНО $\alpha$ , ИЛ-1 $\alpha$ , ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, ИЛ-1Ra, неоптерина, ИЛ-2, С<sub>3</sub>, С<sub>4</sub>, С<sub>5a</sub>-компонентов системы комплемента и стабильных метаболитов оксида азота (SMNO) определялось с помощью тест-систем (ООО «Протеиновый контур», г. Санкт-Петербург) методом твердофазного иммуноферментного анализа. Выраженность перекисного окисления липидов (ПОЛ) оценивали по содержанию в вагинально-цервикальном смыве малонового диальдегида (МДА) и ацилгидроперекисей (АГП). Кроме того, определяли



активность каталазы, супероксиддисмутазы (СОД), общую антиокислительную активность (ОАА) [5].

Статистическую обработку результатов исследования проводили, используя непараметрические методы [3].

#### Результаты и их обсуждение.

У больных с ПВИ при первичном обращении в вагинально-цервикальном смыве выявлено повышение уровня провоспалительных (ФНО $\alpha$ , ИЛ-8) и противовоспалительных (ИЛ-4, РАИЛ) цитокинов, снижение содержания ИЛ-2 и неоптерина (табл. 1).

Таблица 1

#### Изменение иммунометаболических показателей на местном уровне у больных с ПВИ до и после лечения

Показатель	Единицы измерения	1	2	3	4
		Здоровые	До лечения	Стандартное лечение	Стандартное лечение + генферон + лонгидаза
ФНО $\alpha$	пг/мл	1,85 $\pm$ 0,18	3,16 $\pm$ 0,17 <sup>*1</sup>	2,86 $\pm$ 0,13 <sup>1,2</sup>	2,22 $\pm$ 0,12 <sup>1-3</sup>
ИЛ-1 $\alpha$	пг/мл	58,4 $\pm$ 5,03	52,4 $\pm$ 2,6	24,8 $\pm$ 2,6 <sup>1,2</sup>	36,2 $\pm$ 2,3 <sup>1-3</sup>
ИЛ-8	пг/мл	19,6 $\pm$ 2,48	32,4 $\pm$ 3,3 <sup>*1</sup>	26,2 $\pm$ 1,36 <sup>1,2</sup>	20,1 $\pm$ 1,22 <sup>*2,3</sup>
ИЛ-2	пг/мл	14,2 $\pm$ 1,11	8,2 $\pm$ 0,9 <sup>1</sup>	9,1 $\pm$ 0,8 <sup>1</sup>	11,8 $\pm$ 0,9 <sup>1-3</sup>
ИЛ-10	пг/мл	12,1 $\pm$ 0,93	16,20 $\pm$ 1,3 <sup>*1</sup>	19,6 $\pm$ 1,7 <sup>1,2</sup>	15,8 $\pm$ 1,5 <sup>1-3</sup>
ИЛ-1Ra	пг/мл	167,2 $\pm$ 18,62	254,0 $\pm$ 26,0 <sup>*1</sup>	494,0 $\pm$ 10,7 <sup>1,2</sup>	254,5 $\pm$ 11,4 <sup>1-3</sup>
C <sub>3</sub>	мг/дл	1,5 $\pm$ 0,16	3,6 $\pm$ 0,2 <sup>*1</sup>	2,3 $\pm$ 0,24 <sup>1,2</sup>	2,1 $\pm$ 0,21 <sup>1,2</sup>
C <sub>4</sub>	мг/дл	2,2 $\pm$ 0,07	1,8 $\pm$ 0,11 <sup>*1</sup>	4,2 $\pm$ 0,31 <sup>1,2</sup>	2,1 $\pm$ 0,11 <sup>2-3</sup>
C <sub>5a</sub>	нг/мл	24,2 $\pm$ 2,29	15,0 $\pm$ 1,0 <sup>*1</sup>	23,6 $\pm$ 2,9 <sup>*2</sup>	22,6 $\pm$ 2,3 <sup>*2</sup>
МДА	мкмоль/л	0,66 $\pm$ 0,07	1,86 $\pm$ 0,17 <sup>*1</sup>	0,91 $\pm$ 0,21 <sup>1,2</sup>	0,69 $\pm$ 0,09 <sup>2-3</sup>
АГП	усл. ед.	0,05 $\pm$ 0,04	0,18 $\pm$ 0,06 <sup>*1</sup>	0,17 $\pm$ 0,05 <sup>*1</sup>	0,11 $\pm$ 0,02 <sup>*1-3</sup>
Каталаза	мккат/л	7,16 $\pm$ 0,35	12,7 $\pm$ 0,67 <sup>*1</sup>	11,4 $\pm$ 0,27 <sup>*1</sup>	13,9 $\pm$ 0,81 <sup>*1-3</sup>
СОД	усл. ед.	7,9 $\pm$ 0,32	13,6 $\pm$ 0,47 <sup>*1</sup>	11,4 $\pm$ 0,37 <sup>1</sup>	10,1 $\pm$ 0,54 <sup>1</sup>
ОАА	%	15,6 $\pm$ 0,76	11,1 $\pm$ 0,46 <sup>*1</sup>	16,2 $\pm$ 0,54 <sup>2</sup>	14,9 $\pm$ 0,89 <sup>2</sup>
СМ <sub>NO</sub>	мкмоль/л	2,04 $\pm$ 0,15	1,56 $\pm$ 0,18 <sup>1</sup>	1,67 $\pm$ 0,11 <sup>1</sup>	2,42 $\pm$ 0,13 <sup>2-3</sup>
Неоптерин	пг/мл	0,27 $\pm$ 0,10	0,12 $\pm$ 0,03 <sup>*1</sup>	0,24 $\pm$ 0,03 <sup>2</sup>	0,21 $\pm$ 0,02 <sup>2</sup>

Кроме того, у данной категории пациентов на местном уровне повышена концентрация C<sub>3</sub>-компонента системы комплемента при снижении C<sub>4</sub> и C<sub>5a</sub>-компонентов, что свидетельствует о разнонаправленных изменениях в активности системы комплемента (табл. 1).

В вагинально-цервикальном смыве у женщин с ПВИ выявлено повышение продуктов ПОЛ (МДА и АГП), активности каталазы, СОД и снижение уровня стабильных метаболитов оксида азота и ОАА (табл. 1).

Стандартная фармакотерапия у пациенток с ПВИ позволила нормализовать в вагинально-цервикальном смыве уровень C<sub>5a</sub>-компонента системы комплемента, неоптерина и ОАА и частично корригировать концентрацию ФНО $\alpha$ , ИЛ-8, МДА (табл. 1). Также стандартная терапия у данной категории женщин приводит к повышению уровня противовоспалительных цитокинов – ИЛ-10 и ИЛ-1Ra, C<sub>4</sub>-компонента системы комплемента (табл. 1).

Таким образом, некоторые исследованные показатели иммунного статуса корригируются в сторону показателей здоровых доноров, но при этом многие не достигают таковых и остаются на том же уровне, что и до стандартного лечения. Трудности коррекции с помощью стандартной терапии нарушенных показателей иммунно-метаболического статуса связаны с особенностями инфекции и состоянием вторичного иммунодефицита.

Использование дополнительно к стандартной фармакотерапии генферона и лонгидазы позволило дополнительно нормализовать в вагинально-цервикальном смыве уровень ИЛ-8, МДА, C<sub>4</sub>-компонента системы комплемента и корригировать практически до уровня нормы концентрацию противовоспалительных цитокинов и ИЛ-2 (табл. 1).

Улучшение показателей иммунного и оксидантного статусов совпадало с клиническим эффектом препаратов (табл. 2). У больных с ПВИ ацетобелый эпителий, атипическая зона трансформации, дис- и гиперкератоз после традиционного лечения наблюдался в каждой из групп у 6,3% пациенток, а после применения генферона и лонгидазы – у 12,5%; «немой» йоднегативный эпителий и плоскоклеточная метаплазия после традиционного лечения встречались в 18,8%, после генферона и лонгидазы – в 12,5% случаев. Койлоцитоз и пролиферация эпителия наблюдалась у 18,8% женщин после стандартного лечения и у 6,3% пациенток в группе после лечения генфероном и лонгидазой. ПЦР с ДНК папилломавирусов



человека 16 и 18 серотипов была положительной после стандартного лечения в 18,8%, после генфероном и лонгидазой по 12,5% случаев (табл. 2).

Таблица 2

**Оценка клинической эффективности проводимого лечения у больных с ПВИ (%)**

Критерии	Стандартное лечение	Стандартное лечение + генферон + лонгидаза
Апетобелый эпителий	6,3	12,5
«Немой» йоднегативный эпителий	18,8	12,5
Атипическая зона трансформации	6,3	12,5
Койлоцитоз	18,8	6,3
Дискератоз	6,3	12,5
Гиперкератоз	6,3	12,5
Пролиферация эпителия	18,8	6,3
Плоскоклеточная метаплазия	18,8	12,5
Цервикальная интраэпителиальная неоплазия (sin)	—	—
Полимеразная цепная реакция с ДНК папиллома-вирусов человека 16 и 18 серотипов	18,8	12,5
Среднее	13,2	11,1
Сумма	119,2	100,1

На основании исследований можно сделать вывод, что по иммуномодулирующей, антиоксидантной и клинической эффективности у больных с ПВИ примененная фармакологическая схема, включающая лонгидазу и генферон, оказалась достаточно эффективной, что необходимо учитывать при разработке способов комплексного лечения данной категории пациенток.

#### Литература

1. Долгополова, И.А. Папилломавирусная инфекция – клиника, диагностика, лечение / И.А. Долгополова // Педиатрическая фармакология. – 2007. – Т. 4, № 1. – С. 56-60.
2. Караулов, А.В. Колонизационная резистентность слизистых цервикального канала как неотъемлемая составляющая местного иммунитета / А.В. Караулов, М.С. Афанасьев, В.А. Алешкин и др. // Иммунология. – 2011 – Т.32, № 1, С. 11-15.
3. Лакин, Г.Ф. Биометрия / Г.Ф. Лакин. – М.: Высшая школа, 1980. – 243 с.
4. Лукашов, М.И. Особенности иммунного статуса пациентов с генитальным герпесом в сочетании с папилломавирусной инфекцией / М.И. Лукашов, Т.В. Бибичева, Т.П. Исаенко, Т.К. Тарасова // Человек и его здоровье: Курский науч.-практ. вестн. – 2010. – № 1. – С. 81-85.
5. Меньшиков, В.В. Лабораторные методы исследования в клинике / В.В. Меньшиков. – М.: Медицина, 1987. – 365 с.
6. Олина, А.А. Местный иммунитет и локальная иммунотерапия эктопии шейки матки / А.А. Олина, В.М. Падруль // Журнал акушерства «Женских больниц». – 2006. – №4. – С. 71-75.
7. Роговская, С.И. Папилломавирусная инфекция гениталий: роль интерферонов в патогенезе и лечении / С.И. Роговская // Гинекология. – 2003. – Т. 5, № 5. – С. 195-198.
8. Сергеева, С.Л. Иммуномодулирующая терапия при папилломавирусной инфекции шейки матки / С.Л. Сергеева, А.И. Конопля, А.А. Конопля и др. // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2006. – Т. 5, № 6. С. 85-88.
9. Хараева, З.Ф. Маркеры апоптической активности при герпетической инфекции / З.Ф. Хараева, Б.Т. Аппаева // Цитокины и воспаление. – 2008. – Т. 7, № 3. – С. 34-35.
10. Munoz, N. Chapter 1: HPV in etiology of human cancer / N. Munoz, X. Castellsaque, A.B. de Gonzalez, L. Gissmann // Vaccine. – 2006. – V. 2-24. – P. 3-10.

## PHARMACOLOGICAL CORRECTION OF IMMUNE AND METABOLIC DISTURBANCES AT PATIENTS WITH INFECTION OF VIRAL PAPILLOMA

**M.I. BOEVA**  
**A.A. KONOPLYA**

*Kursk State Medical University*

*e-mail: kanabis@nm.ru*

Disturbances of level of cytokines, components of system of a complement, products of lipid peroxidations in vaginal cervical washout at patients with infection of viral papilloma are taped. Efficiency of application of complex standard treatment in correction of taped immune and metabolic disturbances at patients with infection of viral papilloma with including of genferon and longidaza is defined.

Keywords: immune status, metabolic status, infection of viral papilloma, genferon, longidaza.