

## ИЗМЕНЕНИЕ ПАРАМЕТРОВ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ ПОД ВЛИЯНИЕМ ИММУНОКОРРЕГИРУЮЩЕЙ ТЕРАПИИ У ЖЕНЩИН С ЦЕРВИКАЛЬНОЙ ИНТРАЭПИТЕЛИАЛЬНОЙ НЕОПЛАЗИЕЙ

Каландарова А.Н., Арипова Т.У.

## БАЧАДОН БЎЙИ ИНТРАЭПИТЕЛИАЛ НЕОПЛАЗИЯСИ БЎЛГАН АЁЛЛАРДА ИММУНОКОРРЕКЦИЯЛОВЧИ ДАВОЛАШ ТАЪСИРИ ОСТИДА ИММУН ТИЗИМИНИНГ ПАРАМЕТРЛАРИ ЎЗГАРИШИ

Каландарова А.Н., Арипова Т.У.

## CHANGES IN THE PARAMETERS OF THE IMMUNE SYSTEM UNDER THE INFLUENCE OF IMMUNOCORRECTIVE THERAPY IN WOMEN WITH CERVICAL INTRAEPITHELIAL NEOPLASIA

Kalandarova A.N., Aripova T.U.

Институт иммунологии и геномики человека АН РУз

**Мақсад:** бачадон бўйи интраэпителиал неоплазияси билан боғлиқ бачадон бўйи юқумли ва яллиғланиш касалликлари бўлган аёлларда хужайра иммунитетининг параметрларини қиёсий таҳлил қилиш. **Материал ва усуллар:** назорат остида 25 ёшдан 49 ёшгача бўлган (ўртача ёши  $36,8 \pm 6,7$  йил) CIN I ва II даражали 64 аёл бор эди. Ташхис клиник кўриниш ва лаборатория-инструментал тадқиқотлар натижалари асосида амалга оширилди. 1-гурӯҳдаги 31 нафар аёл асосий даволашни олди, 2-гурӯҳдан 33 бемор асосий даволашга қўшимча кунига 15 томчидан 30 томчигача уч маҳал “Биофлазид” препаратини ичга қабул қилди. **Натижа:** терапия тугаганидан сўнг дарҳол вульвовагинит ва цервицит клиник кўринишлари тўхтади, қиндан патологик ажралмаларнинг келиши тугади, 1-гурӯҳдаги 90,6% ва 2-гурӯҳдаги 96,4% беморларда жинсий алоқа ва сийиш пайтида ноқулайлик йўқлиги аниқланди, аввалги кўрсаткичларга нисбатан ( $p < 0,05$ ) аҳамиятли эди. “Биофлазид” ни ичга ва маҳаллий даволанган 26 (81,3%) беморларда қин ажралмаларида рН нормал даражага келгани аниқланди. **Хулоса:** олинган маълумотлар “Биофлазид” ни комплекс даволашда самарадорлигини тасдиқлайди, бу ерда фақат клиник кўрсаткичларда эмас, балки иммун тизимининг параметрларида ҳам ижобий тенденция мавжуд.

**Калит сўзлар:** бачадон бўйи интраэпителиал неоплазияси, иммун тизими, иммункоррекция.

**Purpose:** a comparative analysis of the parameters of cellular immunity in women with infectious-inflammatory diseases of the cervix uteri associated with cervical intraepithelial neoplasia. **Material and methods:** under supervision were 64 women with CIN I and II degrees aged 25 to 49 years (mean age  $36.8 \pm 6.7$  years). The diagnosis was made on the basis of the clinical picture and the results of laboratory and instrumental studies. 31 women of the 1st group received basic treatment, 33 patients of the 2nd group received the bioflazid per os preparation starting from 15-20 drops to 30 drops per day in three doses against the background of basic therapy. **Results:** Immediately after the completion of therapy, clinical manifestations of vulvovaginitis and cervicitis were noted, cessation of abnormal vaginal discharge, lack of discomfort during sexual intercourse and urination in 90.6% of the 1st patients and in 96.4% of the 2nd group, which was statistically significant compared with baseline ( $p < 0.05$ ). Normal values of the vaginal pH after the completion of therapy were recorded in 26 (81.3%) patients who received combined treatment with bioflazid per os and locally. **Conclusions:** The data obtained confirm the effectiveness of the use of bioflazid in complex treatment, in which there is a positive trend not only in clinical indicators, but also in parameters of the immune system.

**Key words:** cervical intraepithelial neoplasia, immune system, immune correction.

В структуре гинекологических заболеваний патология шейки матки составляет 15-40% [1,3]. Самой распространённой причиной возникновения патологических состояний шейки матки являются инфекционные процессы, сопровождающиеся длительной персистенцией возбудителя в генитальном тракте [1]. Воспалительные заболевания чрезвычайно неблагоприятно влияют на репродуктивную функцию женщин [4,6].

Сложность эффективной терапии заболеваний шейки матки связана с распространением инфекционных процессов, обусловленных ассоциативным характером микрофлоры, в частности развитием бактериальной, вирусно-бактериальной, вирусно-грибково-бактериальной и другими разно-

видностями микстовых форм инфекции [5,6]. Нередко микстовые формы инфекционной патологии оказывают потенцирующее воздействие [10,11] и способствуют формированию хронических, торпидных к лечению, часто рецидивирующих заболеваний [3].

Клинически это сопровождается развитием не только локальных очагов инфекции с признаками хронического воспаления, но и дегенеративных, атипических и других патологических процессов [4].

Отмечено также, что указанные инфекции не оставляют после себя стойкого иммунитета. Наблюдаются повторные реинфекции и рецидивы заболевания, которые протекают в клинически выраженной или инаппарантной форме [5,6]. Среди гинекологических больных с воспалительными за-

болеваньями гениталий их вирусная природа установлена у 25,4%. Генитальная герпетическая инфекция выявлена в 16,8%, хламидийная урогенитальная – в 21,8%, цитомегаловирусная – в 8,6%.

Практически все эти инфекции возникают на фоне вторичного иммунодефицитного состояния и провоцируют его дальнейшее развитие, усугубляя течение заболевания [2,7]. При этом наблюдаются изменения клеточного и гуморального звеньев иммунной системы, снижение уровня интерферонов, недостаточность в системе фагоцитоза, а также выраженное повреждение иммунокомпетентных клеток слизистых оболочек, что проявляется дисбактериозом кишечника и нарушением микробиоценоза влагалища. Это закономерно при хронической вирусно-бактериальной инфекции и является показателем реактивности организма в целом [8].

Это приводит к тому, что в последнее время в гинекологической практике всё шире используются иммунокорректирующие лекарственные средства [7,8]. Иммуномодуляторы находят широкое применение в комплексной терапии герпетической инфекции, персистирующей папилломавирусной инфекции и другой инфекционной патологии генитального тракта [5]. Наиболее широко применяются препараты интерфероновой группы, индукторы интерферонов, препараты цитокинового ряда [2].

#### Цель исследования

Сравнительный анализ параметров клеточного иммунитета у женщин с инфекционно-воспалительными заболеваниями шейки матки, ассоциированными с цервикальной интраэпителиальной неоплазией.

#### Материал и методы

Под наблюдением находились 64 женщины с CIN I и II степени в возрасте от 25 до 49 лет (средний возраст  $36,8 \pm 6,7$  года). Диагноз ставился на основании клинической картины и результатов лабораторно-инструментальных исследований. Обследованные женщины были разделены на 2 группы: 1-ю группу составила 31 женщина, получавшая только базисное лечение, во 2-ю включены 33 женщины, которые на фоне базисной терапии принимали препарат биофлазид. Биофлазид назначали per os, начиная с 15-20 капель в сутки, повышая дозировку до 30 капель в сутки в три приема. У пациенток основной группы проводилось также локальное лечение биофлазидом в виде аппликаций и

влагалищных ванночек. Для приготовления ванночек 1,5 мл препарата разводили в 10 мл физиологического раствора. Курс лечения – 4 недели. Контрольную группу составили 20 практически здоровых женщин.

Иммунологические исследования включали количественное определение лимфоцитов с фенотипом CD3, CD4, CD8, CD16, CD20, CD25 и CD95 с помощью моноклональных антител серии LT (ТОО, «Сорбент», РФ). Статистическую обработку полученных данных проводили на персональном компьютере с помощью пакета прикладных программ. Эффективность предложенного лечения оценивали путем сравнительного анализа клинико-инструментально-лабораторных данных.

#### Результаты и обсуждение

Из анамнеза было выяснено, что большинство пациенток ранее не имели беременностей (75,0%) и родов (28,6%). Сопутствующая гинекологическая патология (нарушение менструального цикла, гиперандрогения или хронический сальпингоофорит) выявлены у 37,5% обследованных. Ввиду того, что ИППП и условно-патогенная флора являются одним из кофакторов ВПЧ-ассоциированных заболеваний шейки матки, было проведено исследование вагинального содержимого (метод ПЦР). Изменение биотопа выявлено у 71,9% пациенток, в том числе значительные изменения имели место у 18,8% женщин. Определение ДНК вируса папилломы человека методом ПЦР позволило обнаружить ВПЧ 16-го типа у большинства обследованных – у 81,3%, ВПЧ 18-го типа диагностировался реже – у 37,5%. Инфицирование вирусом простого герпеса наблюдалось у 34,4% женщин. Впервые ВПЧ был диагностирован у 78,6% больных.

У большинства пациенток хронический цервицит сочетался с патологией влагалища: клинически выраженные проявления вульвовагинита диагностированы у 71,9% из них.

Определение уровня иммунокомпетентных клеток показало, что количественное содержание общего пула Т-лимфоцитов у пациенток с CIN было достоверно сниженным ( $p < 0,01$ ) (рисунок). При анализе субпопуляционного состава было выявлено, что уровень CD4+ лимфоцитов был в 1,17 раза ниже контроля, а количество CD8+ клеток было в 1,3 раза выше, чем у женщин контрольной группы ( $p < 0,01$ ). Уровень лимфоцитов с маркером CD20 достоверно превышал контрольные значения ( $p < 0,05$ ).

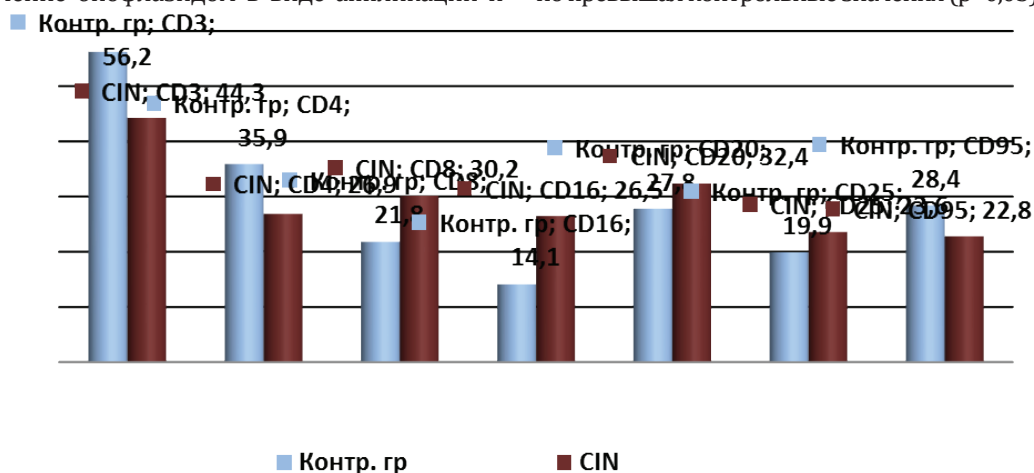


Рисунок. Параметры клеточного иммунитета у обследованных женщин, %.

У женщин с CIN наблюдалась активация CD25+ клеток ( $p < 0,01$ ). Увеличение количества лимфоцитов, несущих рецептор для ИЛ-2 (CD25+), и уровня секреции ИЛ-2 у больных с CIN следует рассматривать как адаптационную реакцию со стороны организма на течение заболевания.

Значительную роль в регуляции иммунного ответа играют процессы апоптоза [7,8]. Подавление апоптотической смерти клеток может быть возможным фактором, повышающим пролиферацию лимфоцитов [2,9].

В наших исследованиях выявлено достоверное снижение содержания CD95+ лимфоцитов у женщин с CIN по сравнению с контролем ( $p < 0,01$ ). Известно, что при контакте из NK-клетки в клетку-мишень поступают сигнальные молекулы, включающие процесс её апоптоза (Ярилин, 1999), т. е. выявленный в данном исследовании сниженный уровень CD95+ может быть обусловлен, помимо прочих факторов, повышенным содержанием естественных киллеров.

Проведенные нами исследования выявили изменения в состоянии иммунитета у женщин с цервикальной интраэпителиальной неоплазией шейки матки. Таким образом, выраженность иммунологических нарушений соотносима с характером патологических изменений в цервикальной интраэпителиальной ткани. Поскольку важную роль в формировании противоопухолевого иммунитета играют лимфоциты субпопуляционного состава, то изменение их уровня по мере усугубления клинических проявлений свидетельствует о вовлеченности в патогенез CIN иммунной системы. В этой связи можно полагать, что особенности функционирования иммунной системы могут играть существенную роль в обеспечении предрасположенности, либо устойчивости к злокачественным новообразованиям.

В динамике базисного лечения с использованием гормоно- и противовирусной терапии в течение 4-х недель наблюдалась положительная динамика клинико-иммунологических параметров. Однако эти изменения не достигли уровня диконтроля (табл.).

Таблица

**Показатели клеточного иммунитета у обследованных женщин,  $M \pm m, \%$**

Показатель	Контр. гр., n=18	Исходные данные	Базисная терапия	Базисная терапия+ биофлазид
CD3+	56,2±1,2	44,3±0,7 <sup>a</sup>	51,6±1,0 <sup>ab</sup>	55,8±1,2 <sup>a</sup>
CD4+	35,9±0,7	26,9±0,8 <sup>a</sup>	31,9±0,9 <sup>ab</sup>	34,5±0,7 <sup>a</sup>
CD8+	21,8±1,1	30,2±0,7 <sup>a</sup>	26,8±1,1 <sup>ab</sup>	24,9±1,1 <sup>a</sup>
CD16+	14,1±1,6	26,5±1,2 <sup>a</sup>	20,3±1,2 <sup>ab</sup>	16,1±1,6 <sup>a</sup>
CD20+	27,8±1,0	32,4±0,9 <sup>a</sup>	32,4±0,9 <sup>ab</sup>	27,6±1,0 <sup>a</sup>
CD25+	16,9±0,8	23,6±0,5 <sup>a</sup>	29,8±1,0 <sup>ab</sup>	20,9±0,8 <sup>a</sup>
CD95+	28,4±1,1	22,8±1,2 <sup>a</sup>	25,3±0,9 <sup>ab</sup>	27,4±1,1 <sup>a</sup>

Примечание. а –  $p < 0,05-0,001$  по сравнению с контролем; б – по сравнению с исходными данными.

В группе женщин, которые получали биофлазид, достоверно увеличилось количество CD3+ клеток ( $p < 0,05$ ), Т-хелперов/индукторов ( $p < 0,01$ ) и Т-супрессоров/цитотоксических лимфоцитов ( $p < 0,01$ ), а уровень киллерной активности достоверно снизился ( $p < 0,01$ ). Нормализовалось содержание лимфоцитов с активационными маркерами ( $p < 0,01$ ).

Таким образом, основными профилактическими мероприятиями, направленными на раннее выявление и преодоление прогрессирования ВПЧ-ассоциированной патологии шейки матки, могут быть:

- регулярный цитологический скрининг;
- кольпоскопическое исследование;
- определение ВПЧ и вирусной нагрузки;
- противовирусная терапия биофлазидом при начальных изменениях эпителия шейки матки, направленная на нормализацию цитологической картины и подавление вирусной активности.

Для достижения хороших результатов важно соблюдение дозировок и продолжительности лечения. Как было отмечено выше, наиболее опасной с точки зрения прогрессирования дисплазии является персистенция ВПЧ, при которой вирус встраивается в геном эпителиальной клетки. Противовирусное действие при этом должно продолжаться несколько месяцев, чтобы захватить несколько циклов полного обновления эпителия.

Известно, что 57% CIN I спонтанно регрессируют («проходят сами»), 32% сохраняются в виде CIN I в течение длительного времени, 11% прогрессируют в CIN II, CIN III и только 0,5% – в инвазивную карциному. В отличие от слабой дисплазии, CIN III превращается в инвазивный рак в 12% случаев в течение 2-х лет, а регрессирует довольно редко [1,3].

Эффективность лечения оценивалась в три этапа. Сразу после завершения терапии анализировали клиническую эффективность лечения, определяли уровень рН влажной слизистой оболочки. Спустя 5-7 дней после окончания лечения проводились ПЦР-исследование и кольпоскопия, через 3 месяца выполняли расширенную кольпоскопию, забор мазков на ВПЧ, ИППП, цитологическое исследование мазков с шейки матки.

Сразу после завершения терапии отмечалось купирование клинических проявлений вульвовагинита и цервицита, прекращение патологических выделений из влагалища, отсутствие дискомфорта при половом акте и мочеиспускании у 90,6% пациенток 1-й и у 96,4% – 2-й группы, что было статистически значимо по сравнению с исходными показателями ( $p < 0,05$ ). Нормальные значения рН влагалища после завершения терапии зарегистрированы у 26 (81,3%) пациенток, получавших сочетанное лечение биофлазидом per os и локально.

Отсутствие инфекционных агентов в биопте влагалища через 3 месяца констатировано у 78,1% пациенток 1-й группы и у 82,1% – 2-й группы. Неблагоприятных и побочных эффектов во время лечения не зафиксировано, все пациентки в полном объеме завершили исследование.

Таким образом, поиск новых подходов к лечению больных с патологией шейки матки, ассоциированной с различной инфекцией, остается актуальной проблемой. Полученные данные подтверждают эффективность применения биофлазида в комплексном лечении, при котором наблюдается положительная динамика не только клинических показателей, но и параметров иммунной системы.

## Литература

1. Ашрафян Л.А., Харченко Н.В., Огрызкова В.Л. и др. Принципы лечения пре- и микроинвазивного рака шейки матки // Практическая онкогинекология: Избранные лекции; Под ред. А.Ф. Урманчеевой. – СПб, 2008. – С. 136-141.
2. Бережной А.Е., Гнучев Н.В., Георгиев Г.П. и др. Молекулярные механизмы взаимодействия опухоли и иммунной системы // Опросби онкологии. – 2008. – Т. 54, №6. – С. 669-683.
3. Веснина Е.Л. Современные диагностические возможности в определении неоплазий шейки матки: Обзор // Журн. акуш., жен. бол. – 2007. – №2. – С. 91-97.
4. Манухин И.Б., Минкина Г.Н. Проблемы и перспективы цервикального скрининга // Акуш. и гин. – 2006. – Прил. – С. 51-56.
5. Мусеридзе Н.Г., Джугели М.К., Бурхадзе Г.М. Иммуногистохимические особенности при различной степени железистой интраэпителиальной неоплазии шейки матки // 5-й съезд онкологов и радиологов СНГ: Материалы съезда. – Ташкент, 2008. – С. 81.
6. Прилепская В.Н. Профилактика рака шейки матки. Методы ранней диагностики и новые скрининговые технологии: клиническая лекция // Акуш. и гин. – 2007. – №5. – С. 73-76.
7. Роговская С.И. Апоптоз при патологии шейки матки, ассоциированной с вирусом папилломы человека // Гинеколог. – 2005. – №4. – С. 48-51.
8. Сухих Г.Т., Ванько Л.В. Механизмы иммунной защиты при острых и хронических инфекциях органов репродуктивной системы // Акуш. и гин. – 2006. – Прил. – С. 17-23.
9. Сычугов Г.В. Структурно-функциональная характеристика иммуноэндокринных взаимодействий и процессов клеточного обновления при плоскоклеточных интраэпителиальных поражениях шейки матки: Дис. ... канд. мед. наук. – Челябинск, 2006. – 217 с.
10. Amant F, Van Calsteren K, Halaska M.J. et al. Gynecologic cancers in pregnancy: Duidelines of an international consensus meeting // J. Gynecol. Cancer. – 2009. – Vol. 19. – P. 1-12.
11. Castellsague X. Natural history and epidemiology of HPV infections and cervical cancer // Ginecol. Oncol. – 2008. – Vol. 11093, Supl. 2. – P. 4-7.

## ИЗМЕНЕНИЕ ПАРАМЕТРОВ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ ПОД ВЛИЯНИЕМ ИММУНОКОРРИГИРУЮЩЕЙ ТЕРАПИИ У ЖЕНЩИН С ЦЕРВИКАЛЬНОЙ ИНТРАЭПИТЕЛИАЛЬНОЙ НЕОПЛАЗИЕЙ

Каландарова А.Н., Арипова Т.У.

**Цель:** сравнительный анализ параметров клеточного иммунитета у женщин с инфекционно-воспалительными заболеваниями шейки матки, ассоциированными с цервикальной интраэпителиальной неоплазией. **Материал и методы:** под наблюдением были 64 женщины с CIN I и II степени в возрасте от 25 до 49 лет (средний возраст  $36,8 \pm 6,7$  года). Диагноз ставился на основании клинической картины и результатов лабораторно-инструментальных исследований. 31 женщина 1-й группы получала базисное лечение, 33 пациентки 2-й группы на фоне базисной терапии принимали препарат биофлазид per os, начиная с 15-20 капель до 30 капель в сутки в три приема. **Результаты:** сразу после завершения терапии отмечалось купирование клинических проявлений вульвовагинита и цервицита, прекращение патологических выделений из влагалища, отсутствие дискомфорта при половом акте и мочеиспускании у 90,6% пациенток 1-й и у 96,4% – 2-й группы, что было статистически значимо по сравнению с исходными показателями ( $p < 0,05$ ). Нормальные значения pH влагалища после завершения терапии зарегистрированы у 26 (81,3%) пациенток, получавших сочетанное лечение биофлазидом per os и локально. **Выводы:** полученные данные подтверждают эффективность применения биофлазида в комплексном лечении, при котором наблюдается положительная динамика не только клинических показателей, но и параметров иммунной системы.

**Ключевые слова:** цервикальная интраэпителиальная неоплазия, иммунная система, иммунокоррекция.

