

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

Арипова Т.У., Каландарова А.Н.

Институт иммунологии и геномики человека АН РУз.

## ✓ Резюме,

Изучены результаты комплексного обследования и лечения цервикальной интраэпителиальной неоплазии (CIN) у 64 женщин. Проведено исследование по изучению уровня параметров клеточного иммунитета (CD3+, CD4+, CD8+, CD16+, CD25+ и CD95+) в динамике лечения. Выявлено, что выраженность иммунологических нарушений соотносима с характером патологических изменений в цервикальной интраэпителиальной ткани, что свидетельствует о вовлеченности иммунной системы в патогенез CIN. Иммунокоррекцию проводили с использованием препаратов интерферонов ряда, из группы индукторов интерферонов цитокинов в комплексной терапии. Полученные данные подтверждают только комплексном лечении, при котором наблюдается положительная динамика не только клинических показателей, но и параметров иммунной системы

**Ключевые слова:** цервикальная интраэпителиальная неоплазия, иммунитет, иммунокоррекция.

## ЦЕРВИКАЛ ИНТРАЭПИТЕЛИАЛ НЕОПЛАЗИЯСИ БЎЛГАН АЁЛЛАРДА ИММУНОКОРРЕКЦИЯ ДАВОЛАШ ТАЪСИРИ ОСТИДА ИММУН ТИЗИМИНИНГ ПАРАМЕТРЛАРИ ЎЗГАРИШИ

Арипова Т.У., Каландарова А.Н.

ЎЗР ФА иммунология ва инсон геномикаси институти.

## ✓ Резюме,

64 нафар аёлда цервикал интраэпителиал неоплазиялар (CIN) ни комплекс текшириш ва даволаш натижалари ўрганилди. Даволаш давомида хужайра иммунитет (CD3+, CD4+, CD8+, CD16+, CD25+ ва CD95+) параметрларини ўрганиш бўйича тадқиқотлар ўтказилди. Иммунологик ўзгаришларнинг қатъийлиги цервикал интраэпителиал тўқималарда патологик ўзгаришларнинг табиати билан боғлиқлиги аниқланди, бу эса иммун тизимининг CIN патогенезига алоқадорлигини кўрсатади. Иммунокоррекция комплекс даволашда интерферон гуруҳидаги интерферон индукторлари яъни цитокинларни қўлаш орқали амалга оширилди. Олинган натижаларкомплекс даво нафақат клиник кўрсаткичлар, балки иммун тизимининг параметрларининг ижобий динамикаси мавжудлиги комплекс даволаш самарадорлигини тасдиқлади.

**Калит сўзлар:** цервикал интраэпителиал неоплазиялари, иммунитет, иммунокоррекция.

## CHANGING PARAMETERS OF THE IMMUNE SYSTEM UNDER THE INFLUENCE OF IMMUNOCORRECTION THERAPY IN WOMEN WITH CERVICAL INTRAEPITHELIAL THE NEOPLASIA

Aripova T.U., Kalandarova A. N.

Institute of immunology and human genomics of Academy of Sciences of Uzbekistan.

## ✓ Resume,

The results of complex examination and treatment of cervical intraepithelial neoplasia (CIN) in 64 women were studied. The level of cellular immunity parameters (CD3+, CD4+, CD8+, CD16+, CD25+ and CD95+) in the dynamics of treatment was studied. It was found that the severity of immunological disorders is correlated with the nature of pathological changes in the cervical intraepithelial tissue, which is considered to be the involvement of the immune system in the pathogenesis of CIN. Immunocorrection carried out with the use of the drug "Bioflazid" in combination therapy. The obtained data confirm the effectiveness of "Bioflazid" in complex treatment, in which there is a positive dynamics of not only clinical indicators, but also the parameters of the immune system.

**Keywords:** cervical intraepithelial neoplasia, immunity, immunocorrection.

## Актуальность

**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 инфекци-

онных процессов, обусловленных ассоциативным характером микрофлоры, в частности, развитием бактериальной, вирусно-бактериальной, вирусно-грибково-бактериальной и другими разновидностями микстозных форм инфекции [5,6]. Нередко микстозные формы инфекционной патологии оказывают потенцирующее воздействие [10,11] и способствуют формированию хронических, торпидных к лечению, часто рецидивирующих заболеваний [3,14].

Клинически это сопровождается не только развитием локальных очагов инфекции с признаками хронического воспаления, но также развитием дегене-

ративных, 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 интаппарантной форме [5,6,12]. Среди гинекологических больных с воспалительными заболеваниями гениталий их вирусная природа установлена в 25,4% случаев. Генитальная герпетическая инфекция выявлена в 16,8%, хламидийная урогенитальная - в 21,8% и цитомегаловирусная в 8,6% случаев.

Практически все эти инфекции возникают на фоне вторичного иммунодефицитного состояния и провоцируют его дальнейшее развитие, усугубляя течение заболевания [2,7,13]. 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 в виде явлений дисбактериоза 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 применяются 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 интерферонов, индукторы интерферонов, препараты цитокинового ряда [2].

Цель: Провести 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 женщин с CIN I и II степени в возрасте от 25 до 49 лет, что в среднем составило  $36,8 \pm 6,7$  года. Диагноз ставился на основании клинической картины и лабораторно-инструментальных обследований. Обследованные женщины были разделены на 2 группы: 1-ю группу составили 31 женщина, получавшие только базисное лечение, 2-ю группу составили 33 женщины, к базисной терапии которых были препараты интерферонов, цитокинов. Препараты были назначены по схеме 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 с препаратами интерферонов, цитокинов, 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 их обсуждение

Из анамнеза было выяснено, что у большинства пациенток ранее не было беременностей (75,0%), не было родов (28,6%). Сопутствующая гинекологическая патология (нарушение менструального цикла, гиперандрогения или хронический сальпингоофорит) выявлены у 37,5% обследованных женщин. Ввиду того,

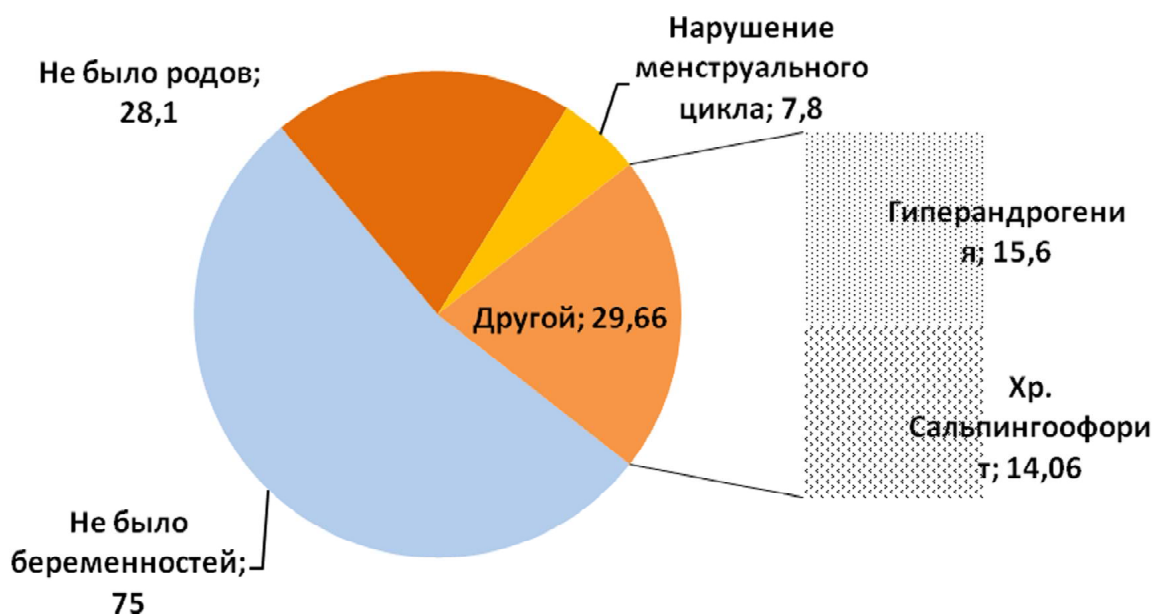


Рис. 1. Анамнестические данные обследованных женщин с CIN, (%).

что наличие ИППП и условно-патогенной флоры является одним из кофакторов ВПЧ-ассоциированных заболеваний шейки матки, было проведено обследование вагинального содержимого (метод ПЦР). Изменение биотопа отмечено у 71,9% пациенток, в том числе значительные изменения соответственно выявлены у 18,8% женщин.

Определение ДНК вируса папилломы человека методом ПЦР позволило обнаружить ВПЧ 16-го типа у большинства обследованных (81,3%), ВПЧ 18-го типа диагностировался реже (37,5%) пациенток. Инфицирование вирусом простого герпеса наблюдалось у 34,4% обследованных женщин. Впервые наличие ВПЧ было диагностировано у 78,6% женщин.

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

Проведенные исследования по изучению уровня иммунокомпетентных клеток показали, что количественное содержание общего пула Т- лимфоцитов у пациенток с CIN было достоверно сниженным ( $P<0,01$ ) (Табл.1). Анализ субпопуляционного состава у этих пациенток выявил, что уровень CD4+- лимфоцитов был в 1,17 ниже контрольных значений, а число CD8+-клеток было в 1,3 раза выше, чем у женщин контрольной группы ( $P<0,01$ ). Уровень лимфоцитов с маркером CD20 был достоверно повышен по сравнению с данными контрольной группы ( $P<0,05$ ).

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

Таблица 1.

Параметры клеточного иммунитета у обследованных женщин, (M±m)

| Показатели | Контр. гр., n=18 | Исходные данные |
|------------|------------------|-----------------|
| CD3+,%     | 56,2 ± 1,2       | 44,3 ± 0,7*     |
| CD4+,%     | 35,9 ± 0,7       | 26,9 ± 0,8*     |
| CD8+,%     | 21,8 ± 1,1       | 30,2 ± 0,7*     |
| CD16+,%    | 14,1 ± 1,6       | 26,5 ± 1,2*     |
| CD20+,%    | 27,8 ± 1,0       | 32,4 ± 0,9*     |
| CD25+,%    | 16,9 ± 0,8       | 23,6 ± 0,5*     |
| CD95+,%    | 28,4 ± 1,1       | 22,8 ± 1,2*     |

Примечание: \* достоверно по отношению к контрольной группе ( $P<0,05-0,001$ )

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

В наших исследованиях выявлено достоверное снижение содержание CD95+- лимфоцитов у женщин с CIN в отличие от показателей женщин контрольной группы ( $P<0,01$ ). Известно, что при контакте из НК-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, и повышенным содержанием естественных киллеров.

Проведенные нами исследования показали наличие изменений 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 иммунной системы в патогенез CIN.

В этой связи можно полагать, что особенности функционирования иммунной системы могут играть существенную роль в обеспечении предрасположен-

ности, либо устойчивости к злокачественным новообразованиям.

В динамике базисного лечения с использованием гормона - и противовирусной терапии в течение 4-х недель наблюдалась положительная динамика клинико-иммунологических параметров. Однако эти изменения не достигли уровня данных контрольной группы (рис.2).

В группе женщин, которые получали Биофлазид, достоверно повысилось число 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 ( $P<0,01$ ) (рис.3). Нормализовалось содержание лимфоцитов с активационными маркерами ( $P<0,01$ ).

Таким образом, проведенные исследования показали, что применение препаратов интерферонового ряда, из группы индукторов интерферонов, обладающего антивирусной активностью, способствовало восстановлению нарушенных звеньев клеточного звена иммунитета, что привело к элиминации вирусной инфекции в 78,5% случаях и позволило повысить эффективность терапии нераспространенных процессов (нормализация кольпоскопической картины) и улучшить результаты лечения распространенных процессов ВПЧ-поражений шейки матки. Наблюдалось восстановление нарушенных звеньев клеточного звена иммунитета, эффекторных функций, а также фагоцитарной активности нейтрофилов.

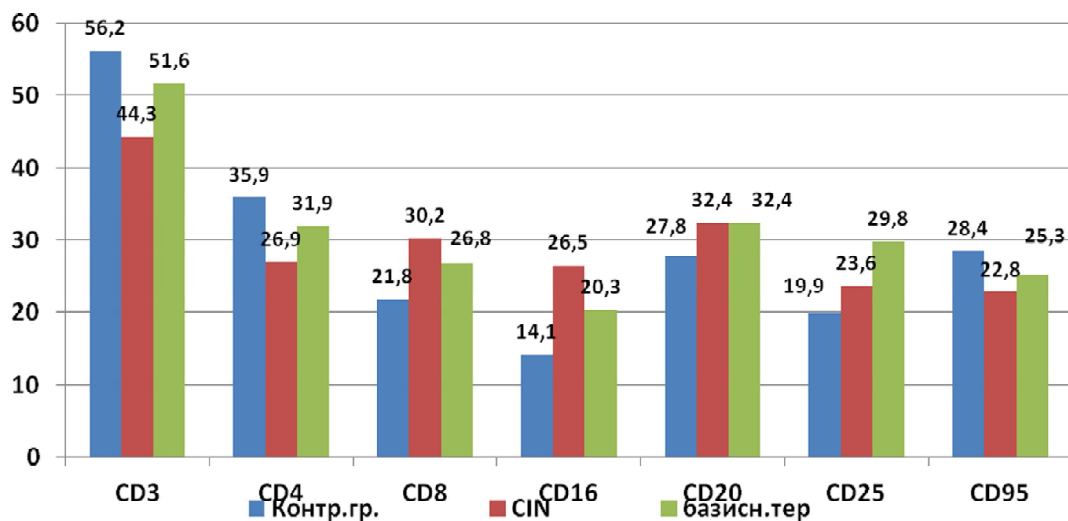


Рис.2. Динамика изученных параметров в результате базисной терапии, (%)

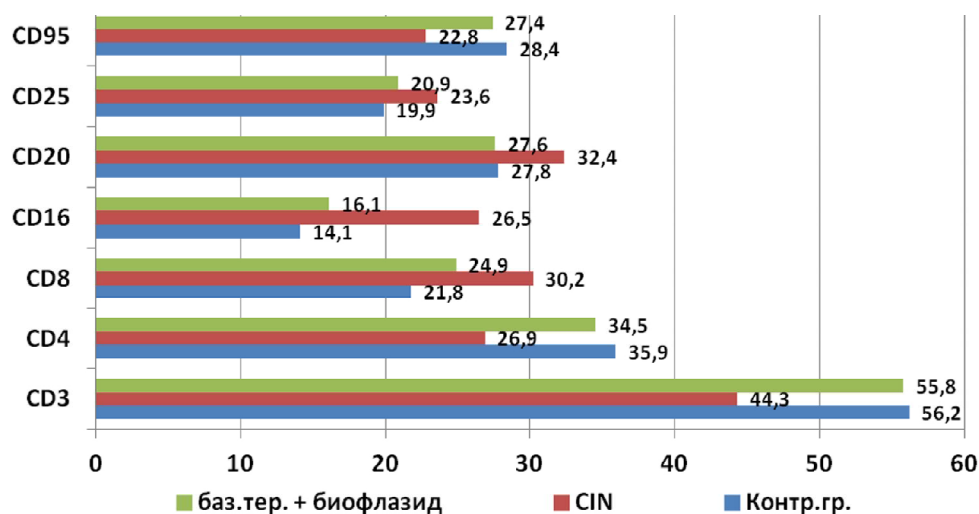


Рис.3. Динамика изученных параметров в результате комплексной терапии, (%)

Следовательно, 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 pH влагалищного содержимого. Спустя 5-7 дней после окончания лечения проводились ПЦР-обследование и кольпоскопия, через 3 мес 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 исходной картиной в начале исследования ( $p < 0,05$ ). Нормальные показатели pH влагалища после завершения терапии зарегистрированы у 26 (81,3%) пациенток, получавших комбинированное лечение Протекфлазидом пер os и локально.

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

Таким образом, поиск новых подходов к лечению больных с патологией шейки матки, ассоциированной с различной инфекцией, в последние годы продолжает оставаться актуальным. Полученные данные подтверждают эффективность применения препаратов интерферонов ряда, из группы индукторов интерферонов цитокинов в комплексном лечении, при котором наблюдается положительная динамика не только клинических показателей, но и параметров иммунной системы.

### Выводы

1. Проведенные исследования показали, что при цервикальной интраэпителиальной неоплазии наблюдаются отклонения в параметрах иммунной системы, в частности, клеточного иммунитета.

2. Применение в комплексной терапии иммунокорректирующего препаратов интерферонов ряда, из группы индукторов интерферонов цитокинов способствует восстановлению параметров иммунной системы, положительной клинической динамике.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Ашрафян, Л.А. Принципы лечения пре- и микроинвазивного рака шейки матки / Л.А. Ашрафян, Н.В. Харченко, В.Л. Огрызкова и др. // *Практ. онкогинекология: избранные лекции* / под ред. А.Ф. Урманчеевой СПб., 2008. - С. 136-141.
2. Бережной А.Е. Молекулярные механизмы взаимодействия опухоли и иммунной системы / А.Е. Бережной, Н.В. Гнучев, Г.П. Георгиев и др. // *опросы онкологии*. 2008. - Т. 54, №6. - С. 669-683.
3. Веснина Е.Л. Современные диагностические возможности в определении неоплазий шейки матки: Обзор // *Журнал акушерства, женских болезней*. - СПб, 2007. - № 2. - С.91-97.
4. Манухин И. Б., Минкина Г.Н. Проблемы и перспективы цервикального скрининга // *Акушерство и Гинекология*, 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 // *V 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 // *Акушерство и гинекология*. 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 // *Акушерство и гинекология*, прил. - 2006. - С. 17-23.
9. Сычугов, Г.В. Структурно-функциональная характеристика иммунно-эндокринных взаимодействий и процессов клеточного обновления при плоскоклеточных интраэпителиальных поражениях шейки матки / автореферат дис. . канд. мед. наук / Г.В. Сычугов. 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 / X. Castellsague // *Ginecol. Oncol*. - 2008. - 11093-P.4-7. Supl.2.
12. Kapp K., Stuecklschweiger G., Kapp D. (1997) Carcinoma of the cervix: analysis of complications after primary external beam radiation and Ir\_192 HDR brachytherapy. // *Radiother.Oncol*. - Vol. 42. - P.143-153.
13. Richart R.M., Barron B.A. A follow\_up study of patients with cervical dysplasia // *Amer. J. Obstet.Gynecol*. 1969. - Vol. 105. -P. 386-393.
14. Koutsky L.A., Kiviar N.B. Genital human papillomavirus. In: *Sexual Transmitted Diseases* / Ed. K.K. Holmes et al. // 3rd ed. \_Mc.Grow\_Hill, 1999. - New York. - P. 347-160.

Поступила 03.03. 2019