

УДК 618.1-022:578.827.1

DOI: 10.35278/2664-0767.1(47).2021.242693

РОЖКОВСЬКА Н.М., ГЛАДЧУК І.З., КАШТАЛЬЯН Н.М., РОЖКОВСЬКИЙ Я.В.

Одеський національний медичний університет,  
м. Одеса, Україна

## ДОСВІД ІМУНОКОРЕГУЮЧОГО ЛІКУВАННЯ У ВЕДЕННІ ПАЦІЄНТОК З ЦЕРВІКАЛЬНОЮ ІНТРАЕПІТЕЛІАЛЬНОЮ НЕОПЛАЗІЄЮ НА ТЛІ ГЕНІТАЛЬНОЇ ПАПІЛОМАВІРУСНОЇ ІНФЕКЦІЇ

*Вірус папіломи людини (ВПЛ), його високоонкогенні типи, вважається ініціюючим фактором у розвитку дисплазії і раку шийки матки. Роль імуномодуючої терапії в зменшенні ризику розвитку раку шийки матки у жінок з цервікальною інтраепітеліальною неоплазією (ЦІН) на тлі ВПЛ-інфекції залишається в центрі уваги дослідників.*

**Мета дослідження:** оцінка ефективності застосування імуномодулятора алоферону в комплексному лікуванні цервікальної інтраепітеліальної неоплазії на тлі генітальної папіломавірусної інфекції. **Матеріали і методи.** Було обстежено 60 жінок, що отримали лікування ЦІН1-2 на тлі ВПЛ інфекції високого онкогенного ризику в Багатопрофільному медичному центрі Одеського національного медичного університету. Пацієнтки були розподілені на 2 групи: 1 (основну) групу склали 30 жінок, що отримали холодноплазмову абляцію дисплазії шийки в комбінації з імуномодуючою терапією алофероном 2 групу (порівняння) склали 30 пацієнток, що отримали стандартне холодноплазмове аблятивне лікування без призначення імуномодуляторів. Контрольну групу склали 30 практично здорових жінок. Усім пацієнткам проводилося цитоморфологічне дослідження епітелію шийки матки, ВПЛ-тестування, кольпоскопія та прицільна біопсія. Імунологічний статус оцінювали за показниками клітинного та гуморального імунітету, вмістом  $\alpha$ - і  $\gamma$ -інтерферону. **Результати.** У хворих з ЦІН1-2 на тлі ВПЛ виявлено підвищення рівня сироваткового Ig A, рівня CD8, зменшення вмісту CD4 та імунорегуляторного індексу, вмісту CD19, що свідчило про імносупресію. Імунокорегуюча терапія алофероном (Алокін-альфа) в комплексному, з холодноплазмозовою абляцією, лікуванні ЦІН1-2 сприяла нормалізації показників клітинного та гуморального імунітету та інтерферонового статусу, що сприяло прискоренню епітелізації, зменшенню частоти рецидуальних уражень, достовірним зростанням частоти елімінації ВПЛ (ВШ — 15,48; 95% ДІ: 2,05-136,45;  $p=0,0094$ ). **Висновок.** Комплексне лікування ЦІН1-2 на тлі високоонкогенної ВПЛ-інфекції з використанням холодноплазмозової абляції та імунокорекції шляхом періопераційного ведення алоферону, (Алокін-альфа) супроводжується кращими функціональними результатами, у порівнянні лише з використанням холодноплазмозової абляції: прискоренням епітелізації, покращенням кольпоскопічної картини, зменшенням частоти рецидивів, збільшенням частоти елімінації ВПЛ, нормалізацією показників клітинного та гуморального імунітету та інтерферонового статусу.

**Ключові слова:** цервікальна інтраепітеліальна неоплазія, холодноплазмозова абляція, імуномодулятори, алоферон (Алокін-альфа)

Розвиток РШМ являється багатостадійним процесом, який займає від 1-2 до 10-15 років і проходить стадії цервікальної інтраепітеліальної неоплазії (ЦІН) [1,2,7, 9-15]. Наразі вивчена структура ВПЛ, доведена роль його онкопротекторів Е6 і Е7 в інгібіції функцій онкопротекторів р53 і гена ретинобластоми в клітинах епітелію [6]. Одним з основних механізмів імунного захисту від хронічної ВПЛ-інфекції є вірус-специфічні CD4+ і CD8+, що продукують  $\gamma$ -інтерферон [7, 8]. При ГПВІ знижений рівень відповіді клітинної ланки імунітету на вплив специфічних ранніх білків

ВПЛ (Е2, Е6 і Е7), що веде до низької активності  $\gamma$ -інтерферону та інтерлейкіну-5. Найнижчі рівні  $\gamma$ -інтерферону спостерігаються у пацієнток з раком шийки матки, коморбідними інфекціями (генітальний герпес, вірус імунodefіциту людини) та важкими плоскоклітинними інтраепітеліальними ураженнями (ЦІН 2-3, рак in situ [8-11].

Навіть при адекватному застосуванні деструктивних та ексцизійних методів лікування ВПЛ-індукованих уражень, існує ризик персистенції ВПЛ-інфекції та рецидуальних захворювань. Тому вивчення ролі імунокорегуючої

терапії в лікуванні ВПЛ-індукованих уражень шийки матки, піхви, вульви є надзвичайно актуальним. Наводяться дані, що призначення індукторів ендogenous інтерферону може сприяти елімінації вірусу та регресії диспластичних змін шийки матки [5,10]. Серед неспецифічних противірусних засобів за рівнем безпеки та діапазоном терапевтичних ефектів заслуговує на увагу імуномодулятор Алокін-альфа, діючою речовиною якого є цитокіноподібний пептид алоферон, який має виразну противірусну, імуномодулюючу та протипухлинну активність. Мішенню алоферону в організмі людини є основні системи противірусного захисту, що відіграють роль у стримуванні вірусної агресії: натуральні кіллери (НК-клітини), система інтерферону та цитотоксичні лімфоцити [1, 3, 5, 6]. Дія алоферону спрямована на посилення розпізнавання вірусних антигенів та інфікованих клітин натуральними кіллерами, нейтрофільними гранулоцитами та іншими ефекторними системами природнього імунітету, які відповідальні за елімінацію вірусу. Алоферон справляє різнобічний імуноспрямований ефект, а саме: селективно стимулює активність НК-клітин, посилює продукування  $\gamma$ -інтерферону НК-клітинами у відповідь на стимуляцію ІЛ-12; покращує розпізнавання чужорідних антигенів та пригнічує вогнища реплікації вірусу, нормалізує показники клітинного та гуморального імунітету. Але ці дані потребують подальшого вивчення.

**МЕТОЮ ДОСЛІДЖЕННЯ** була оцінка ефективності застосування імуномодулятора Алокіну-альфа в комплексному лікуванні цервікальної інтраепітеліальної неоплазії на тлі генітальної папіломавірусної інфекції.

### **МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ**

Дослідження виконане у 2019-2021 рр. на базі Багатопрофільного медичного центру Одеського національного медичного університету (БМЦ ОНМедУ). Обстежено 60 жінок з цервікальною інтраепітеліальною неоплазією 1-2 ступеня (ЦІН1-2) на тлі ГПВІ, у віці 18-44 років, які склали основну групу. Середній вік обстежених склав  $31,5 \pm 0,2$  роки. Контрольну групу склали 30 практично здорових жінок репродуктивного віку, що звернулися для профілактичного огляду.

Критеріями включення були: вік від 18 до 44 років, наявність ЦІН 1 або ЦІН2 за даними

цитоморфологічного дослідження, повна візуалізація зони трансформації та патологічного вогнища при кольпоскопічному дослідженні, відсутність залучення склепінь піхви, наявність патогістологічного дослідження (панч-біопсії), відсутність гострих запальних захворювань. Критеріями виключення були: вік молодше 18 та старше 44 років, зона трансформації 3 типу, відсутність повної кольпоскопічної візуалізації патологічного вогнища або залучення епітелію цервікального каналу чи склепінь, відсутність ЦІН або наявність ЦІН 3 за даними цитологічного та гістологічного дослідження) та наявність гострих запальних захворювань.

Всі пацієнтки були комплексно обстежені з дотриманням вимог наказів МОЗ України [4]. Вивчали клініко-анамнестичні характеристики, проводили цитоморфологічне дослідження (ПАП-тест), просту і розширену кольпоскопію, прицільну біопсію з морфогістологічним дослідженням. Для верифікації ВПЛ використовували метод тестування методом полімеразної ланцюгової реакції (RealTime ПЛР) з кількісним визначенням. Усім пацієнткам попередньо проводили скрінінг на ПСШ та відповідне лікування при необхідності. Визначення рівня біомаркерів p16 та Ki-67 проводилося на матеріалі рідинної цитології за допомогою імуноцитохімічного аналізу.

Імунологічний статус оцінювали за показниками клітинного та гуморального імунітету. Лімфоцити для фенотипових досліджень одержували із зразків гепаринізованої периферичної крові пацієнток центрифугуванням у градієнті щільності фікол-верографіна ( $P=1,077$  г/мл). Виділені клітини відмивали двічі в сольовому фосфатному буфері (рН 7,4), після чого їх інкубували з моноклональними антитілами (МКА) до CD3, CD4, CD8, CD 19, антигенами виробництва фірми «Becton Dickinson» (США). Після дворазового відмивання лімфоцити аналізували на проточному цитофлюориметрі «Bryte HS» («BioRad», США). Концентрацію імуноглобулінів Ig A, Ig G і Ig M визначали методом ІФА з використанням стандартного набору моноспецифічних антисироваток до імуноглобулінів кожного класу. Рівень  $\alpha$ - і  $\gamma$ -інтерферонів у пацієнтів визначали методом ІФА на автоматичному рідері «Human» (Німеччина).

Усі пацієнтки з гістологічно підтвердженою ЦІН 1 або ЦІН 2 на тлі ВПЛ інфекції високого онкогенного ризику були розподілені на 2 групи, що були повністю репрезентативними: 1 (основну) групу склали 30 жінок, що отримали хірургічне лікування (холодноплазмове абляцію)

в комбінації з імунорегулюючою терапією Алокін-ом-альфа (підшкірно 1 мг через день, 3 ін'єкції до хірургічного втручання і 3 ін'єкції після абляції), 2 групу (порівняння) склали 30 пацієнток, що отримали тільки хірургічне лікування (холодноплазмову абляцію) без призначення імунотуляторів. Холодноплазмову абляцію виконували потоком гелію Soring CPC 1500 (Німеччина) в біполярному режимі в амбулаторних умовах без необхідності госпіталізації жінок та застосування анестезії. Контрольне обстеження проводили протягом 1-го місяця до досягнення повної епітелізації шийки матки, потім через 3, 6 та 12 місяців після лікування.

Статистичну обробку результатів дослідження проводили на персональному комп'ютері в таблицях Microsoft Excel 2010. При Гаусовському розподілі у вибірці однотипних ознак використовували критерій Стюдента. Різницю вважали вірогідною при  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

При кольпоскопічному дослідженні всі жінки мали атипову кольпоскопічну картину I ступеня за термінологією Міжнародної федерації цервікальної патології та кольпоскопії (International Federation of Cervical Pathology and Colposcopy, IFCPC, 2011).

Основними кольпоскопічними картинами були тонкий ацетобілий епітелій з ніжною пунктацією і мозаїкою, кондиломи, лейкоплакія, кератоз, ектопія та ектропіон шийки матки.

При аналізі вірусологічного статусу суттєвих відмінностей між групами виявлено не було, основні генотипи ВПЛ не відрізнялися. Так, ВПЛ16 типу виявлено у 33 (55%) хворих, 18 і 31 тип – по 15 випадків (по 25,0 % 33 тип у 20 (33,3%), 35 тип - в 11 (13,75%), 39 і 45- по 9 (по 15% випадків).

Серед цих жінок більшість (39; 65,00%) була інфікована 2 та більше генотипами ВПЛ, що характерно для жінок цієї вікової групи, моноінфекція ВПЛ була виявлена у 21 (35,00%; 95% ДІ: 22,93% - 47,06%) жінки. При цьому середній рівень вірусного навантаження у жінок I групи був  $3,6 \pm 0,20$  lg ВПЛ/105 клітин.

При дослідженні імунного статусу пацієнток встановлено, що кількість CD 4 клітин у пацієнток 1-2 груп достовірно знижена:  $(32,5 \pm 1,8)$  % у порівнянні з групою контролю  $(42,9 \pm 2,1)$  ( $p < 0,01$ ) при зростанні CD 8:  $(23,1 \pm 1,8)$  у порівнянні з групою контролю  $(17,9 \pm 1,1)$  % ( $p < 0,05$ ), співвідношення CD4/CD 8 знижено  $p < 0,05$ ), що

свідчить про імуносупресію у цих хворих. Кількість CD 19 клітин знижена  $(6,1 \pm 0,3)$  % у порівнянні з контролем  $(8,7 \pm 0,2)$  % ( $p < 0,001$ ).

Вміст IgA у хворих ЦІН склав  $(2,2 \pm 0,11)$  г/л проти  $(1,3 \pm 0,12)$  г/л в контролі, вміст IgM -  $1,2 \pm 0,1$  г/л проти  $0,75 \pm 0,3$  (г/л) в контролі, а IgG -  $9,3 \pm 0,6$  г/л, проти  $(7,5 \pm 0,8)$  г/л в контрольній групі. Таким чином, для хворих на ГПВІ була притаманною висока концентрація секреторного імуноглобуліну IgA при помірному зростанні вмісту імуноглобуліну IgM та IgG. Концентрація  $\alpha$ - і  $\gamma$ -інтерферону була зниженою:  $(9,4 \pm 0,4)$  пг/мл і  $(6,1 \pm 0,3)$  пг/мл, проти відповідно  $(11,7 \pm 0,3)$  пг/мл і  $(8,6 \pm 0,4)$  пг/мл у контролі,  $p < 0,01$ ).

Повна епітелізація раньової поверхні шийки матки у жінок основної групи після оперативного лікування настала через 25-35 днів, в середньому через  $29,31 \pm 1,12$  (95% ДІ: 26,81-32,32) днів, в групі порівняння тривалість епітелізації була достовірно більшою та склала 41-56 днів, в середньому —  $44,32 \pm 1,36$  (95% ДІ: 42,24-52,45) днів.

Оцінювання елімінації ВПЛ проводилося через 6 та 12 місяців після лікування. В 1 групі через 6 місяців було 27 (90,0%) випадків елімінації ВПЛ, в 2 групі — 17 (56,67%) випадки. Шанси елімінації ВПЛ через 6 місяців після лікування (ВШ — 5,48; 95% ДІ: 1,56-29,03;  $P=0,0075$ ) достовірно вищі при застосуванні комбінованого, з імунотуляцією, методу лікування, на відміну від лише холодноплазмової абляції.

Через 12 місяців після комбінованого лікування в 1 групі було 29 (96,67%) випадків елімінації ВПЛ, в контрольній групі — 19 (63,3%). Таким чином, шанси елімінації ВПЛ через 12 місяців після комбінованого, з імунотуляцією Алокін-ом-альфа, аблативного лікування достовірно вищі (ВШ — 15,48; 95% ДІ: 2,05-136,45;  $p=0,0094$ ), ніж в групі порівняння.

Аналіз кольпоскопічної картини через 3 місяці після комбінованого лікування показав регрес диспластичних змін в той час як в 2 групі були 5 випадків резидуального ураження.

Пірі оцінці змін клітинного та гуморального імунітету через 3 міс після лікування в основній групі встановлено збільшення рівня CD 4 клітин до  $(43,1 \pm 1,7)$  % ( $p < 0,01$ ) та зниження CD8 клітин до  $(18,2 \pm 1,3)$  % ( $p < 0,05$ ), нормалізація співвідношення CD4/CD8, нормалізація рівня CD19 до  $(7,5 \pm 0,4)$  % ( $p < 0,05$ ). В групі порівняння показники імунного статусу не мали значних змін: рівень CD 4 клітин дорівнював  $(34,9 \pm 2,3)$ % CD8 -  $(24,8 \pm 2,6)$  % співвідно-

шення CD4/CD 8 дорівнювало (1,77±0,21), рівень CD19 - (8,5 ± 0,3) %. В основній групі було виявлене зниження сироваткового Ig A до (1,40 ± 0,11) г/л, що відповідало такому в контролі (1,3 ± 0,12) г/л. В групі порівняння рівень імуноглобулінів крові не мав достовірних відмінностей. Вміст α- і γ-інтерферону в основній групі збільшився до (10,6±0,3) пг/мл і (7,4±0,4) відповідно пг/мл (p < 0,05) і не відрізнявся від показників контрольної групи, на відміну від групи порівняння

Отже, призначення цитокіноподібного олігопептиду алоферону, противірусного препарату нового покоління з функцією активації Т-клітинної ланки імунітету, сприяє елімінації ВПЛ за рахунок індукції синтезу ендогенних альфа- і гамма-інтерферонів, нормалізації рівня CD4, CD8, CD19, імуноглобуліну А, розпізнаванню і лізису уражених вірусом клітин лімфоцитами, що сприяє підвищенню ефективності лікування ВПЛ-індукованих інтраепітеліальних уражень шийки матки (ЦІН1- 2), що узгоджується з результатами досліджень [1,5,7,9].

Таким чином, використання комбінованого холодноплазмозового абляційного лікування ЦІН1-2 з періопераційним призначенням алоферону (підшкірно 1 мг через день, 3 ін'єкції до хірургічного втручання і 3 ін'єкції після абляції), дозволило скоротити тривалість терміни епітелізації та підвищило шанси елімінації вірусу папіломи людини в порівнянні лише з хірургічним лікуванням через 6 та 12 міс, виключити випадки рецидиву ГПВІ- асоційованих уражень, що свідчить про більш високу ефективність комбінованого, з імунокорекцією, лікування ВПЛ-індукованих уражень шийки матки. Імуномодуючий ефект проявляється нормалізацією рівня CD4, CD8, CD19, імунорегуляторного індекса, вмісту імуноглобуліну А, інтерферонового статусу вже через 3 міс після лікування. Отже, загальна і місцева дія Алокіну-альфа в комплексному лікуванні ЦІН спрямована на розпізнавання вірусних антигенів та елімінацію ВПЛ та інфікованих клітин, покращення функціональних результатів лікування [1].

## ВИСНОВКИ

Комбіноване лікування ЦІН1-2 на тлі високоонкогенної ВПЛ-інфекції у жінок репродуктивного віку, з використанням холодноплазмозової абляції та імунокорекції шляхом періопераційного ведення Алокіну-альфа, супроводжується кращими функціональними результатами, порівняно лише з хірургічним лікуванням, а саме

прискоренням епітелізації, нормалізацією кольпоскопічної картини, зменшенням частоти резидуальних уражень, достовірним зростанням частоти елімінації ВПЛ на тлі нормалізації показників клітинного та гуморального імунітету та інтерферонового статусу.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Бобрицкая В.В., Грищенко О.В., Черняк О.Л. Природные механизмы иммунитета в процессе элиминации вирусной инфекции // Здоров'я жінки. – 2017 (№117). – С. 44-49.
2. Володько Н.А., Вінницька А.Б., Камінський В.В. та ін. Український національний консенсус з обстеження і лікування жінок після проходження первинного цервікального скринінгу // Репродуктивна ендокринологія. – 2018. - № 5 (43). – С.8-14.
3. Лигирда Н.Ф., Кротевиц М.С., Свінцицький В.С., Скорода Л.В. До питання діагностики та лікування дисплазій епітелію шийки матки, що супроводжуються кератозом // Здоров'я жінки. – 2016. - № 6 (112). С. 62-69.
4. Наказ № 236 від 02.04.2014 «Про затвердження стандартизації медичної допомоги при дисплазії та раку шийки матки». МОЗ України. Ministry of Health of Ukraine.
5. Проценко Т., Проценко О. Оптимизация лечения пролифераций кожи, вызванных вирусом папилломы человека // Дерматолог. -2018. - № 3. – С. 90-95.
6. Рожковська Н.М., Гладчук І.З., Каштальян Н.М. Аналіз результатів комбінованого лікування цервікальної інтраепітеліальної неоплазії у жінок репродуктивного віку. // Репродуктивна ендокринологія. - 2021- №2 (58). С.83-88.
7. Сингер А., Хан А. Предраковые заболевания шейки матки, влагалища, вульвы: диагностика и лечение; пер. с англ. под ред. С.И.Роговской. – М.:ГЭОТАР-Медиа, 2017. – 312 с.
8. Татарчук Т.Ф., Герман Д.Г. Полипы эндометрия: новые стратегии эффективного лечения // Репродуктивна ендокринологія. – 2017. – № 4 (36).-С.1-8.
9. Abreu A.L.P. et al. A review of methods for detect human Papillomavirus infection. *Virology*. 2012 Nov 6;9:262.
10. Basu P. et al. Management of cervical premalignant lesions. *Curr. Probl. Cancer*. 2018. Vol. 42, № 2. P. 129–136.
11. Guidelines for screening and treatment of precancerous lesions for cervical cancer prevention. WHO guidelines. World Health Organization 2013.
12. Martin-Hirsch PPL, Paraskevaidis E, Bryant A, Dickinson HO. Surgery for cervical intraepithelial neoplasia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013, Issue 12. Art. No.: CD001318.

13. Perkins RB, Guido RS, Castle PE, et al. 2019 ASCCP Risk-Based Management Consensus Guidelines for Abnormal Cervical Cancer Screening Tests and Cancer Precursors. *J Low Genit Tract Dis* 2020; 24:102.
14. Schneider A. Primary, secondary and tertiary prevention of cervical cancer: KARL STORZ MediaService, 2013. -118 p.
15. World Health Organization. (2019). WHO guidelines for the use of thermal ablation for cervical pre-cancer lesions. World Health Organization. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/329299>. License: CC BY-NC-SA 3.0 IGO
12. Martin-Hirsch PPL, Paraskevaidis E, Bryant A, Dickinson HO. Surgery for cervical intraepithelial neoplasia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013, Issue 12. Art. No.: CD001318.
13. Perkins RB, Guido RS, Castle PE, et al. 2019 ASCCP Risk-Based Management Consensus Guidelines for Abnormal Cervical Cancer Screening Tests and Cancer Precursors. *J Low Genit Tract Dis* 2020; 24:102.
14. Schneider A. Primary, secondary and tertiary prevention of cervical cancer: KARL STORZ MediaService, 2013. -118 p.
15. World Health Organization. (2019). WHO guidelines for the use of thermal ablation for cervical pre-cancer lesions. World Health Organization. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/329299>. License: CC BY-NC-SA 3.0 IGO

## REFERENSES

1. Bobrytskaya VV, Gryschenko OV, Chernjak OL. Prirodnye mekhanizmy immuniteta v processe eliminacii virusnoj infekcii. *Zdorov'ya zhinky*. 2017; (№117): 44-49. (In Russian)
2. Volodjko NA, Vinnytska AB, Kaminskyi VV. et al. Ukrainsky natsionalnyi consensus z obstezhennja i likuvannja zhinok pislja prokchodzhenja pervynnogo cervikalnogo skryningu. *Reproductive endocrinology*. 2018; № 5 (43): 8-14. (In Ukrainian)
3. Ligirda NF, Krotevich MS., Svincyckiy VS, Scoroda LV. Do pytannja diagnostyky ta likuvannja dysplasiy epiteliyu shijky matky, scho suprovodzhuiutsja keratozom. *Zdorovja zhinky*. -2016; № 6 (112): 62-69. (in Ukrainian).
4. Nakaz No 236 vid 02.04.2014 «Pro zatverdzhennja standartizacii medychnoi dopomogy pry dysplasia ta raku shijky matky. MOZ Ukrainy. Ministry of Health of Ukraine (in Ukrainian).
5. Procenko T, Procenko O. Optimizatsia lechenia proliferacij kozhy, vyzvannyh virusom papillomy cheloveka. *Dermatolog*. 2018; № 3: 90-95. (in Russian)
6. Rozhkovska NM, Gladchuk IZ, Kashtalian NM. Analiz rezultativ kombinovanogo likuvannja u zhinok reproduktyvnogo viku. *Reproductive endocrinology*. 2021. № 2 (58):83-88.(in Ukrainian).
7. Singer A, Kchan A. Predrakovye zabolevania sheiky matky, vlagalischa, vulvy: diagnostika i lechenie; per. s angl. pod red. S.I.Rogovskoj. \_ M.:GEOTAR; Media, 2017. 312 p (In Russian).
8. Tatarchuk T.F., German D.G. Polipy endometriya: novye strategii effektivnogo lechenia. *Reproductive endocrinology*. 2017; № 4 (36):1-8.(In Russian).
9. Abreu A.L.P. et al. A review of methods for detect human Papillomavirus infection. *Virol J*. 2012 Nov 6;9:262.
10. Basu P. et al. Management of cervical premalignant lesions. *Curr. Probl. Cancer*. 2018. Vol. 42, № 2: 129-136.
11. Guidelines for screening and treatment of

precancerous lesions for cervical cancer prevention. WHO guidelines. World Health Organization 2013.

12. Martin-Hirsch PPL, Paraskevaidis E, Bryant A, Dickinson HO. Surgery for cervical intraepithelial neoplasia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013, Issue 12. Art. No.: CD001318.
13. Perkins RB, Guido RS, Castle PE, et al. 2019 ASCCP Risk-Based Management Consensus Guidelines for Abnormal Cervical Cancer Screening Tests and Cancer Precursors. *J Low Genit Tract Dis* 2020; 24:102.
14. Schneider A. Primary, secondary and tertiary prevention of cervical cancer: KARL STORZ MediaService, 2013. -118 p.
15. World Health Organization. (2019). WHO guidelines for the use of thermal ablation for cervical pre-cancer lesions. World Health Organization. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/329299>. License: CC BY-NC-SA 3.0 IGO

## SUMMARY

### EXPERIENCE OF IMMUNOCORRECTIVE TREATMENT IN THE MANAGEMENT OF PATIENTS WITH CERVICAL INTRAEPITHELIAL NEOPLASIA ON THE BACKGROUND OF GENITAL PAPILLOMAVIRUS INFECTION

Rozhkovska N.M., Gladchuk I.Z., Kashtalyan N.M., Rozhkovskiy Ia.V.

**Introduction.** Human papillomavirus (HPV), its highly oncogenic types, is considered to be the initiating factor in the development of dysplasia and cervical cancer. The role of immunomodulatory therapy in reducing the risk of cervical cancer in women with cervical intraepithelial neoplasia (CIN) associated with HPV infection remains in the focus of researchers. **Aim of the study:** to evaluate the effectiveness of the use of the immunomodulator Allokin-alfa in the complex treatment of cervical intraepithelial neoplasia against the background of genital papillomavirus infection. **Materials and methods.** We examined 60 women who received CIN1-2 treatment on the background of HPV infection of high oncogenic risk in the multidisciplinary medical center of the Odessa National Medical University. The patients were divided into 2 groups: 1 (main) group consisted of 30 women who received cold plasma ablation of cervical dysplasia in combination with immunomodulatory therapy with alloveron, group 2 (comparison) consisted of 30 patients who received standard cold plasma ablative treatment without immunomodulators. The control group consisted of 30 healthy women. All women

underwent cytomorphological examination of the cervical epithelium, HPV testing, colposcopy, and targeted biopsy. Immunological status was assessed by indicators of cellular and humoral immunity, the content of  $\alpha$ - and  $\gamma$ -interferon. **Results.** In patients with CIN1-2 against the background of HPV, an increase in the level of serum Ig A, CD8 level, a decrease in the CD4 content and immunoregulatory index, CD19 content were revealed, which indicated immunosuppression. Immunocorrective therapy with alloferon (Allokin-alfa) in complex, with cold plasma ablation, treatment of CIN1-2 promoted the normalization of the parameters of immunity and interferon status, which contributed to the acceleration of epithelialization, (OR — 15,48; 95% CI: 2,05-136,45;  $p=0,0094$ ). a decrease in the frequency of residual lesions, and a HPV elimination. **Conclusions.** Complex treatment of CIN1-2 using cold plasma ablation and immunocorrection by perioperative administration of alloferon (Allokin-alfa) is accompanied by better functional results, compared only with the use of cold plasma ablation: accelerated epithelialization, improved colposcopic picture, decreased frequency of relapses, elimination of HPV, normalization of immune and interferon status.

**Key words:** cervical intraepithelial neoplasia, cold plasma ablation, immunomodulators, alloferon (Allokin-alfa)

## РЕЗЮМЕ

### ОПЫТ ИМУНОКОРЕГИРУЮЩЕГО ЛЕЧЕНИЯ В ВЕДЕНИИ ПАЦИЕНТОК С ЦЕРВИКАЛЬНОЙ ИНТРАЭПИТЕЛИАЛЬНОЙ НЕОПЛАЗИЕЙ НА ФОНЕ ГЕНИТАЛЬНОЙ ПАПИЛЛОМАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

Рожковская Н.М., Гладчук И.З.,  
Каштальян Н.М., Рожковский Я.В.

**Вступление.** Вирус папилломы человека (ВПЧ), его высокоонкогенные типа, считается иницирующим фактором в развитии дисплазии и рака шейки матки. Роль иммуномодулирующей терапии в уменьшение риска развития рака шейки матки у женщин с цервикальной интраэпителиальной неоплазией (ЦИН) на фоне ВПЧ инфекции остается в центре внимания исследователей. **Цель исследования:** оценка эффективности применения иммуномодулятора аллоферона в комплексном лечении цервикальной интраэпителиальной неоплазии на фоне генитальной папил-

ломавирусной инфекции. **Материалы и методы.** Было обследовано 60 женщин, получивших лечение ЦИН1-2 на фоне ВПЧ инфекции высокого онкогенного риска в многопрофильном медицинском центре Одесского национального медицинского университета. Пациентки были разделены на 2 группы: 1 (основную) группу составили 30 женщин, получивших холодноплазмовую абляцию дисплазии шейки матки в сочетании с иммуномодулирующей терапией аллофероном 2 группу (сравнения) составили 30 пациенток, получивших стандартное холодноплазмовое аблятивное лечение без назначения иммуномодуляторов. Контрольную группу составили 30 практически здоровых женщин. Всем женщинам проводилось цитоморфологическое исследование эпителия шейки матки, ВПЧ-тестирование, кольпоскопия и прицельная биопсия. Иммунологический статус оценивали по показателям клеточного и гуморального иммунитета, содержанием  $\alpha$ - и  $\gamma$ -интерферона. **Результаты.** У больных с ЦИН1-2 на фоне ВПЧ выявлено повышение уровня сывороточного Ig A, уровня CD8, уменьшение содержания CD4 и иммунорегуляторного индекса, содержания CD19, что свидетельствовало об иммуносупрессии. Иммунокорректирующая терапия аллофероном в комплексном, с холодноплазмовой абляцией, лечении ЦИН1-2 способствовала нормализации показателей клеточного и гуморального иммунитета и интерфероновому статусу, что способствовало ускорению эпителизации, уменьшению частоты резидуальных поражений, достоверному росту частоты элиминации ВПЧ (ВШ — 15,48; 95% ДІ: 2,05-136,45;  $p=0,0094$ ). **Выводы.** Комплексное лечение ЦИН1-2 на фоне высокоонкогенной ВПЧ-инфекции с использованием холодноплазмовой абляции и иммунокоррекции путем периоперационного ведения аллоферона (Аллокина-альфа), сопровождается лучшими функциональными результатами, по сравнению с использованием только холодноплазмовой абляции: ускорением эпителизации, улучшением кольпоскопической картины, уменьшением частоты рецидивов, увеличением частоты элиминации ВПЧ, нормализацией показателей клеточного и гуморального иммунитета и интерфероновому статусу.

**Ключевые слова:** цервикальная интраэпителиальная неоплазия, холодноплазмовая абляция, иммуномодуляторы, аллоферон (Аллокин-альфа)