

Tuzankina I.A., Kuznecova Yu.N., Gerasimova N.M.

**STAV IMUNITNÉHO SYSTÉMU PACIENTIEK S PERZISTUJÚCIMI  
A TRANZITORNÝMI VARIANTAMI PRIEBEHU LATENTNEJ  
PAPILLOMA VÍRUSOVEJ INFEKČIE KRČKA MATERNICE  
PODMIENENÉHO ONKOLOGICKÝMI TYPMI VÍRUSU PAPILLOMU  
ČLOVEKA**

Inštitút imunologie a fyziologie Uralského oddelenia RAV  
Inštitút dermatologie a imunologie a imunologia MZ a SR RF, Ekaterinburg.

**Иммунология №4 2005**

*Тузанкина И. А., Кузнецова Ю. Н., Герасимова Н. М.*

**Состояние иммунной системы пациенток с персистирующим и транзиторным вариантами течения латентной папилломавирусной инфекции шейки матки, обусловленной онкогенными типами вируса папилломы человека**

При персистирующем течении латентной папилломавирусной инфекции (ПВИ) шейки матки применение полиоксидония приводило к модуляции иммунного ответа, о чем свидетельствовало повышение уровня ФНО $\alpha$  в сыворотке крови и прекращение выделения вируса папилломы человека (ВПЧ) 16-го и 18-го типов со слизистой цервикального канала достоверно чаще, чем при использовании других иммуномодулирующих средств. Использование иммулотропной терапии при персистирующем течении латентной ПВИ шейки матки у женщин является патогенетически обоснованным средством повышения эффективности лечения этих больных.

**The immune system state of women having persistent and transitory course of uterus cervix papilloma virus infections caused by human oncogenous papilloma viruses**

The immune system state was examined at women having persistent and transitory course of papilloma virus infection (PVI) in uterus cervix caused by human oncogenous papilloma viruse. Transitory latent VPI was accompanied with immunoprotective reactions with increasing quantity of CD3+, CD8+, CD4+, CD16+ lymphocytes. It was found IgM concentration increasing in blood serum, considerable serum IFN- $\alpha$  and TNF- $\alpha$  increasing (compared with control group and group with persistent PVI), CD19+ increasing in 1,5 much times if it was compared with control group ( $p < 0,05$ ). Besides that persistent VPI was accompanied with pronounced changes such as serum lysozyme level decreasing in 1,2 times when it was compared with control group, IFN- $\alpha$  (1,2 times) and TNF- $\alpha$  (2,2) decreasing in blood serum in comparing with transitory VPI group. All these results confirm the effectiveness

(78,1%) of immunotherapy with Polyoxidonium for women with persistent latent VPI. TNF- $\alpha$  level increasing was marked.

**Papillom vírusová infekcia ( PVI )** predstavuje najčastejšie sa vyskytujúcu vírusovú infekciu prenášanú pohlavným stykom. Pritom údaje o frekvencii PVI urogenitálneho traktu v Rusku sú neúplne a sú založené na štatistike jednotlivých medicínskych zariadení alebo lekárov zaoberajúcich sa touto patológiou.

PVI sa neobyčajne zložito diagnostikuje, obzvlášť jej latentná forma, pri ktorej sa nehľadí na prítomnosť vírusov vzhľadom k nepozorovanosti morfológických zmien tkanív. Okrem toho, vírus papillomu človeka ( HPV ) sa považuje za etiologický faktor rozvoja rakoviny krčka maternice. Najviac onkogénne typy HPV (16-tý a 18-tý ) sa identifikujú metódou PCR omnoho skôr než sa objavia prvé cytologické a už aj viac menej klinické príznaky ochorenia, čo dáva možnosť začať liečbu v ranných štádiách ochorenia a odvrátiť jeho rozvinutie.

Úlohou imunitného systému v rozvoji HPV – spojenej s neoplaziou sledovali mnohí autori ( 2, 4, 5, 6, 11 ), avšak doteraz sa neúplne skúmali imunologické mechanizmy, spôsobujúce perzistenciu HPV v organizme človeka, alebo jeho elimináciu. Doposiaľ nebola úplne vyjadrená úloha obranných imunologických mechanizmov pri PVI. Zmeny parametrov bunkovej a humorálnej imunity u pacientiek s rôznymi variantami priebehu latentnej PVI krčka maternice ( perzistujúca a tranzitória ) sú taktiež nedostatočne preukázané. Nehľadiac na veľké množstvo sledovaní a publikácií venovaných terapii PVI, väčšina z nich analyzuje varianty liečby manifestačných prejavov HPV – infekcii. Doposiaľ neexistujú konkrétne odporúčania na liečbu a sledovanie pacientiek s latentnou PVI urogenitálneho traktu. Nie je stanovená indikácia pre predpísanie terapie, kde chýbajú klinické prejavy vírusovej infekcie. V literatúre nie sú údaje o možných variantoch liečenia perzistujúcej latentnej PVI krčka maternice, ktorá by pomohla odvrátiť rozšírenie infekcie ( 1, 3, 7-10 ).

Cieľom sledovania bolo skúmanie stavu imunitného systému a faktorov prirodzenej obrany u žien s tranzitornými a perzistujúcimi priebehmi latentnej PVI krčka maternice a taktiež hodnotenie efektívnosti imunotropnej terapie žien s perzistujúcim variantom priebehu latentnej PVI krčka maternice.

### **Materiál a metódy :**

Hodnotenie imunologických parametrov sme uskutočnili pomocou metódy nepriamej imunofluorescencie s využitím monoklonálnych protilátok diferencovaným antigénom lymfocitov : CD3 s väzbou na LT3, CD4 s väzbou na LT4, CD8 s väzbou na LT8, CD19 s väzbou na LT19, CD16 s väzbou na LNK16 ( výrobca NPO „Sorbent“ Moskva ). Sérové imunoglobulíny ( IgA, IgM, IgG ) sme určili metódou prietokovej radiálnej difúzie v gele podľa G.Mancini a kol. (1965) s využitím monošpecifických štandardných sér výrobcu AO „Biomed“ im. I.I.Mečnikova. Hladinu interferónu -  $\alpha$  ( INF -  $\alpha$  a TNF -  $\alpha$  ) faktora nekrózy nádorov -  $\alpha$  v sére krvi sme pozorovali metódou imunoenzymovej analýzy ( sety „Pro Con IFL plus“ ,

Pro Con TNF – L“ výrobcu OOO „Proteínový kontur“, Sankt – Peterburg ). Koncentráciu lyzocínu sme stanovili metódou difúzie v agarovom gele s využitím kvalitatívneho indikátora kultúry *Micrococcus lisodceticus* ( M.O.Binger 1982 ).

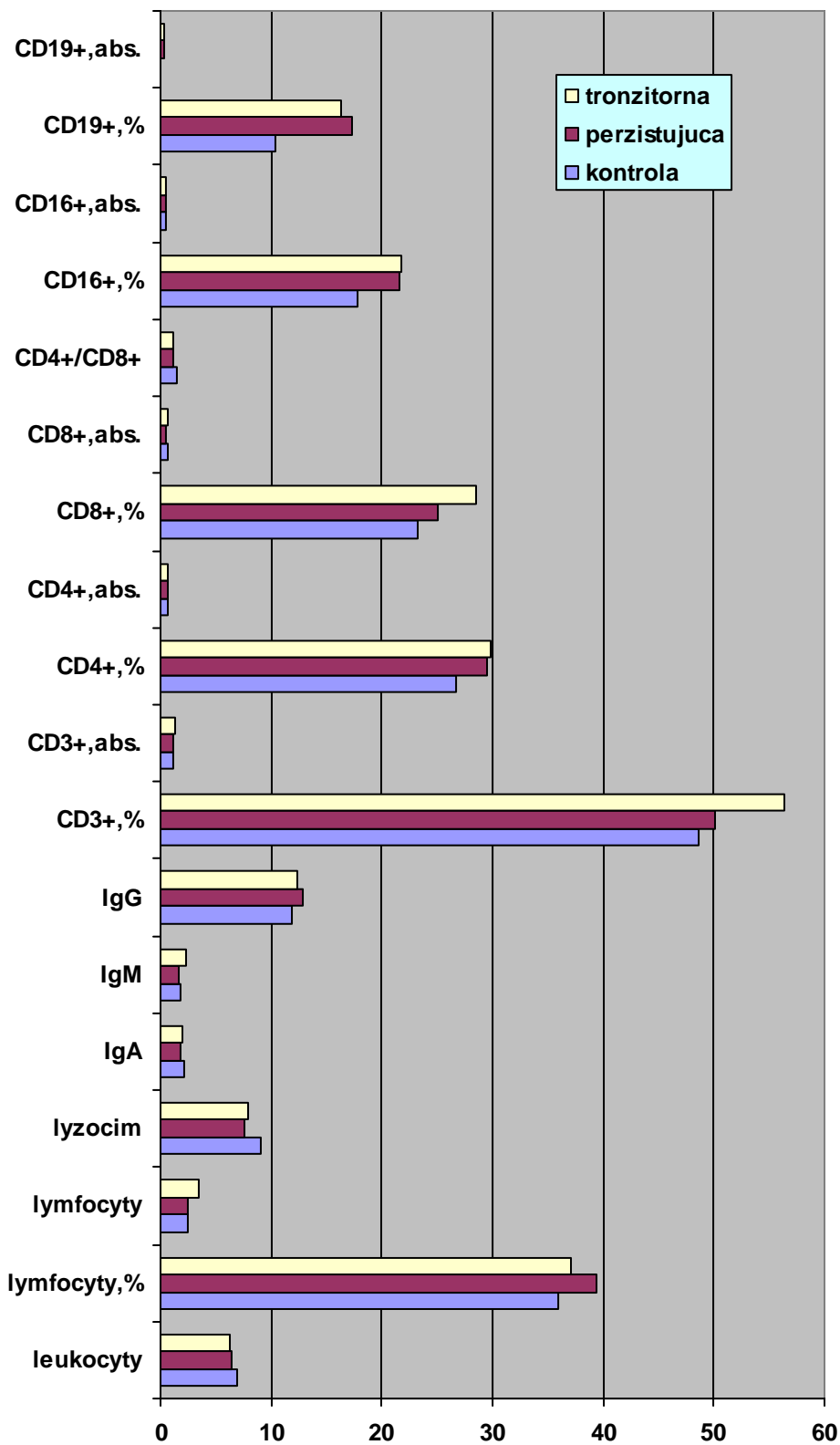
Cieľom určenia imunologickej relatívnosti pacientiek s latentnou PVI krčku maternice, podmieneného 16-tým a 18-tým typom HPV, porovnávajúcu analýzu stavu bunkového a humorálneho reťazca imunitného systému a ukazovateľov cytokínovej regulácie ( TNF -  $\alpha$  a INF -  $\alpha$  ) pri rozličných variantoch priebehu latentnej PVI nami boli uskutočnené sledovania u pacientiek s perzistujúcimi (1 skupina – 16 pacientiek ) a tranzitornými ( 2. skupina – 34 pacientiek ) variantami priebehu infekcie a taktiež u žien bez onkogénnych typov HPV a iných infekcií, prenosných pohlavným aktom, ktoré predstavovali kontrolnú skupinu ( skupina pozostávala z 24 žien určených podľa kritérií medicínskeho sledovania kontingentu ).

### **Výsledky a hodnotenie :**

Medzi ukazovateľmi prirodzenej obrany, pri sledovaní bol vybraný lyzocím séra krvi, najvýraznejšie demonštrujúci stav nešpecifickej ochrany organizmu. U obidvoch skupín žien s latentnou PVI bola objavená znížená koncentrácia lyzocínu v sére krvi v porovnaní s údajmi žien kontrolnej skupiny. Avšak signifikantne zníženie tohto ukazovateľa sa zaznamenalo len pri perzistujúcom priebehu PVI ( tab).

Analýzou bunkových parametrov imunitného systému boli spozorované príznaky jej aktivácie. Tak u žien, s tým alebo oným priebehom latentnej PVI bol zvýšený, v porovnaní s kontrolnou skupinou, počet imunokompetentných buniek T- a B-lymfocytov. Súčasne zvýšenie počtu CD19+ lymfocytov, ako pomerného, tak i absolútneho, sme hodnotili pri obidvoch variantách priebehu latentnej PVI, taktiež ako i pomerného čísla prirodzených killerových CD16+ - lymfocytov. Taktiež boli objavené parametre, odlišujúce ženy s rozličnými variantami priebehu latentnej PVI : vyšší počet charakterizoval pacientky s tranzitorným priebehom, u ktorých bolo podstatné zvýšenie pomerového počtu cytotoxických T – lymfocytov CD8+ (  $p \leq 0,05$  ) a celkový počet T – lymfocytov CD3+ (  $p \leq 0,05$  ) čo vplývalo i na signifikantný rozdiel vzťahu regulačných T – lymfocytov (CD4+ / CD8+).

Na obr. 1. je znázornené spektrum určovaných imunologických parametrov u pacientiek s rozličnými variantami priebehu latentnej PVI. Pozornosť pútať zvýšenie množstva bunkových parametrov (pomerových CD3+, CD4+, CD8+ - lymfocytov a absolútnych CD16+ - buniek) v skupine s tranzitorným HPV, malo svoj vplyv na prerozdelenie subpopulácií lymfocytov pri tomto variante priebehu na stranu zväčšenia počtu imunokompetentných buniek a zníženie regulačného indexu (vzťahu CD4+ / CD8+ - lymfocytov) v tejto skupine žien. Tieto rozdiely pravdepodobne aj určili možnosť organizmu žien s tranzitorným priebehom PVI zamedziť jej ďalšiemu rozvoju, predchádzať perzistencii HPV vysokého onkogénneho rizika a eliminácii vírusu zo sliznicových pohlavných ciest.



Obr.1: Imunologické ukazovatele u žien s perzistujúcin i tranzitorným priebehom PVI.

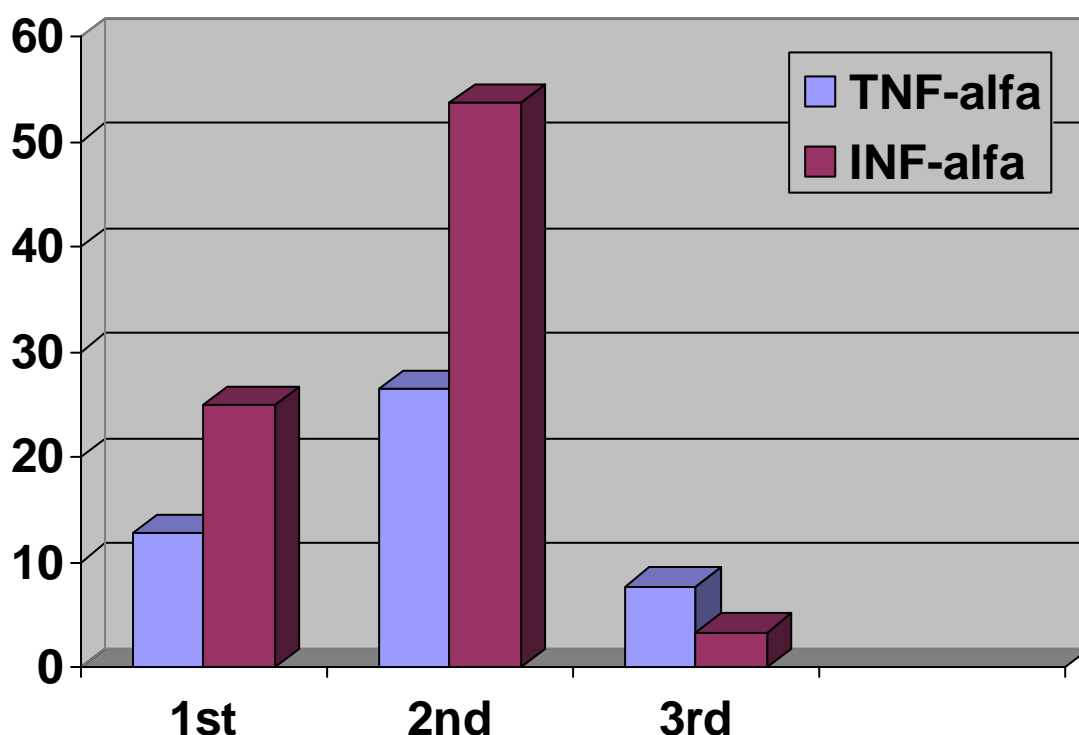
Signifikantné zväčšenie počtu CD19+ - lymfocytov podmienilo i niektoré zvýšenie ich produkcie – bola pozorovaná tendencia k zvýšeniu koncentrácie IgM v sére krvi pacientiek s tranzitorným variantom priebehu PVI, čo tiež môže svedčiť o niekoľko vyššej ich imunokompetentnosti. Takýmto príkladom u chorých s rozličnými variantami priebehu latentnej PVI boli objavené príznaky insuficiencie faktorov prirodzenej obrany, t.j. prvej „línie obrany“ pri strete s HPV vysokého onkogenného rizika, ktoré sa prejavili znížením koncentrácie lyzocínu v sére krvi. Avšak ďalší priebeh PVI určoval stupeň kompetentnosti imunitného systému. Jeho aktivácia viedla k prerušeniu ďalšieho rozvoja vírusovej infekcie i tranzitornej prítomnosti HPV 16-ho i 18-ho typu v organizme, súčasne ako pri nekompetentnosti imunitného systému rozvíjal sa variant perzistujúceho priebehu latentnej PVI krčka maternice.

Pre hodnotenie určitých ukazovateľov cytokínovej regulácie imunitnej odpovede pacientiek s rozličnými variantami priebehu latentnej PVI krčka maternice sme sledovali sérum u žien s perzistujúcim a tranzitorným priebehom infekcie, uskutočnilo sa kvantitatívne hodnotenie obsahu TNF -  $\alpha$  i INF -  $\alpha$ . Tieto ukazovatele môžu odrážať stav protiinfekčnej obrany, adekvátnosť zápalovej odpovede a taktiež funkciu makrofagových i helperových buniek. U pacientiek s perzistujúcim i tranzitorným priebehom latentnej PVI (obr.2) obsah TNF -  $\alpha$  v sére krvi bol signifikantne zvýšený v porovnaní so ženami konkrétnej skupiny ( $24,9 \pm 6,4$ ;  $53,8 \pm 10,9$  i  $3,33 \pm 0,88$  pg/ml;  $p < 0,05$ ).

Zvýšenie obsahu TNF -  $\alpha$  v sére krvi u pacientiek oboch skupín môže byť odvetnou reakciou organizmu na antigenovú záťaž, výsledkom čoho môže byť zvýšenie tvorby TNF -  $\alpha$  makrofagami ako obranného faktora, ktorý spôsobuje elimináciu HPV sliznicových blán pohlavných orgánov pri jeho vysokých koncentráciách (tranzitorný variant priebehu ochorenia). Pri zníženej tvorbe TNF -  $\alpha$  sa môže vírus zachrániť v epitelialnych bunkách dlhodobo (perzistujúci variant priebehu ochorenia), čo pri účinku niektorých nevhodných faktorov môže viesť k rakovinovej transformácii epitelialnych buniek. Obsah INF -  $\alpha$  v sére krvi nebol signifikantne rozdielny u žien s perzistujúcou PVI v porovnaní so ženami kontrolnej skupiny ( $12,7 \pm 2,9$  a  $7,7 \pm 1,87$  pg/ml;  $p < 0,05$ ), čo pravdepodobne i podmienilo perzistenciu HPV 16-ho a 18-ho typu. Pri tranzitornej PVI u žien bolo preukázané významné zvýšenie hladiny sérového INF -  $\alpha$  do  $26,4 \pm 3,1$  pg/ml, ako v porovnaní s kontrolnou ( $p \leq 0,05$ ), tak i v porovnaní s 1. skupinou ( $p < 0,05$ ).

Ukazovatele cytokínového profilu doplnili vyššie uvedené údaje o stave faktora prirodzenej obrany a imunitného systému pacientiek s latentnou PVI krčka maternice, dovolili potvrdiť skôr vyvedené závery o aktivácii systému obrany organizmu žien pri PVI a väčšej imunokompetentnosti u žien s tranzitorným variantom priebehu ochorenia, u ktorých nastalo zastavenie perzistovania HPV. U týchto je zaznamenané podstatne výraznejšie zvýšenie koncentrácie TNF -  $\alpha$  i INF -  $\alpha$  v sére krvi v porovnaní so skupinou žien s perzistujúcim priebehom HPV. Okrem toho sme stanovili zvýšenie pomerového množstva CD3+ i CD8+ buniek, čo súhrne so znížením indexu CD4+/CD8+ môže svedčiť o porušení vzťahu regulatorných subpopulácií lymfocytov na stav prevažujúcej populácie T – cytotoxických lymfocytov, čo možno dovolilo ohraničiť PVI s tranzitorným priebehom.

Obr. 2 Cytokínový profil žien s rôznymi variantami priebehu latentnej PVI krčka maternice, 1 – perzistujúca forma PVI, 2 – tranzitórna PVI, 3 – kontrolná skupina.



Pri výbere metódy liečby sme sledovali cieľ zabrzdiť vylučovanie HPV 16-ho a 18-ho typu zo sliznicového cervikálneho kanála imunorehabilitáciou chorých a predchádzať rozšíreniu infekcie.

Ak vezmeme v úvahu fakt, že v súčasnosti chýbajú proti vírusové preparáty a vakcíny účinkujúce na HPV, treba počítať s tým, že úplnú elimináciu vírusu v organizme nie je možné dosiahnuť, preto všetky terapeutické opatrenia smerujú buď k zničeniu ložísk PVI, alebo k stimulácii imunitnej odpovede.

Podľa údajov z odbornej literatúry úplné klinické uzdravenie po deštruktívnej liečbe končitých kondilonov predstavuje 60-65% (1, 8-10), pri dostatočne vysokej frekvencii recidív a taktiež, na základe nami získaných údajov o imunokompromitovaných ženách s perzistujúcim priebehom latentnej PVI (zníženie hladiny lyzocínu v sére krvi, zvýšenie odpovedajúceho množstva lymfocytov, štatisticky významné zníženie ukazovateľov vzťahu CD4+/CD8+ - lymfocytov, zvýšenie pomernej hodnoty prirodzených killerov, zvýšenie absolútneho a pomerneho množstva B – lymfocytov, nízky obsah sérového INF -  $\alpha$ , nižšie než pri tranzitovom variante priebehu, obsah TNF -  $\alpha$ ) do terapeutického komplexu bol nami zapojený imunotropný preparát **POLYOXIDONIUM**, vykazujúci imunomodulačné, detoxikačné, antioxidačné a membranostabilizujúce účinky. Preparát je schopný vplývať na bunky monocytárno – makrofagálneho systému a následne tiež vplývať na

funkcionálnu aktivitu všetkých reťazcov obrany organizmu pred infekciami. Z jeho efektov je známe indukovanie syntézy monocytami TNF - $\alpha$ , ak je jeho východzia hladina nízka alebo stredná, zvyšuje schopnosť prirodzených killerov zabíjať napadnuté bunky vnútrobunkovými pôvodcami (vírusmi, chlamídiami). Preparát sme podávali vo forme rektálnych sviečok po 6 mg každý deň v priebehu 5 dní na noc a následne 5 krát každý druhý deň. Kurz pozostával z desiatich podaní preparátu. Väzme v úvahu, že obsah INF -  $\alpha$  v sére krvi u pacientiek s perzistujúcim priebehom latentnej PVI nevykazoval signifikantné rozdiely od toho istého ukazovateľa u žien kontrolnej skupiny ( $12,7 \pm 2,9$  a  $7,7 \pm 1,87$  pg/ml;  $p > 0,05$ ), čo pravdepodobne i podmienilo perzistenciu HPV 16-ho i 18-ho typu, rozhodli sme sa použiť preparát ridostin. Je to vysokomolekulárny induktor INF prírodného pôvodu, vykazujúci protivírusové a antibakteriálne účinky, aktívny vo vzťahu k nádorom, vyvolaných vírusovými infekciami s výrazným imunomodulačným efektom, stimulujúcim T – bunkové a humorálne reťazce imunity, proliferáciu hemopoetických buniek, fagocytárnu aktivitu makrofágov i neutrofilov v periférnej krvi. Preparát sme podávali vo forme intramuskulárnych injekcií po 8 mg jeden krát za tri dni. Kurz pozostával z 5 injekcií.

V prvej etape sme stanovili terapiu sprevádzanú infekciami prenosnými pohlavnou cestou (IPPC), v závislosti od citlivosti a existujúcimi doporučeniami, bez využitia imunomodulátorov.

V druhej etape sme pacientkam s latentnou PVI, podávali imunitotropnú terapiu v procese, ktorej sme analyzovali dynamiku radu klinicko-laboratórnych parametrov, dovoľujúcich nám posúdiť efektívnosť použitia terapeutických komplexov v podskupinách chorých, ktorí dostávali rôzne formy liečby. Efektívnosť liečby sa hodnotila u 47 pacientiek s perzistujúcim variantom priebehu latentnej PVI krčka maternice, ktoré vytvorili nasledujúce skupiny pozorovania :

**Skupina 1. - 32 žien** s perzistujúcim priebehom latentnej PVI krčka maternice, dostávajúce terapiu s Polyoxidoniom

**Skupina 2. - 15 chorých**, dostávajúce imunitotropnú terapiu ridostinom

Doba pozorovania predstavovala **12 – 18 mesiacov**.

Pri perzistujúcom priebehu latentnej PVI sa efektívnosť terapie hodnotila podľa nasledujúcich kritérií :

- skončenie vylučovania HPV vysokého onkorisku zo slizničného cervikálneho kanála
- dynamika hladiny TNF -  $\alpha$  v sére krvi
- prítomnosť recidív ochorenia

Sledovanie HVP vysokého onkorisku sa vykonalo po 3 a 8-10 mesiacov po skončení liečby.

Po vykonaní kurzu imunomodulačnej terapie Polyoxidoniom (skupina 1.) u 78,1% prípadoch HVP 16-ho a 18-ho typu nebol objavený.

Opakovane u 21,9% pacientiek (n=7) s perzistujúcim variantom priebehu latentnej PVI krčka maternice HPV sa vylúčil zo slizničného cervikálneho kanála ako po 3, tak i po 8-10 tých mesiacoch po liečbe, t.j. pri vykonaní imunorehabilitácie eliminácia HPV 16-ho a 18-ho typu nastala vo väčšine prípadov. Pri analýze prípadov negatívnej terapie u všetkých pacientiek boli objavené príznaky ich imunokompromitácie. Ostro zakončené kondilomy boli objavené v 6 zo 7 prípadoch, erózia krčka maternice - u 4

chorých; na IPPC sa v anamnéze objavili 3 ženy, následné onkologické obtiaže sa pozorovali vo väčšom množstve prípadov, ako v celej skupine, u 85,7% (n=6), u 3 pacientiek v priebehu vyšetrenia boli zápalové ochorenia orgánov malého rázu v štádiu akútности, kontrakčné krvácanie krčka maternice pri ohraničení patologického materiálu bolo u 6 žien. IPPC sa diagnostikovalo u všetkých 7 žien, pričom u 4 z nich - 2 i viac krát. To predstavovalo indikáciu pre predpísanie opakovaného kurzu imunotropnej terapie. Po opakovanom vyšetrení po 3 mesiacoch HPV bol objavený u 2 zo 7 pacientiek, ktoré potrebovali dlhší imunotropný účinok.

### Imunologické ukazovatele u žien s rozličnými variantami priebehu latentnej PVI krčka maternice a u kontrolnej skupine. (M±m)

Ukazovateľ	Skupina sledovaných		
	1 skupina - perzistujúci priebeh PVI ( n = 16 )	2 skupina - tranzitorný priebeh PVI ( n = 34 )	kontrolna skupina ( n = 24 )
Leukocyty, x10 <sup>9</sup> /L	6,39 ± 0,64	6,33 ± 0,32	6,94 ± 0,06
Lymfocyty, %	39,47 ± 1,8*	37,12 ± 1,59	36,0 ± 0,32
Lymfocyty, x10 <sup>9</sup> /L	2,42 ± 0,2	3,47 ± 1,21	2,44 ± 0,02
Lyzocim, g/L	7,63 ± 0,24*	7,94 ± 0,45	9,08 ± 0,04
IgA, g/L	1,89 ± 0,21	1,93 ± 0,13	2,09 ± 0,01
IgM, g/L	1,64 ± 0,14	2,37 ± 0,33	1,74 ± 0,01
IgG, g/L	12,92 ± 0,99	12,39 ± 0,38	11,86 ± 0,05
CD3+, %	50,07 ± 3,98	56,39 ± 1,81*	48,6 ± 0,39
CD3+, x10 <sup>9</sup> /L	1,17 ± 0,1	1,25 ± 0,07	1,15 ± 0,01
CD4+, %	29,47 ± 2,22	29,89 ± 1,55	26,68 ± 0,31
CD4+, x10 <sup>9</sup> /L	0,66 ± 0,07	0,66 ± 0,06	0,61 ± 0,01
CD8+, %	25 ± 1,58	28,53 ± 1,54*	23,31 ± 0,26
CD8+, x10 <sup>9</sup> /L	0,56 ± 0,06	0,63 ± 0,04	0,58 ± 0,01
CD4+/CD8+	1,22 ± 0,11*	1,11 ± 0,09*	1,49 ± 0,01
CD16+, %	21,64 ± 1,87*	21,74 ± 1,61*	17,74 ± 0,27
CD16+, x10 <sup>9</sup> /L	0,43 ± 0,04	0,46 ± 0,04	0,43 ± 0,01
CD19+, %	17,27 ± 2,18*	16,36 ± 1,21*	10,33 ± 0,18
CD19+, x10 <sup>9</sup> /L	0,36 ± 0,05*	0,35 ± 0,03*	0,24 ± 0,005

\* - signifikantný rozdiel v porovnaní s kontrolnou skupinou (p ≤ 0,05).

Okrem toho u mnohých pacientiek bolo vykonané sledovanie TNF - α v dynamike terapie, pričom sa pozorovala tendencia zvýšenia jeho hladiny v sére krvi po 3 týždňoch po ukončení liečby. Hladina TNF - α do liečby predstavovala 13,1 ± 5,6 pg/ml a po kurze imunotropnej terapie dosiahla hladina TNF - α úroveň 28,4 ± 18,8 pg/ml. V skupine sa 2 pacientkám predpísala imunotropná terapia ridostinom ( taktiež aj po kurze antibakteriálnej terapie, podávanej v závislosti od objavených sprievodných IPPC). Ukončenie vylučovania HPV vysokého onko-rizika zo slizničných blán cervikálneho kanála bolo konštatované u 46,7% prípadov (7 z 15 pacientiek).



## Záver :

Analýza efektívnosti imunotropnej terapie preukázala, že pri perzistujúcom priebehu latentnej PVI krčka maternice použitie preparátu Polyoxidonium viedlo k modulácii imunitnej odpovede, o čom svedčilo zvýšenie hladiny TNF -  $\alpha$  v sére krvi a ukončenie vylučovania HPV 16-ho a 18-ho typu zo slizníc cervikálneho kanála podstatne častejšie, než pri použití iných imunomodulačných látok.

Takto použitie imunotropnej terapie pri perzistujúcom priebehu latentnej PVI krčka maternice u žien predstavuje patogenicky podmienený prostriedok zvýšenia efektívnosti liečby týchto chorých. Získané kladné výsledky po ukončenej terapii svedčia o správne vybranom smerovaní liečby u pacientiek s perzistujúcim priebehom latentnej PVI urogenitálneho traktu.

## Literatúra :

- 1., Dubenskij V.V., Rebko R.V.  
Klinicke formy papilloma vírusovej infekcie a ich klinická liečba. Rus.žur.kož. a ven.och. 2003. No.1., str. 44-50
- 2., Zemskov A.M., Kozačenko V.P., Byčkov V.I., Čursanova D.N.  
Imunokorekčná terapia ochorení krčka maternice. Pôrodnictvo a gyn. 1993., No.4, str.40-42
- 3., Manuchin I.B., Minkina G.N., Pinegin B.V. a kol.  
Imunoterapia papilloma vírusovej infekcie krčka maternice. Pôrodnictvo a gyn. 1998, No.3, str. 24-26
- 4., Suchich G.T., Matveeva N.K., Apolichina I.A. a kol.  
Ukazovatele imunity u chorých s PVI genitálií. Pôrodnictvo a gyn.2000, No.2, str. 35-37
- 5., Suchich G.T., Loginova N.S., Apolichina I.A. a kol.  
Systemový interferon pri PVI genitálií. Pôrodnictvo a gyn.2000, No.3, str.28-31
- 6., Frazer I.H.  
The role of the immune system in anogenital human papillomavirus//Aust. J. Dermatol. 1998, Vol.39, Suppl.1, p.5-7
- 7., Handley J., Dinsmore W.  
Treatment of anogenital warts//Rev. J. Eur. Acad. Dermatol. Venerol. 1994, No.3, p.251
- 8., Jablonska S.  
Traditional therapies for the treatment of condylomata acuminata (genital warts)// Aust. J. Dermatol. 1998, Vol.39, Suppl. 1., p.2-4
- 9., Koutsky L.A., Kiviat N.  
Genital human papillomavirus//Sexually Transmitted Diseases. 3-rd Ed./ Ed.K.K. Holmes. 1998, Ch.25, p.347-359
- 10., Krogh G., Lacey C.J., Gross G et al.  
European guideline for the management of anogenital warts//Int. J. STD and AIDS. 2001, N.12, Suppl.3, p.40-47
- 11., Tsukui T., Hildesheim A., Shiffman M.H.  
Interleukin 2 production in vitro by peripheral lymphocytes in response to human papillomavirus-derived peptides: corrolation with cervical pathology//Cancer Res. 1996, Vol.56, N 17, Suppl. P.3967-3974

