

РОССИЙСКИЙ ВЕСТНИК АКУШЕРА – ГИНЕКОЛОГА

№2 • 2018 • том 18

научно-практический журнал

Основан в 2001 г.



Н.Н. СЕЛИНА, С.И. РОГОВСКАЯ, Л.Г. СОЗАЕВА,
Л.Б. ТУМГОЕВА, И.Е. ФАДЕЕВ

Индукторы мукозального иммунитета в комбинации
с радиоволновой эксцизией шейки матки при лечении
пациенток с тяжелыми интраэпителиальными
поражениями шейки матки.

Клинические и иммунологические аспекты

Индукторы мукозального иммунитета в комбинации с радиоволновой эксцизией шейки матки при лечении пациенток с тяжелыми интраэпителиальными поражениями шейки матки. Клинические и иммунологические аспекты

Н.Н. СЕЛИНА^{1*}, д.м.н., проф. С.И. РОГОВСКАЯ², к.м.н. Л.Г. СОЗАЕВА², асп. Л.Б. ТУМГОЕВА², к.м.н. И.Е. ФАДЕЕВ²

¹МЦ «SelinaClinic», Пятигорск, Россия; ²Кафедра акушерства и гинекологии (зав. — д.м.н., проф. Н.М. Подзолкова) Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования, Москва, Россия

Цель исследования — оценить результаты комбинированного лечения пациенток с тяжелыми интраэпителиальными поражениями шейки матки, ассоциированными с вирусом папилломы человека, и применения индуктора мукозального иммунитета суперлимфа в до- и постэксцизионном периодах на основании клинико-цитологического и кольпоскопического мониторинга. **Материал и методы.** Обследованы 60 женщин в возрасте от 20 до 50 лет с тяжелыми интраэпителиальными поражениями шейки матки (HSIL). В основной группе (30 пациенток) применялось комбинированное лечение с использованием индуктора местного иммунитета суперлимфа и радиоволновой эксцизии; в контрольной группе ($n=30$) проводилась только локальная радиоволновая эксцизия зоны поражения после санационной предоперационной подготовки. Всем пациенткам проведено комплексное обследование, включающее общий и гинекологический осмотр, расширенную кольпоскопию, оценку локального и системного иммунитета методом иммуноферментного анализа, бактериоскопию вагинальных мазков, количественное определение состава микрофлоры влагалища методом полимеразной цепной реакции. **Результаты.** В результате через 6 мес после проведенного лечения установлены полная элиминация вируса папилломы человека высокоонкогенного типа в основной группе против 63% элиминации вируса в контрольной, отсутствие клеточной атипии в цитологических мазках в основной группе против 17% в контрольной, положительная динамика кольпоскопической картины у 83% пациенток в основной группе по сравнению с 60% в контрольной. После применения суперлимфа произошло сокращение площадей йоднегативных зон в среднем в 3,5—4 раза. Полная эпителизация в основной группе на 30-й день лечения составила 100% против 80% в контрольной группе. **Заключение.** Применение препарата суперлимф положительно влияет на качество жизни пациенток после деструктивного лечения HSIL, что позволяет рекомендовать его для применения в комплексной терапии при диспластических поражениях шейки матки.

Ключевые слова: интраэпителиальные неоплазии, плоскоклеточные интраэпителиальные поражения тяжелой степени (HSIL), мукозальный иммунитет, вирус папилломы человека, папилломавирусная инфекция высокого онкогенного риска, деструктивное лечение, суперлимф.

Inductors of mucosal immunity in combination with radiowave cervical excision in the treatment of patients with high-grade cervical intraepithelial lesions. Clinical and immunological aspects

N.N. SELINA^{1*}; Prof. S.I. ROGOVSKAYA, MD²; L.G. SOZAEVA, Cand. Med. Sci²; L.B. TUMGOEVA, Postgraduate Student²; I.E. FADEEV, Cand. Med. Sci²

¹SelinaClinic Medical Center, Pyatigorsk, Russia; ²Department of Obstetrics and Gynecology, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow, Russia

Objective — to assess the results of combined treatment in patients with high-grade cervical intraepithelial lesions (HSIL) associated with human papillomavirus and use of the mucosal immunity inducer superlymph in the pre- and postexcision periods via clinical, cytological and colposcopic monitoring. **Subject and methods.** Sixty women aged 20 to 50 years with HSIL were examined. A study group ($n=30$) received combined treatment using the local immunity inducer superlymph and radiowave excision; a control group ($n=30$) had only local radiowave excision of the lesion zone after sanitation preoperative preparation. All the patients underwent comprehensive examination, including general and gynecological examination, extended colposcopy, evaluation of local and systemic immunity by enzyme immunoassay, vaginal smear bacterioscopy, and quantitative determination of the composition of the vaginal microflora by polymerase chain reaction. **Results.** As a result, at 6 months after the treatment, there was complete (100%) elimination of high-risk human papillomavirus in the study group versus 63% virus elimination in the control group, the absence of cellular atypia in the cytological smears in the study group versus 17% in the control group, as well as positive changes in the colposcopic pattern in 83% of the patients in the study group versus 60% in the control group. The use of superlymph led to a reduction in the iodine-negative areas by an average of 3.5—4 times. At 30 days of treatment, the study group showed complete (100%) epithelialization versus 80% in the control group. **Conclusion.** The use of superlymph positively affects quality of life in patients after destructive treatment for HSIL, which allows one to recommend the drug for use in the combination therapy for cervical dysplastic lesions.

Keywords: intraepithelial neoplasias, high-grade squamous intraepithelial lesions (HSIL), mucosal immunity, human papillomavirus, high-risk human papillomavirus infection, destructive treatment, superlymph.

Состояние мукозального иммунитета [1] во многом определяет тяжесть заболевания, эффективность лечения, риск осложнений и прогноз при дисплазии шейки матки тяжелой степени. Входящие в состав иммуномодулятора местного применения суперлимфа иммунные белки естественного происхождения (цитокины и антимикробные пептиды) являются основными звеньями врожденного мукозального иммунитета. Сравнительный анализ результатов деструктивной терапии и дополнительно применения суперлимфа по сравнению с использованием только деструктивного лечения показал противоречивую активность препарата в отношении вируса папилломы человека (ВПЧ) и способность к элиминации адгезированной условно-патогенной микрофлоры влагалища и цервикального канала. На фоне применения препарата существенно возрастает эффективность деструкции, снижается риск рецидива дисплазии, сокращаются сроки репарации в послеоперационном периоде.

Согласно данным Всемирной организации здравоохранения, ежегодно в мире регистрируют 370 000 новых случаев рака шейки матки (РШМ), который уносит жизни 190 000 женщин.

Инвазивные поражения шейки матки этиологически напрямую связаны с ВПЧ онкогенных типов. Роль других микроорганизмов в этиологии преинвазивных поражений эпителия и цервикального рака не столь очевидна, но вполне возможна. Папилломавирусная инфекция в виде микст-инфекций встречается в 71% наблюдений [2], часто сочетается с избыточным ростом условно-патогенных микроорганизмов (26,6%), кандидозной (32%), герпесвирусной (18,4%), микоплазменной (18,1%) и хламидийной (18%) инфекциями [3, 4].

Известно, что высокая частота дисплазий у молодых женщин связана с биологической незрелостью эпителия шейки матки, небольшим промежутком времени между менархе и началом половой жизни, гормональными нарушениями, хроническим воспалением, нарушением местного иммунитета. Тесная взаимосвязь между способностью быстрой активации врожденного иммунного ответа биотопа на вирусную или бактериальную инвазию, выраженностью степени патоморфологической трансформации эпителия шейки матки и возможностью прогнозировать исходы заболевания при многофакторном мониторинге была показана в работах российских и зарубежных исследователей [5–8].

Эпителий вульвовагинального тракта является естественным физиологическим барьером, который участвует в развитии защитных реакций врожденного иммунитета в ответ на воздействие патогенных агентов, а также в инициации реакций аутоиммунного ответа. Ключевую роль в реализации врожденного иммунитета играют толл-подобные рецепторы (англ. toll-like receptor, TLR), которые распознают консервативные структуры (лиганды) микроорганизмов и активируют иммунный ответ [9–13]. Активация сигнальных путей TLR-рецепторами приводит к экспрессии гуморальных звеньев: цитокинов, противомикробных пептидов и других молекул системы врожденного иммунитета, что в дальнейшем направляет развитие адаптивного иммунного ответа [14–18]. Экспрессия противомикробных пептидов (дефенсинов*) слизистой оболочкой генитального тракта крайне важна в защите организма от постоянно присутствующих патогенных агентов [1].

* — от англ. defens — защита, оборона.

Цитокины также координируют все этапы развития воспаления и адекватность ответа на внедрение инфекции, обеспечивая его удаление, а затем и полноценную регенерацию поврежденных структур тканей. Экспрессия дефенсинов в эпителиоцитах и нейтрофилах выполняет не только защитные, но и репаративные функции. Так, при ожогах дефенсины продуцируются клетками базальной мембраны, обеспечивая противомикробный барьер [19]. Известно, что нейтрофильный пептид-1 человека способствует заживлению ран, повышает выработку проколлагена и протеинов фибробластами [20].

Основным методом лечения с одновременной верификацией диагноза при подозрении на дисплазию шейки матки являются эксцизионные методики. В некоторых случаях процедуре предшествует выскабливание слизистой оболочки цервикального канала с последующим гистологическим исследованием полученного материала. Учитывая высокую частоту рецидивов папилломавирусных поражений шейки матки после эксцизии (до 40%), целесообразно комбинировать деструктивное лечение с применением иммуномодуляторов различного механизма действия [21, 22].

В этой связи интерес представляет отечественный препарат Суперлимф 25 ЕД, суппозитории ректальные и вагинальные, №ЛС — 000148, «ЦИ «Иммунохелп» (Россия), разработанный на кафедре иммунологии РНИМУ им. Н.И. Пирогова. Суперлимф представляет собой естественный комплекс природных противомикробных пептидов и цитокинов, оказывает иммуномодулирующее, противомикробное и противомикробное действие. Препарат стимулирует функциональную активность клеток фагоцитарного ряда (моноцитов и нейтрофилов): активирует фагоцитоз, индуцирует противоопухолевую цитотоксичность макрофагов, регулирует миграцию клеток в очаг воспаления, увеличивает активность естественных киллеров, обладает антиоксидантной активностью, снижает выраженность воспалительных реакций, стимулирует регенерацию и эпителизацию раневых дефектов.

Цель исследования — оценка результатов комбинированного лечения пациенток с ВПЧ-ассоциированными поражениями шейки матки с применением индуктора местного иммунитета суперлимфа в до- и постэксцизионном периоде на основании клинико-цитологического и кольпоскопического мониторинга.

Материал и методы

В исследование были включены 60 женщин в возрасте от 20 до 50 лет, обратившихся в МЦ «SelinaClinic» и клинику Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования в связи с плоскоклеточным интраэпителиальным поражением высокой степени выраженности (high-grade squamous intraepithelial lesion — HSIL), выявленным при цитологическом исследовании мазков с шейки матки и установлении ВПЧ-онкогенных типов по результатам полимеразной цепной реакции (ПЦР) в реальном времени с числом ДНК-копий, определяемых методом ПЦР от 3,0 Ig и выше в 1 мл, и атипической кольпоскопической картиной при динамическом наблюдении.

Всем женщинам проведено комплексное обследование, включающее общий и гинекологический осмотр, расширенную кольпоскопию, оценку локального иммунитета методом иммуноферментного анализа (ИФА),

бактериоскопию вагинальных мазков, окрашенных по Граму. Проводилось количественное определение состава микрофлоры влагалища методом ПЦР (фемофлор 16), который также применялся для исключения инфекций *Chlamydia trachomatis*, *Trichomonas vaginalis*, *Mycoplasma genitalium*, *Neisseria gonorrhoeae*. Для проведения ПЦР-диагностики на наличие ВПЧ использовались сертифицированные тест-системы Abbot Cervi-collect Specimen Collection Kit.

Оценка локального иммунитета проводилась посредством исследования уровня иммуноглобулинов (Ig) классов А, М, G и интерлейкинов ИЛ-6 и ИЛ-8 методом ИФА с помощью коммерческих наборов реагентов производства ЗАО «Вектор Бест» (Новосибирск, Россия) в смывах секрета из цервикального канала шейки матки.

Кольпоскопическое исследование было выполнено при помощи кольпоскопов Leisegang и Scanner МК-200 с адаптированной программой видеозаписи Medvizor. В ходе проведения расширенной кольпоскопии слизистую оболочку шейки матки исследовали как без обработки (простая кольпоскопия), так и с последующим нанесением 3% раствора уксусной кислоты и раствора Люголя (расширенная кольпоскопия). Для предоперационной кольпоскопической оценки были использованы критерии Международной федерации по кольпоскопии и цервикальной патологии (IFCPC) [23]. Для цитологической оценки мазка использована классификация Bethesda system 2001 г. Забор материала для цитологического исследования и молекулярной диагностики ВПЧ производился цитощеткой Cytobrush Plus GT.

Методом случайной выборки пациентки, соответствующие критериям включения, были разделены на две группы по 30 человек.

Все женщины ($n=60$), включенные в исследование, были репродуктивного возраста ($32,1 \pm 7,2$ года). Средний возраст обследуемых был сопоставим в обеих группах и составил $30,1 \pm 6,4$ года.

У 18 (30%) женщин менструальный цикл имел нерегулярный характер. Половой дебют имел место в $16,3 \pm 0,6$ года. У 52 (96,6%) пациенток было 2 половых партнера и более.

При сборе гинекологического анамнеза установлено, что цервициты были выявлены у 38 (63,3%) пациенток, у 10 (16,6%) — острый эндометрит, у 25 (41,6%) — воспалительный процесс придатков матки, вульвовагинит — у 56 (93,3%).

Ведущими жалобами у пациенток, включенных в исследование были следующие: выделения из половых путей — у 35 (58,3%), жжение и зуд в аногенитальной области — у 25 (41,6%) женщин, диспареуния — у 27 (45%) и вульводиния — у 49 (81,6%), контактные кровотечения и выделения — у 18 (30%).

У всех 60 пациенток до лечения методом ПЦР определялась ДНК ВПЧ с числом копий на 1 мл более $3,0 \lg$, у 34 (56,6%) пациенток выявлено число копий на 1 мл более $5,0 \lg$, что указывало на высокий риск развития предраковых процессов.

В основной группе ($n=30$) применялось комбинированное лечение с использованием суперлимфа и радиоволновой эксцизии, **в контрольной ($n=30$)** — только локальная эксцизия патологической зоны трансформации после санационной предоперационной подготовки суппозиториями нео-пенотран форте, содержащими метронидазол и миконазол, Л (ЛП-000486), по 1 суппозиторию

интравагинально до 7 дней. Радиоволновая петлевая эксцизия проводилась аппаратом Сургитрон [24] в высокочастотном диапазоне (3,8 МГц) в режиме «разрез» или «разрез/коагуляция», в I фазу менструального цикла.

В основной группе препарат суперлимф назначали по 1 свече на ночь ректально на протяжении 5 дней до проведения деструкции очагов и в послеоперационном периоде с 5-го дня в течение 5 дней. Далее — по 1 свече на ночь вагинально в течение 10 дней в последующие 2 менструальных цикла в I фазу цикла. Для оценки эффективности лечения через 6 мес после его окончания проводилось контрольное обследование (ВПЧ-тест, жидкостная цитология, оценка состояния локального и системного иммунитета, оценка репаративного процесса в раннем и отдаленном периоде через 1 и 6 мес).

Результаты и обсуждение

Цитологический анализ, проведенный через 6 мес после хирургического лечения в основной группе, не выявил признаков клеточной атипии. В контрольной группе у 5 (17%) пациенток были получены цитологические заключения, соответствующие HSIL, что расценено как рецидив и потребовало повторного хирургического лечения с применением иммуномодулирующей терапии.

Динамическая оценка инфицированности ВПЧ путем ДНК-тестирования в обследуемых группах пациенток проводилась через 3 и 6 мес после деструктивного вмешательства. В основной группе (комплексная терапия с применением суперлимфа) ДНК ВПЧ не обнаружена у 28 (93,3%) пациенток, в контрольной группе — у 23 (76,6%). Через 6 мес ДНК ВПЧ не выявлялась в основной группе (излечение 100%), в контрольной группе число неинфицированных женщин снизилось до 19 (63,3%). Как отмечалось выше, состояние 5 из 11 инфицированных пациенток с атипическими цитологическими изменениями через 6 мес расценено как рецидив дисплазии из-за неадекватного лечения; 6 (20%) других не имели морфологических признаков предраковых поражений, что можно интерпретировать двояко. С одной стороны, результаты деструктивного лечения ВПЧ-инфекции могут не быть абсолютно положительными без адекватной коррекции мукозального иммунитета, с другой — в условиях нелеченного, по-видимому, системного иммунодефицита повторное заражение ВПЧ-онкогенными типами женщин в контрольной группе в течение 6 мес наблюдения также представляется вполне возможным.

Согласно полученным данным, в обеих группах содержание IgG, IgA определялось в пределах нормы, уровень IgM превышал показатель нормы, а уровень sIgA соответствовал нижней границы нормы.

По итогам терапии через 6 мес проводилась повторная оценка уровня иммуноглобулинов, нормализовались данные IgM и секреторный иммуноглобулин А (sIgA) в основной группе, получавшей терапию суперлимфом (табл. 1).

Полученные данные в ходе мониторинга локального иммунитета подтверждают важную роль IgM, которые нейтрализуют активность бактерий и вирусов. В свою очередь sIgA слизистых оболочек превалирует в цервикальном секрете и предупреждает адгезию инфекционных агентов к эпителиальным клеткам слизистой оболочки и активацию фагоцитоза нейтрофилами вагинального секрета.

Таблица 1. Динамика уровней иммуноглобулинов в смывах цервикального канала шейки матки у пациенток с дисплазией тяжелой степени

Показатель	Нормативный показатель	До лечения		p	Через 6 мес		p
		основная группа (n=30)	контрольная группа (n=30)		основная группа (n=30)	контрольная группа (n=30)	
IgG, МЕ/мл	0,69±0,05	0,72±0,05	0,71±0,04	0,88	0,73±0,03	0,74±0,02	0,78
IgM, МЕ/мл	0,07±0,01	0,16±0,02	0,15±0,02	0,72	0,08±0,01	0,14±0,06	0,33
IgA, МЕ/мл	0,75±0,03	0,74±0,04	0,69±0,03	0,32	0,73±0,02	0,68±0,03	0,17
sIgA, мг/мл	0,015±0,02	0,011±0,003	0,012±0,002	0,053	0,015±0,003	0,012±0,005	0,61

Примечание. Все отличия статистически не значимы.

Таблица 2. Динамика уровней цитокинов в цервикальной жидкости при дисплазии тяжелой степени, пкг/мл

Показатель	Нормальные значения	До лечения		p	Через 6 мес		p
		основная группа (n=30)	контрольная группа (n=30)		основная группа (n=30)	контрольная группа (n=30)	
ИЛ-6	203±67,6	2106±170	2334±120	0,28	807±190*	1506±130	0,004
ИЛ-8	512±157	2345±623*	2153±576	0,002	721±125*	1120±340	0,031
TNF-α	120±43,6	1840±370	1620±150	0,58	440±170	930±230	0,09

Примечание. * — различие показателей между группами достоверно, $p < 0,05$.

Таблица 3. Динамика иммунологических показателей крови у пациенток с дисплазией шейки матки HSIL с определяемой папилломавирусной инфекцией до начала лечения

Параметр, клетки/мл	Нормальные значения	До лечения		p	Через 6 мес		p
		основная группа (n=30)	контрольная группа (n=30)		основная группа (n=30)	контрольная группа (n=30)	
CD3+	1550±15,2	951±14,2	962±17,3	0,62	1345±14,2	768±19,3	0,0001*
CD4+	975±8,1	590±8,3	585±9,1	0,69	967±7,3	645±9,4	0,0001*
CD8+	500±6,75	250±5,6	255±6,4	0,56	475±4,6	355±5,2	0,0001*
CD4/CD8	2,45±0,015	2,04±0,02	2,05±0,01	0,66	2,41±0,02	2,15±0,01	0,0001*

Примечание. * — статистически значимые отличия между группами $p < 0,05$.

Определение концентрации цитокинов в цервикальной жидкости и изменение динамических показателей подчеркивают значение мукозального иммунитета при инфекционно-воспалительных заболеваниях и объясняют повышенный уровень провоспалительных цитокинов в вагинальном секрете по сравнению с системным кровотоком. Иные значения концентрации интерлейкинов могут указывать на течение воспалительного процесса или особенность манифестации вирусной или бактериальной инфекции. Оценка показателей ИЛ-6 в нашем исследовании имеет диагностическое значение и основывается на подтверждении взаимосвязи цервикальной интраэпителиальной неоплазии с повышением уровней ИЛ-6 [25]. Повышение содержания ИЛ-6 ассоциировано не только с активацией противомикробного иммунитета вагинального биотопа, но и морфологией воспалительного ответа эпителия вульвовагинального тракта.

Согласно данным некоторых исследователей [26–30], настораживает снижение уровня TNF-α до значений менее физиологических при HSIL, что указывает на выраженный вторичный иммунодефицит и невозможность местного иммунитета противостоять воспалительному процессу и папилломавирусной инфекции.

Выявленные при обследовании результаты количественного определения ИЛ-6, ИЛ-8 и TNF-α в исследуемом секрете цервикального канала указывают на течение

острого воспалительного процесса в условиях нарушения микробиоценоза влагалища (табл. 2).

В ходе комплексной терапии с применением суперлимфа отмечается нормализация уровней клеточного и гуморального иммунитета у больных с папилломавирусными поражениями шейки матки, что проявляется снижением уровней цитокинов.

На основании представленных в табл. 2 данных очевидно, что суперлимф обладает иммуномодулирующим действием. Хотя относительно высокие значения ИЛ-6 через 6 мес в обеих группах указывают на активированное состояние местного иммунитета слизистой оболочки цервикального канала в послеоперационном периоде. Показатели уровня TNF-α, не превышающие 600 пг/мл в основной группе, свидетельствуют о благоприятном прогнозе у пациенток с HSIL после комплексной терапии с применением иммуномодулятора Суперлимф.

В результате проведенных иммунологических исследований клеток крови (табл. 3) выявлены изменения в клеточном звене иммунитета у обследованных, возможно, связанные с папилломавирусной инфекцией.

У всех обследованных больных до лечения выявлены достоверное уменьшение уровня Т-лимфоцитов и Т-хелперов (CD4+) по сравнению с показателями нормы, снижение соотношения CD4/CD8. Уменьшение иммунорегуляторного индекса расценивается как основной диа-

Таблица 4. Оценка динамических показателей кольпоскопической картины до лечения больных с HSIL шейки матки и после него в обеих группах

Параметр	До лечения, абс. (%)		Через 1 мес, абс. (%)		Через 6 мес, абс. (%)	
	основная группа	контрольная группа	основная группа	контрольная группа	основная группа	контрольная группа
Ацетобелый плоский эпителий	30 (100)	30 (100)	15 (50)	23 (76,6)	1 (3)	11 (36,6)
Йоднегативная зона	28 (93,3)	29 (96,6)	10 (30)	14 (46,6)	3 (9)	9 (27)
Атипические сосуды	25 (83,3)	23 (76,6)	5 (16,6)	12 (40)	0	5 (17)
Мозаика	19 (63,3)	21 (70)	7 (23,3)	11 (36,6)	0	7 (23,3)
Пунктация	30 (100)	30 (100)	3 (9)	9 (27)	2 (6)	5 (17)
«Грубые» изменения	15 (50)	28 (93,3)	1 (3)	3 (9)	0	2 (6)

Таблица 5. Динамика репаративных процессов после проведенной радиоволновой терапии у пациенток обследованных групп

Параметр, абс. (%)	Основная группа, дни наблюдения				Контрольная группа, дни наблюдения			
	5-й	7-й	10-й	30-й	5-й	7-й	10-й	30-й
Отторжение струпа	5 (17)	25 (83)	—	—	—	3 (9)	27 (91)	—
Сукровичные выделения скудные	3 (9)	1 (3)	—	—	9 (27)	7 (23)	1 (3)	—
Сукровичные выделения обильные	1 (3)	—	—	—	3 (9)	2 (6)	—	—
Геморрагические выделения	—	—	—	—	3 (9)	1 (3)	—	—
Признаки воспаления, повышение рН значений	—	—	—	—	—	—	1 (3)	9 (27)
Полная эпителизация	—	3 (9)	21 (70)	6 (20)	—	—	3 (9)	21 (70)

гностический критерий снижения иммунологической резистентности организма.

По итогам терапии через 6 мес восстановление иммунных показателей наблюдалось преимущественно у больных, получавших комплексную терапию, включавшую суперлимф, что указывает на нормализацию иммунного статуса после комбинированного лечения больных с заболеваниями влагалища и шейки матки.

Кроме того, нами оценивалась кольпоскопическая картина до лечения и после него. Низкая специфичность исследования не позволяет использовать кольпоскопию в качестве основного метода диагностики и скрининга дисплазии цервикального эпителия. Однако кольпоскопия проста в применении, поэтому возможность наблюдать за состоянием эпителия после хирургического лечения часто используется как визуальный метод динамической оценки репаративных процессов. В ходе исследования и оценки динамики состояния отмечались не только наличие характерных параметров, но и изменение площади поражения исследуемых участков.

Оценивались удовлетворительность кольпоскопической картины, тип зоны трансформации, наличие или отсутствие аномальных кольпоскопических признаков (ацетобелый эпителий), выраженность мозаики (нежная или грубая) и пунктуации (нежная или грубая), наличие йоднегативных зон (табл. 4).

В послеоперационном периоде в основной группе отмечено улучшение кольпоскопической картины по сравнению с таковой у пациенток контрольной группы. Данные о выявлении характерных признаков дисплазии отражены в табл. 4, а выраженность оценивалась по кольпоскопическим картам наблюдения и описана далее. Так, через месяц после лечения площадь участков ацетобелого эпителия в группе, получавшей суперлимф, была почти в

3,5 раза меньше, чем в контрольной после радиоволновой деструктивной терапии. Размеры йоднегативной зоны при пробе Шиллера в контрольной группе были почти в 4 раза больше, чем в основной, получавшей суперлимф. Динамика изменений йоднегативных зон в основной группе через 6 мес в виде более интенсивной окраски и сглаженности границ участка указывала на снижение степени выраженности повреждения эпителия и оценивалась как положительный эффект проведенной терапии. У пациенток основной группы атипический эпителий через 6 мес не обнаружен.

Оценивались также площадь атипических сосудов и степень их изменения на эпителии шейки матки у пациенток, получавших репаративную терапию суперлимфом. Уже через 1 мес площадь поражения сократилась в 3 раза по сравнению с таковой в контрольной группе. Через 6 мес в основной группе отмечалась нежная пунктуация на фоне улучшения состояния эпителия, что рассматривалось как значительное улучшение на фоне применения суперлимфа.

Анализ регенерации эпителия шейки матки в зоне воздействия включал не только время отторжения струпа, но и наличие выделений, болезненности и других нежелательных явлений у пациенток, а также сроки регенерации и признаки воспаления на фоне дисбиотических изменений вагинального биотопа (табл. 5).

Заживление раны в послеоперационном периоде у пациенток основной группы проходило более благоприятно с ускоренным темпом регенерации и минимальными осложнениями — сукровичными выделениями, не потребовавшими дополнительных методов лечения. При отсроченном контроле пациентки, получавшие суперлимф в послеоперационном периоде, не имели признаков воспаления и грубой эпителизации. Регенерация эпителия

шейки матки у большинства пациенток основной группы отмечалась уже к 10-м суткам — у 21 (70%), у 6 (20%) — на 3—4-й неделе.

В контрольной группе зарегистрированы более поздние сроки отторжения струпа, а послеоперационный период чаще осложнялся геморрагическими выделениями различной интенсивности. В некоторых наблюдениях потребовалась тампонада гемостатической губкой до 48 ч без госпитализации. В контрольной группе через месяц после вмешательства у значительной части пациенток отмечались воспалительные проявления и изменения pH вагинального секрета, что можно расценивать как изменение вагинального микробиоценоза по типу бактериального вагиноза. Принимая во внимание, что женщинам в послеоперационном периоде рекомендовался барьерный метод контрацепции, активизация условно-патогенной микрофлоры, очевидно, связана с дефицитом лактобактерий и признаками вторичного иммунодефицита. Репарация эпителия в контрольной группе проходила значительно медленнее — на 10-й день в 9% наблюдений, на 4-й неделе — в 70% и на 6-й неделе — в 21%.

Таким образом, эффективность препарата суперлимф в составе комплексного лечения пациенток с HSIL определяется следующими результатами:

- полной элиминацией ВПЧ высокоонкогенного типа против 63% в контрольной группе;
- отсутствием клеточной атипии в цитологических мазках через 6 мес в основной группе против 17% в контрольной группе;
- положительной динамикой кольпоскопической картины у 83% пациенток в основной группе против 60% в контрольной группе;
- сокращением площадей йоднегативных зон в среднем в 3,5—4 раза после применения суперлимфа;
- полной эпителизацией в основной группе на 10-й день в 79% наблюдений, на 30-й день — у 100% пациенток против 80% в контрольной группе;

— уровнем осложнений лечения — незначительным в основной группе: сукровичные выделения на 7-й день в 3% наблюдений, в то время как в контрольной группе на 7-й день геморрагические выделения отмечались у 30% пациенток, иногда значительные, а также наблюдалось присоединение инфекционно-воспалительного процесса у 27% пациенток контрольной группы.

Исходя из вышеизложенного следует заключить, что антимикробные, иммуномодулирующие и репаративные свойства препарата Суперлимф позволяют рекомендовать его для применения в комплексной терапии при диспластических поражениях шейки матки, в том числе при их тяжелой степени в комбинации с эксцизионными методами лечения.

Выводы

1. Состояние мукозального иммунитета определяет не только тяжесть воспалительных процессов и нарушения микробиоценоза генитального тракта, но и течение репаративных процессов и риск осложнений после деструктивных методов лечения.
2. Деструкция поврежденных ВПЧ тканей не является гарантией излечения, лечение должно быть подкреплено иммуномодулирующей терапией.
3. Препарат Суперлимф содержит цитокины и антимикробные пептиды естественного происхождения, которые позволяют активизировать мукозальный иммунитет даже при выраженном вторичном иммунодефиците и тяжелой степени проявления дисплазии.
4. Применение препарата Суперлимф положительно влияет на качество жизни пациенток после деструктивно-го лечения HSIL.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Клиническая иммунология: Учебник. Под ред. Земскова А.М. М. 2008;432. [*Clinical immunology: Textbook*. Ed. Zemskov AM. Moscow. 2008;432. (In Russ.)].
2. Афанасьев М.С., Алешкин В.А., Афанасьев С.С., Леваков С.А., Воробьев А.А., Сидорова И.С., Несвижский Ю.В. Вирусно-бактериальная природа дисплазии и рака шейки матки. *Вестник РАМН*. 2004;6:35-39. [Afanas'ev MS, Aleshkin VA, Afanas'ev SS, Levakov SA, Vorob'ov AA, Sidorova IS, Nesvizhskii YuV. The viral and bacterial nature of dysplasia and of cervical carcinoma. *Vestnik RAMN*. 2004;6:35-39. (In Russ.)].
3. Прилепская В.Н., Коган Е.А., Трофимов Д.Ю. Возможности диагностики и лечения заболеваний шейки матки. *Акушерство и гинекология*. 2013;9:90-96. [Prilepskaya VN, Kogan EA, Trofimov DYU. Possibilities of the diagnosis and treatment of the cervix uteri. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2013;9:90-96. (In Russ.)].
4. Роговская С.И., Михеева И.В., Шипулина О.Ю., Минкина Г.Н., Подзолкова Н.М., Радзинский В.Е., Шипулин Г.А. Распространенность папилломавирусной инфекции в России. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. 2012;1:25-33. [Rogovskaya SI, Mikheeva IV, Shipulina OYu, Minkina GN, Podzolkova NM, Radzinskii VE, Shipulin GA. Prevalence of human papillomavirus infection in Russia. *Epidemiologiya i vaksino-profilaktika*. 2012;1:25-33. (In Russ.)].
5. Свитич О.А., Краснопрошина Л.И., Ганковская Л.В., Шибина Л.В., Зайцева И.А. Исследование изменения уровней экспрессии генов TLRs в эпителиальных клетках цервикального канала женщин с воспалительными заболеваниями органов малого таза. *Медицинская иммунология*. 2015;17:3:269-274. [Svitich OA, Krasnoproshina LI, Gankovskaya LV, Shibina LV, Zaitseva IA. Changes of TLR gene expression in cervical epithelium of the patients with urogenital inflammatory diseases. *Meditsinskaya immunologiya*. 2015;17:3:269-274. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.15789/1563-0625-2015-3-269-274>
6. Подзолкова Н.М., Созаева Л.Г., Синицына О.В. Эксцизионные вмешательства при ВПЧ-ассоциированных заболеваниях: особенности предоперационной подготовки и послеоперационного ведения больных. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2017;16:1:46-55. [Podzolkova NM, Sozaeva LG, Sinitsyna OV. Excision interventions in HPV-associated diseases of the cervix: specificities of preoperative preparation and postoperative follow-up of patients. *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii*. 2017;16:1:46-55. (In Russ.)].
7. Филатов О.Ю., Кашаева О.В., Бугримов Д.Ю., Климович А.А. Морфофизиологические принципы иммунологического действия ДНК эукариот. *Российский иммунологический журнал*. 2013;7:4:385-390. [Filatov OYu, Kashaeva OV,

- Bugrimov DYU, Klimovitch AA. Morphophysiological principles of immunological effect of eukaryotic DNA. *Rossiiskii immunologicheskii zhurnal*. 2013;7:4:385-390. (In Russ.).
8. Burd EM. Human papillomavirus and cervical cancer. *Clinical Microbiology Reviews*. 2003;16:1:1-17. <https://doi.org/10.1128/CMR.16.1.1-17.2003>
 9. Хаитов Р.М., Пашенков М.В., Пинегин Б.В. Роль паттерн-распознающих рецепторов во врожденном и адаптивном иммунитете. *Иммунология*. 2009;1:66-76. [Khaitov RM, Pashchenkov MV, Pinegin BV. The role of pattern-recognizing receptors in congenital and active immunity. *Immunologiya*. 2009;1:66-76. (In Russ.).]
 10. Ковальчук Л.В., Макаров О.В., Бахарева И.В., Романовская В.В., Ганковская Л.В., Ганковская О.А. Сигнальные рецепторы врожденного иммунитета (TOLL-подобные рецепторы) при урогенитальной инфекции у беременных. *Сборник тезисов докладов V конференции иммунологов Урала «Актуальные вопросы фундаментальной и клинической аллергологии и иммунологии»*. Оренбург. 2006;47. [Koval'chuk LV, Makarov OV, Bakhareva IV, Romanovskaya VV, Gankovskaya LV, Gankovskaya OA. Signal'nye retseptory vrozhdennogo immuniteta (TOLL-podobnye retseptory) pri urogenital'noi infektsii u beremennykh. *Sbornik tezisev dokladov V konferentsii immunologov Urala «Aktual'nye voprosy fundamental'noi i klinicheskoi allergologii i immunologii»*. Orenburg. 2006;47. (In Russ.).]
 11. Coombes JL, Powrie F. Dendritic cells in intestinal immune regulation. *Nat Rev Immunol*. 2008;8:6:435-446. <https://doi.org/10.1038/nri2335>
 12. Ярилин А.А. *Иммунология*. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2010;562. [Yarilin AA. *Immunologiya*. Moscow: GEOTAR-Media. 2010;562. (In Russ.).]
 13. Ганковская О.А., Ганковская Л.В., Сомова О.Ю., Зверев В.В. Toll-подобные рецепторы, распознающие лиганды вируса герпеса. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии*. 2009;2:108-111. [Gankovskaya OA, Gankovskaya LV, Somova OYu, Zverev VV. Toll-like receptors recognizing ligands of herpesvirus. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii*. 2009;2:108-111. (In Russ.).]
 14. Ганковская Л.В., Ковальчук Л.В., Бахарева И.В., Ганковская О.А. Экспрессия генов Toll-подобного рецептора-2 и b-дефензина-1 человека при урогенитальной инфекции беременных. *РАЖ*. 2007;3:261-262. [Gankovskaya LV, Koval'chuk LV, Bakhareva IV, Gankovskaya OA. Expression of Genes TLR2 and b-defensin-1 human in urogenital infection of pregnant women. *RAZh*. 2007;3:261-262. (In Russ.).]
 15. Лавров В.Ф., Ковальчук Л.В., Ганковская О.А. Индукция экспрессии TLR-9 мононуклеарными клетками больных генитальным герпесом. *Российский иммунологический журнал*. 2006;9:3:158. [Lavrov VF, Koval'chuk LV, Gankovskaya OA. Induction of TLR-9 expression by mononuclear cells in patients with genital herpes. *Rossiiskii immunologicheskii zhurnal*. 2006;9:3:158. (In Russ.).]
 16. Хаитов Р.М. *Физиология иммунной системы*. М. 2005;375. [Khaitov R.M. *Fiziologiya immunnoi sistemy*. Moscow. 2005;375. (In Russ.).]
 17. Сухих Г.Т., Ванько Л.В. *Иммунология беременности*. М. 2003;400. [Sukhikh GT, Van'ko LV. *Immunologiya beremennosti*. Moscow. 2003;400. (In Russ.).]
 18. Akira S, Takeda K. Toll-like receptors in innate immunity. *Immunology*. 2005;17:1-14. <https://doi.org/10.1093/intimm/dxh186>
 19. Poindexter BJ, Bhat S, Buja LM, Bick RJ, Milner SM. Localization of antimicrobial peptides in normal and burned skin. *Burns*. 2006;32:4:402-407. <https://doi.org/10.1016/j.burns.2006.01.021>
 20. Oono T, Shirafuji Y, Huh WK, Akiyama H, Iwatsuki K. Effects of human neutrophil peptide-1 on the expression of interstitial collagenase and type I collagen in human dermal fibroblasts. *Arch Dermatol Res*. 2002;294:4:185-189. <https://doi.org/10.1007/s00403-002-0310-6>
 21. Роговская С.И., Теребнева Л.А. Клинические аспекты плоскоклеточных интраэпителиальных поражений низкой степени. *Акушерство и гинекология*. 2013;2:139-143. [Rogovskaya SI, Terebneva LA. Clinical aspects of low-grade squamous intraepithelial lesions. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2013;2:139-143. (In Russ.).]
 22. Прилепская В.Н., Бебнева Т.Н. Первичная профилактика рака шейки матки: достижения и перспективы. *Фарматека*. 2011;13:42-46. [Prilepskaya VN, Bebneva TN. Primary prevention of cervical cancer: progress and prospects. *Farmateka*. 2011;13:42-46. (In Russ.).]
 23. Подзолкова Н.М., Роговская С.И., Аكوпова Е.С. Новые международные стандарты и классификации в кольпоскопии. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2011;11:6:79-83. [Podzolkova NM, Rogovskaia SI, Akopova ES. New international standards and classifications in colposcopy. *Rossiiskii vestnik akushera-ginekologa*. 2011;11:6:79-83. (In Russ.).]
 24. Прибор электрохирургический СУРГИТРОН DF 120. *Руководство по эксплуатации*. 2010;58. [Pribor elektrokhirurgicheskii SURGITRON DF 120. *Rukovodstvo po ekspluatatsii*. 2010;58. (In Russ.).]
 25. Рудакова Е.Б., Мозговой С.И., Лазарева О.В., Батурова О.Г. Прогноз и тактика ведения пациенток с цервикальной интраэпителиальной неоплазией I степени. *Акушерство и гинекология*. 2011;7:35-39. [Rudakova EB, Mozgovoii SI, Lazareva OV, Baturova OG. Grade i cervical intraepithelial neoplasia: prognosis and management tactics for patients. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2011;7:35-39. (In Russ.).]
 26. Евтеева Ю.А. *Применение комплекса цитокинов в лечении плоскоклеточного интраэпителиального поражения шейки матки*: Дис. ... канд. мед. наук. М. 2006;24. [Evtseeva YuA. *The use of cytokines in the treatment of squamous intraepithelial lesions of the cervix*: Dis. ... kand. med. nauk. Moscow. 2006;24. (In Russ.).]
 27. Манухин И.Б., Минкина Г.Н. Иммунологические аспекты заболеваний шейки матки. *Вестник Российской ассоциации акушеров-гинекологов*. 1994;1:38-42. [Manukhin IB, Minkina GN. Immunological and microbiological aspects of cervix diseases. *Vestnik Rossiiskoi assotsiatsii akusherov-ginekologov*. 1994;1:38-42. (In Russ.).]
 28. Аполихина И.А. *Оптимизация диагностических и лечебных мероприятий у больных с папилломавирусной инфекцией гениталий*: Дис. ... канд. мед. наук М. 1999;22. [Apolikhina IA. *Optimization of diagnostic and therapeutic measures in patients with genital papillomavirus infection*: Dis. ... kand. med. nauk. Moscow. 1999;22. (In Russ.).]
 29. Сапрыкина О.А. *Состояние системного и местного иммунитета, его коррекция у больных с фоновыми и предраковыми заболеваниями шейки матки в сочетании с папилломавирусной инфекцией*: Дис. ... канд. мед. наук. М. 1994;22. [Saprykina OA. *Systemic and local immune correction in patients with background and precancerous diseases of the cervix combined with HPV infection*: Dis. ... kand. med. nauk. Moscow. 1994;22. (In Russ.).]
 30. Роговская С.И., Логинова Н.С., Файзуллин Л.З., Сухих Г.Т. Препараты интерферона и интерфероногены в лечении заболеваний половых органов, вызванных папилломавирусной инфекцией. *ЗИПП*. 1998;5:27-30. [Rogovskaya SI, Loginova NS, Faizullin LZ, Sukhikh GT. Drugs of interferon and interferonogene in the treatment of genital diseases caused by human papillomavirus infection. *ZIPP*. 1998;5:27-30. (In Russ.).]

Поступила 22.01.18

Для заметок
