

УДК [(1618.15:618]-006.52]-085.373

КЛЮЧОВА РОЛЬ ІНДУКТОРІВ ІНТЕРФЕРОНУ В КОМПЛЕКСНОМУ ЛІКУВАННІ ПРОЛІФЕРАТИВНИХ ПРОЦЕСІВ ПАПІЛОМАВІРУСНОЇ ЕТІОЛОГІЇ (НА МОДЕЛІ АНОГЕНІТАЛЬНИХ БОРОДАВОК У ЖІНОК)

Г.Ф.Лобанов, Н.М.Руденко, М.М.Бонусь

КЗКОР «Київський обласний шкірно-венерологічний диспансер», м. Київ

Ключові слова: папіломавірусна інфекція, індуктори інтерферону, проліферативні процеси, неовір, деструкція, біокорекція.

Актуальність теми. Актуальність розробки системи медичної реабілітації інфікованих осіб папіломавірусом людини (ПВЛ), які проживають в умовах потенційно-екологічного ризику, з урахуванням перебігу хвороби, а також необхідності індивідуального підходу до планування діагностико-лікувального процесу, обумовлена зростаючою складністю визначення активно діючих чинників розвитку патології, її медичного, психологічного, соціального та економічного характеру. Наслідком таких обставин є збільшення питомої ваги різновидів захворювання з подовженим або скороченим інкубаційним періодом, персистуючих його форм. До об'єктивних факторів, що не сприяють розробці і впровадженню ефективних діагностико-епідеміологічних і лікувально-профілактичних заходів слід віднести обмеженість практичного використання в системі реабілітації хворих, адекватних уявлень про виникнення та перебіг папіломавірусних проліферативних процесів на фоні специфічного феномену-загальної дезрегуляції організму, в наслідок дисфункції нервової, ендокринної, імунної систем, формування мікроекологічних зрушень в організмі та тих чи інших варіантів подальшого негативного розвитку цих явищ у формі стохастичних або не стохастичних проявів під постійним впливом токсичного навантаження [3, 4, 6, 9]. Такі особливості розвитку захворювання відносяться до дієвих чинників, провокуючих високий ризик преканцерозних та канцерозних уражень

шкіри і слизових оболонок, частіше аногенітальної області, сечостатевої системи, порожнини рота, обличчя та шиї [10].

В дебюті розвитку інфекційного процесу ПВЛ персистують за рахунок особливих епісомальних форм, надаючи можливість ураженим клітинам синтезувати вірусні елементи. На більш пізніх стадіях розвитку, спроможність вірусів до репродукції слабшає за рахунок інтеграції вірусного геному в клітинний, так-як втрачається, в певній мірі, вірусний матеріал, хоча при цьому і зберігається транскрипція вірусних генів і насамперед генів Е6 і Е7 та деяких клітинних. Паралельно відмічається синтез РНК, проте спектри їх відмінні в залежності від характеру пухлин, що вказує на різноманіття генетичних механізмів, задіяних в процесі канцерогенезу. Таким чином процеси регуляції поділу клітин відбуваються під контролем білків-супресорів взаємодіючих з білками Е6 і Е7, тобто на завершальному етапі інфекційного процесу, в умовах селекції клонів клітин з мутантною ДНК, відбувається активний поділ клітин і утворення пухлин. При порушених механізмах апоптозу відбувається трансформація та проліферація епітеліальних клітин в бік їх злоякісного характеру в залежності від канцерогенного потенціалу [12].

Інфекційний процес починається з моменту вторгнення ПВЛ в базальний прошарок епітелію через вхідні ворота. Реплікація вірусів відбувається разом із процесами диференціювання епітеліальних клітин, включаючи експресію ранніх вірусних білків в нижніх зонах епітелію з наступною експресією більш пізніх генів. Треба підкреслити, що реплікація ДНК

ПВЛ відбувається тільки в клітинах базального шару, в інших клітинах спостерігаються лише процеси персистенції. Як правило клітини шипуватого, а особливо зернистого шарів вакуалізуються, кількість кератогіаліну зменшується, а місцями зникає зовсім. Поступове розмножування ПВЛ в окремих прошарках епідермісу, з кінцевим брунькуванням в мертвих клітинах рогового шару, відносять ПВЛ до надто інфекційно загрозливих, у відношенні контактного зараження, хвороб. До процесу активації вірусного геному також втягується ланка імунологічних механізмів – складних контролюючих утворень, здатних відрізнити свої структури від чужорідних з їх подальшою нейтралізацією та елімінацією, тим самим забезпечуючи збалансованість гомеостазу [10]. Фагоцитуючі клітини функціонально мають дещо інші особливості, оскільки, незважаючи на специфічність механізму фагоцитозу, нейтральні гранулоцити забезпечують своєрідну підготовку антигенів до трансформації в імунну форму. Ці клітини сприяють кооперації Т- і В-лімфоцитів і участі в імунній відповіді, у формуванні якої задіяні, принаймні, три типи Т-лімфоцитів (Тх, Тс, Т-ефектори-кілери) і стільки ж зрілих В-лімфоцитів. Основні функції регуляторів імунної системи виконують Т-хелпери та Т-супресори. Отже імунна система досить чутлива до змін зовнішньовнутрішніх або внутрішньозовнішніх обставин [4, 8, 9, 10, 11, 14].

Незважаючи на дискусійний характер питання, яке торкається ролі дисбіозів у розвитку багатьох патологічних станів, значення симбіотної мікрофлори, у підтримці гомеостазу організму, важко переоцінити. Загально визнано, що мікробні біоценози, сформовані еволюційно, заселяють всі без винятку біотопи, виконують найважливішу роль у реалізації колонізаційної резистентності організму (антиінфекційний захист), що здійснюється, як прямим, так і не прямим впливом на умовно - або патогенні мікроорганізми. На сучасних етапах наукових досліджень уже доведена пряма кореляційна залежність між ступенем дисбіотичних порушень,

тривалістю інфекційного захворювання, тяжкістю ускладнень і агресивністю інфекційного агента або їх груп, які самі по собі, та особливо, в асоціативному варіанті схильні до посилення аутоімунотоксичних реакцій, і за їх патогенетичною участю – до формування подовжених у часі різнобічних уражень органів і систем [6]. ПВЛ – унікальний клас епітеліотропних потенційно онкогенних вірусів, до яких відноситься близько 60 типів, що визивають різні клінічні прояви: веруциформна епідермоплазія Левандовського –Лутца; вірусні бородавки – геніальні, вульгарні, подошвові; кератоми і кератоакантоми; лейкоплакії і кондиломи слизових оболонок порожнини рота; меланоми, хвороба Боуена; бовеноїдний папулез пеніса або вагіни, аногенітальні раки тощо. Поглиблений клініко інструментально-лабораторний аналіз засвідчив майже у ста відсотків обстежених наявність змішаної інфекції (вірусної, хламідійної, уреоплазмової, гарднерелезної, тощо), співіснування якої, на основі природних, конкуруючих відносин, в контексті боротьби за життєві території супроводжується явищами взаємопотенціювання або взаємопригнічення. У зв'язку з цим такий стан етіологічної змішаності автори розглядають в якості нової форми інфекції, оскільки в площині дії інфекційних агентів формуються складні умови активації розвитку ускладнених численних уражень уrogenітальних органів і систем, а також негативні суб'єктивні процеси, що обтяжують загальну реабілітацію. Саме наявність койлоцитів і є патогномонічним маркером папіломавірусних проліферацій [8, 9].

Лікування гострокінцевого кондиломатозу постійно удосконалюється, впроваджуються нові, більш ефективні технології – оперативні, консервативні, комбіновані. Однак до теперішнього часу не розроблені індивідуальні підходи до лікування різних клінічних форм, а також показання стосовно використання тих чи інших деструктивних методів лікування, відсутнє імунологічне обґрунтування патогенетичної терапії, не вивчені механізми впливу на розвиток та перебіг ПВІ в асоці-

ації з іншими інфекціями, які передаються статевим шляхом або на фоні дискредитованого мікробіоценозу що і визначило актуальність пошуку та розробки нових, більш дієвих лікувальних варіантів, не виключаючи використання комбінованих форм (деструкція новоутворень, корекція імунного статусу, дисбіотичних порушень , лікування супутньої патології [4, 10, 11, 12, 13].

Мета дослідження – підвищення ефективності інтегральної реабілітації хворих з проліферативними процесами папіломавірусної етіології, як екзофітного, так і ендофітного характеру росту у жінок фертильного віку, за рахунок корегуючої дії індукторів інтерферону – неовіру в комплексному лікуванні.

Матеріал і методи дослідження. Мотиваційно обумовлена модель амбівалетного лікування контингентів з проліферативними процесами аногенітальної області папіломавірусної етіології здійснювалась з використанням спеціально сконструйованої стандартизованої системи медико-соціальної інтегральної реабілітації осіб з урогенітальними захворюваннями статевого шляху інфікування, яка містила п'ять технологічно пов'язаних розділів.

У першому - індивідуалізованому дозорно-епідеміологічному розділі - реєструвалась інформація відносно: місця проживання, статі, віку, першого звернення до фахівців (дерматовенеролог, гінеколог, уролог), освіти, трудової діяльності, шлюбу, шкідливих звичок, початку статевого життя, постійності партнера, джерел інфікування, кількості партнерів, територіально-міграційної активності, можливостей взаємоінформування при захворюванні, застосування засобів безпечного сексу, знань про захворювання, джерел інформації (санбюлетені, радіо, телебачення, батьки, педагоги, знайомі), скарг на фізичне, психологічне самопочуття, наявність венеричних захворювань у попередньому часі, наявність їх у статевих партнерів, застосування медикаментів антибактеріальної або противірусної дії, відомостей про пологи, переривання вагітності, невиношування вагітності та інші ознаки, сприяючі в ціло-

му розумінню соціально-гігієнічного, психолого-економічного та економічного визначення способу життя.

У другому - клініко-анамнестичному розділі приводились орієнтовні симптоми і синдроми можливої наявності захворювань статевого шляху інфікування. До них відносились психоемоційні розлади, дискомфорт в області зовнішніх статевих органів, свербіння і печія в уретрі, слизові і слизово-гнійні виділення, виділення з кров'ю, висипки або виразки на зовнішніх статевих органах, біль і печія зовнішніх статевих органів, біль та розлади при сечовиділенні, підвищення температури, біль внизу живота, мутність сечі, дискомфорт при статевому контакті, збільшення регіональних лімфовузлів, порушення менструального циклу.

Третій - візуально-інструментальний розділ розробленої системи містить рекомендації структуризованої послідовності: огляд аногенітальної області; обстеження за допомогою дзеркала; бімануальне дослідження малого тазу . З метою виявлення діагностичних клініко-морфологічних ознак використовували епілюмінісцентну діагностику (дерматоскоп HEINE), або кольпоскоп МК-200 [7]. При наявності відповідних скарг сексуального анамнезу проводили проктоскопію, уретроскопію, обстеження інших систем організму, за симптоматичною необхідністю та отримання відповідного матеріалу для лабораторного дослідження.

У четвертому блоці, названому уніфіковано-діагностичний розділ , проводився необхідний набір прийомів та способів ідентифікації збудників інфекції. Серед них пріоритетність надавалась: мікроскопії матеріалу, отриманого з уретри, цервікального каналу, вагіни, прямої кишки, кон'юнктиви на наявність ППСШ, або визначення імуноглобулінів класу А,М,Г, імуноферментним методом скринінгового діагностування венеричних хвороб, які передаються статевим шляхом; визначення антигенів хламідіозу, мікоплазму, уреоплазму, вірусних інфекцій методом прямої або непрямой імунофлюоресценції; визначення типу віруса ПВЛ метод полімера-

зної ланцюгової реакції, груповим праймером (high risk 6, 11, 16, 18, 31, 33) з наступним тестуванням окремих вірусів; визначення ступеню дізбіотичних порушень оцінювали якісним та кількісним бактеріологічним методом. Сахаролітичні, протеолітичні та умовно-патогенні ентеробактерії і гриби роду *Candida* досліджувались за методами і вимогами наказів МОЗ України; проводилося комплексне імунологічне обстеження, яке включало визначення кількості Т-лімфоцитів за допомогою тесту моноклональних антитіл СД 3+ ; субпопуляційного складу Т-лімфоцитів за СД4+ та СД8+, кількості натуральних кілерів-СД16. У всіх хворих, до початку лазарної деструкції, досліджувався цитокіновий профіль, шляхом визначення дієвості ІФН- α ; ІФН- γ ; ІЛ-1; ІЛ-2; ІЛ-4; ІЛ-6, а також розширений інтерфероновий статус (сироватковий ІФН; рівень спонтанно продукуємого ІФН, здатність до продукції ІФН- α і ІФН- γ) [2, 3, 14, 15].

П'ятий - лікувально-профілактичний розділ присвячений тактиці вибору базисних і допоміжних засобів. Для руйнування новоутворень методом безконтактної вапоризації використовувалось високо інтенсивне інфрачервоне лазерне випромінювання апарату «Лікахірург» з потужністю до 30 Вт [1, 5] з одночасним застосуванням препарату Неовіру по 250 мг внутрішньом'язево кожні 48 год. протягом 15 діб. Фотодинамічну терапію в зонах інвертованих проліферативних процесів з ендofітним ростом здійснювали за допомогою низько інтенсивного лазерного випромінювання того ж апарату на довжині хвилі в 680 нм з потужністю 20 мВт; в ролі фотосенсибілізатора застосували противірусний препарат Протефлазид, до складу якого входять природні фенольні сполуки з доданням розчину 0,05% діамантового зеленого. Сеанси фотодинамічної терапії проводили щодня протягом 30 хв.[8] В якості комплексного препарату з природними антибактеріальними, противірусними, протигрибковими, імунокорегуючими та антиоксидантними якостями застосовували мультипробіотик «Апібакт», до складу якого входить висококонцентро-

вана жива біомаса пробіотичних бактерій з їх фізіологічно важливими метаболітами, та екстракт прополісу.

Медична інноваційна технологія розроблена на основі комплексного клініко-інструментального обстеження і терапії 50-ти хворих, з максимально можливим додержанням принципів стандартизації та однорідної близькості умов, що характеризують життєзабезпечення хворих, зокрема, їх спосіб життя. Таке методологічне рішення дало змогу взяти до уваги більш дієві чинники, здійснити їх обґрунтовану інтерпретацію в складному багатofакторному ланцюзі та визначити адекватні шляхи можливого уникнення небажаних хибних результатів, або висновків. Отриману інформацію обробляли відповідно до класичних вимог варіаційної статистики (малі вибірки Ст'юдента - Фішера).

Результати та їх обговорення.

Спостереження за пацієнтками тривало 6 місяців. За цей період не було виявлено жодного клінічного випадку рецидиву ПВІ. Отримані за цих умов результати роботи (табл.1) свідчили, що у інфікованих ПVL, у порівнянні з контрольною групою виявлені виражені ознаки перерозподілу у Т-клітинній ланці імунітету, що характеризувалось зменшенням індексу СД4/СД8. Наслідком більш подовженого періоду інфікування було зменшення у периферичній крові пацієток з ПVL кількості Т-лімфоцитів, що експресували DR+ антигени (СД3+ DR+ клітин) при незмінній кількості СД+ Т-лімфоцитів, як істотно не змінювались і показники СД19 та СД3+ DR+ Т-лімфоцитів у порівнянні з показниками контрольної групи.

Дані про мікробіоценоз біотопу вагіни представлені в табл. 2. У мікробіологічному пейзажі переважала умовно патогенна флора в поєднанні з інфекціями, які передаються статевим шляхом. Концентрація мікроорганізмів у секреті піхви до проведення лікування коливалась близько 10^5 КУО/мл, що рахується в якості високого рівня патологічного обсіменіння. Оцінка ефективності деструктивних методів проводилась за допомогою епілюмінісцентної мікроскопії післяопераційної рани або

кольпоскопії, які велись відкритим способом. Параметрами оцінки являвся період загоєння дефекту, який формувався у терміні утворення кірки через 3-4 години після видалення новоутворення; зникнення набряку в кінці 2-ї доби; формування рубця в середньому на 8-му добу; зниження після операційної еритеми в терміні 20-30 діб та відтворення кольору через 40-60 діб. Також брались до уваги ускладнення у вигляді післяопераційного болю, стійкого

набряку, кровотечі, інфікування, утворення спотворюючих рубців, стійкої еритеми, вторинної депігментації, або гіперпігментації. Дерматоскопічна або кольпоскопічна картина підтверджувала відсутність гострокінцевих кондилом протягом диспансерного нагляду в продовж 6-ти місяців після оперативного втручання, з використанням противірусних засобів.

Таблиця 1

Показники імунного стану (%) у хворих з гострокінцевими кондиломами до і після лікування в основній і контрольній групах

Показник	Основна група n = 30		Контрольна група n = 20	
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
CD3+	68,3 \pm 5,7	67,9 \pm 6,1	64,1 \pm 6,2	70 \pm 5,7
CD4+	36,5 \pm 3,4	403 \pm 3,3	36,3 \pm 5,4	42,1 \pm 2,9
CD8+	29,2 \pm 3,9	27,7 \pm 7,5	29,2 \pm 3,7	25,2 \pm 2,8
CD3+DR+	4,2 \pm 1,1*	4,8 \pm 1,7*	5,5 \pm 2,1	6,1 \pm 2,1
CD19+	8,5 \pm 2,4	7,7 \pm 1,6	7,6 \pm 2,1	8,9 \pm 1,8
CD+DR+	10,6 \pm 4,4	8,9 \pm 2,6	8,1 \pm 2,6	10,2 \pm 1,7
CD4/CD8	1,25 \pm 0,09*	1,45 \pm 0,06	1,16 \pm 0,1*	1,7 \pm 1,1

p \leq 0,05 відносно показників у контролі

Таблиця 2

Показники контамінації слизових оболонок біотопу піхви мікрофлорою (КУО/мл.) у жінок основної і контрольної груп в динаміці

Види мікроорганізмів	Біотоп піхви			
	Основна група n=30		Контрольна група n=20	
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
Хламідії	0,5	-	0,6	-
Уреаплазми	7,1	-	5,9	-
Мікоплазми	28,5	-	29,1	-
Гарднерели	57,1	-	57,6	-
Трихомонади	38,1	-	38,5	-
Гриби роду Кандіда	46,1	0,7	47,5	7,3
Гонококи	-	-	2,1	-
Бактероїди	14,2	-	9,5	-
Стафілококи епідермальні	7,1	9,5	8,3	8,7
Стрептококи	9,5	9,1	9,5	4,1
Кишкова паличкагемолітична	7,1	0,3	12,3	1,7
Лактобацили	4,7	35,7	4,6	7,3
Біфідумбактерії	5,7	26,1	4,9	6,0
Пропіонібактерії	4,2	18,5	5,1	6,4

Таким чином, розроблений і апробований комплексний спосіб лікування інфікованих ПВЛ уrogenітального тракту у жінок, що постійно перебувають в умовах інтерактивної амбівалентної дії факторів потенційного екологічного ризику, відрізняється тим, що з метою попередження несприятливого перебігу захворювання, як неспецифічний засіб вперше використовували індуктор інтерферону Неовір. Для відновлення порушеного дисбіозу біотопу піхви застосовували мультипраобіотики групи "Симбітер", основу яких складають представники родів *Bifidobacterium*, *Laktobacillus*, *Lactococcus*, *Propionibacterium*, тобто найбільш фізіологічні представники людської нормо флори.

Відмінними ознаками застосування пробіотиків є підвищення регуляторних функцій імунної системи, як на локальному так і на системному рівнях, зріст антагоністичної активності по відношенню до широкого кола патогенних і умовно патогенних мікроорганізмів. Радикальна роль

відводилась хірургічному видаленню новоутворень у результаті деструкції інфрачервоним лазерним випромінюванням (довжина хвилі 980 нм довжина хвилі потужність 18,0-30,0 Вт, високоінтенсивний діодний лазер «Ліка-Хірург») або високочастотній ексцизії (вихідна частота 3,1 МГц, потужність 140 Вт, радіохірургічний апарат Фотек ЕА 141) (Рис. 1-4).

Протирецидивний ефект отримувался завдяки дії фенольних з'єднань та специфічних ферментів (тимідінкінази, ДНК-полімерази), що є складовими противірусного препарату рослинного походження (протефлазид), які приймалися амбулаторно протягом 3 міс до їжі (3 рази на добу по 6 крапель). ПВЛ високого ступеню онкогенного ризику (дослідження проводилось після закінчення лікування - через 6 міс) виявлялись в основному у пацієток контрольної групи, які не отримували комплексне лікування, а обмежувались лише деструктивними втручаннями (табл. 3).



Рис. 1. В процесі операції

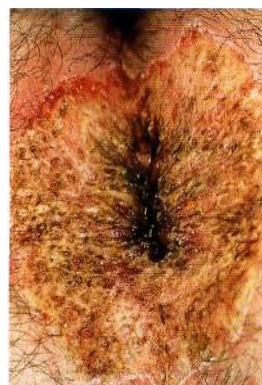


Рис. 2. Після операції



Рис. 3. Через 8 тижнів після операції (зона вульви)



Рис. 4. Через 8 тижнів після операції (зона анального отвору)

Таблиця 3

Визначення ПВЛ високого ступеню онкогенного ризику в залежності від тактики реабілітаційного процесу

Визначення ВПЛ 16, 18 типів	Основна група, n=10**		Контрольна група, n=8**	
	Абс.	%	Абс.	%
Після завершення лікування	7	12,3	5	83,2*
Через 6 місяців після лікування	0	0,0	4	66,5

* Достовірна різниця при $p \leq 0,05$ з дослідженою групою.

** Кількість пацієнтів в групах з виявленим ПВЛ 16, 18 типів у дебюті лікування.

Таблиця 4

Показник ІФН	Норма	Екзо-ендофітний характер проліферації, n=7		Екзофітний характер проліферації, n=23	
		M±m	Min-max	M±m	Min-max
ІФН (сироватка крові)	<2-8	12±2,63	2-24	9,51±1,27	8-24
Спонтанний ІФН	<2	1,46±0,3	1-2	1,34± 0,12	1-2
ІФН α	640-128	107,4±14,27	40-60	123,7±11,54	30-240
ІФН γ	64-128	8,1±1,12	3-12	9,54±0,52	4-16

При дослідженні інтерферонового статусу хворих на гострокінцеві конділоми аногенітальної області до початку лікування було виявлено недостатність функціонування лейкоцитів крові, продукціювати α- і особливо γ- ІФН у сироватці крові маже у 75% хворих, а також показники спонтанно продукуючого інтерферону, як у хворих з проявами екзогенного, так і ендогенного характеру проліферації (табл. 4). У всіх пацієнток на фоні терапії відмічалось підвищення здатності до продукції α і γ ІФН клітинами крові. Роль індуктору інтерферону Неовір значно підвищує можливість стимулювати α і γ ІФН в порівнянні з контрольною групою, де лікування проводилось без використання імунокоректорів (p=0,001). Через 6 місяців після проведеної терапії повторювали вивчати ІФН статус. В середньому показники здатності лейкоцитів продукувати α і γ ІФН і склали 200±25,8 та 16,2±0,7 Од/мл відповідно. Підвищення рівня ІФН в сироватці крові не виявлено.

Висновки.

1. Інфекції, що викликані ПВЛ відносяться до найбільш розповсюджених інфекційних захворювань, для яких характерні висока контагіозність та значна онкогенність і охоплюють всі верстви суспільства.

2. До факторів, що спричиняють перехід субклінічних форм інфекції в клінічні, а також індуюють злоякісну трансформацію інфікованих ПВЛ епітеліальних клітин

слизових оболонок та шкіри, належать зміни в системі імунітету та дизбіотичні порушення в усіх, без винятку, біотопах.

3. Малоінвазивні медичні технології з використанням лазерних діодів, потужністю 18-30 Вт (+/-5%), а також високочастотних скальпелів, потужністю 140Вт (+/-10%) дозволяють працювати на „сухому” операційному полі, без втрати крові і зменшенні ризику вторинного інфікування, що спрощує техніку хірургічного втручання.

4. Використання фотонів світла (дерматоскопія, кольпоскопія) дають змогу на рівні дермо-епідермального контакту діагностувати ступінь структурних змін, навіть на ранніх стадіях розвитку патологічного процесу.

5. Використання у комплексному лікуванні системних імунокоректорів-індукторів інтерферону (Неовіру), пробіотиків, противірусних препаратів, високоінтенсивного інфрачервоного лазерного випромінювання або радіохвильових скальпелів на фоні санації ПСШ, з метою підвищення ефективності реабілітації хворих з гострокінцевими конділомами, які протягом довготривалого часу мешкають в умовах інтерактивної амбівалентної дії факторів потенційного екологічного ризику, сприяло повному клінічному і біологічному одужанню, попередженню виникнення нетипових форм захворювання та профілактиці рецидивів.

Список літератури

1. Верхулецкий И.Е. /Использование лазеров в хирургии аноректальной области // Матлы XXXIII междунар. науч.-практ. конф. - Ужгород, 2010. – С. 19-20.
2. Григорян С.С., Ершов Ф.И. Методические принципы определения интерферонового статуса. В кн.: Ершов Ф.И. Система интерферона в норме и при патологии. - М., 1996. – С. 147-155.

3. Козлова В.И. Пухнер А.Ф. Вирусные, хламидийные и микоплазменные заболевания гениталий // - М.: Медицина, 2003. - 438 с.
4. Коляденко В.Т., Лобанов Г.Ф., Гич Н.М. Спосіб лікування папілома вірусних інфекцій // Бюл. «Промислова власність». - 2008. - № 21, кн. 1. – С. 47.
5. Лобанов Г.Ф. Високоінтенсивне інфрачервоне випромінювання в комплексному лікуванні папіломавірусних уражень жіночих статевих органів // Фотобіологія та фотомедицина. – 2007. - № 1, 2. – С. 22-27.
6. Лобанов Г.Ф. Спосіб профілактики порушень мікробіоценозу обумовлених антибактеріальною терапією асоційованих ускладнених форм урогенітального хламідіозу // Бюл. „Промислова власність”. – 2007. - № 5, кн.2. – С. 56.
7. Лобанов Г.Ф. Лобанова О.К., Гич Н.Н. Епилюминисцентная микроскопия как метод диагностики и мониторинга пролиферативных процессов в коже и слизистых // Матеріали ХХVІІІ Міжнародної науково-практичної конференції «Використання лазерів в медицині і біології». - Ялта, 2007. – С. 132-133.
8. Лобанов Г.Ф., Гич Н.М., Лобанова О.К. Використання світла в діагностиці та комплексному лікуванні папіломавірусних проліферативних процесів // Фотобіологія та фотомедицина – 2007. -№ 34. - С. 50-54.
9. Лобанов Г.Ф., Шелюженко А.І., Руденко Н.М. Клініко епідеміологічні особливості папіломавірусних проліферативних процесів (на моделі генітальних бородавок) //Журнал дерматовенерології та косметології ім. М.О.Торсуєва. - 2011. - № 3-4 (26). - С. 48 -54.
10. Мавров Г.І., Чінов Г.П., Щербакова Ю.В., Нагорний О.Є. Методи лікування та діагностики уражень шкіри, що викликані вірусом папіломи людини / Мет. рек. - Київ, 2010. - 32 с.
11. Минбаев О.А., Елисеєва М.Ю. Роль вспомогательной иммунотерапии в решении проблем ВПЧ–ассоциированных патологических поражений слизистых оболочек и кожи // Акушерство и гинекология. - 2011. - № 4. - С. 104-111.
12. Тактика терапии манифестных форм папилломавирусной инфекции урогенитального тракта и аногенитальной области у женщин. Методические рекомендации / Н.В.Кунгуров, Ю.Н.Кузнецова, Н.В.Зильберберг, Н.П. Евстигнеева. - Екатеринбург, 2010. – 24 с.
13. Abbas Rasi, Razieh Soltani-Arabshahi, Alireza Khatami. Cryotherapy for Anogenital Warts: Factors Affecting Therapeutic Response. Dermatology Online Journal. 2007; 13 (4): 1-11.
14. Donna P. Ankerst, Diepolder H., Horster S. Topikal Treatment Anogenital Human Papillomavirus Infektion in Male Patients. Futureology. 2009; 4 (6): 531-541.
15. Miller L.G., Tang A.W. Treatment of uncomplicated urinary tract infections in an era of increasing antimicrobial resistance. Mayo Clin. Proc. 2004; 79 (8) 1048-1053.

КЛЮЧЕВАЯ РОЛЬ ИНДУКТОРОВ ИНТЕРФЕРОНА В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ПРОЛИФЕРАТИВНЫХ ПРОЦЕССОВ ПАПИЛОМАВИРУСНОЙ ЭТИОЛОГИИ (НА МОДЕЛЕ АНОГЕНИТАЛЬНЫХ БОРОДАВОК У ЖЕНЩИН)

Г.Ф.Лобанов, Н.М.Руденко, М.М.Бонусь

Актуализується проблема розширення наукових досліджень з метою створення системи медичної реабілітації хворих, інфікованих папіломавірусом людини. Проведені дослідження впливу папіломавірусної інфекції в поєднанні з іншими інфекціями, передаваними статевим шляхом, на показники клітинного імунітету і рівень симбіотичної мікрофлори різних біотопів. Аргументовано доведено цілесобразність включення індигентних бактерій з широким спектром пробіотическої активності, противірусних і імунорегулюючих препаратів на фоні деструктивних методів лікування. Підкреслена ключова роль індукторів інтерферона (неовіра) в комплексному лікуванні проліферативних процесів папіломавірусної етіології, сприяючих, як клінічному

так и биологическому выздоровлению, предотвращению возникновению нетипичных форм заболеваний а также профилактике рецидивов.

**KEY ROLE OF INTERFERON INDUCERS IN COMPLEX TREATMENT
OF PROLIFERATIVE PROCESSES OF PAPILLOMA-VIRAL ETIOLOGY
(ON MODEL OF FEMALE ANOGENITAL WARTS)**

G.F.Lobanov, N.M.Rudenko, M.M.Bonus

The problem of expansion of scientific research for the purpose of formation of a medical rehabilitation system for patients infected by human papilloma virus is actualized. The research of the influence on the indices of cell-bound immunity and levels of symbiotic microflora of various biotopes exerted by papilloma virus infection in combination with other sexually transmitted infections has been conducted. Practicability of inclusion of indigenous bacteria with a broad range of pro-biotic activity, as well as antiviral and immunocorrective drugs against the background of destructive methods of treatment has been proved. Key role of interferon (neovir) inducers in complex treatment of proliferative processes of papilloma-viral etiology conducive to both clinical and biological recovery, prevention of non-typical forms of diseases, as well as recurrence prevention has been emphasized.