

УДК 616.022-006.5

**ХАРАКТЕРИСТИКА ИММУННОГО СТАТУСА БОЛЬНЫХ
С РЕЦИДИВИРУЮЩЕЙ ПАПИЛЛОМАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ
В ДИНАМИКЕ ЛЕЧЕНИЯ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ МИНЕРАЛЬНОГО
КОМПЛЕКСА «АЗЕОМЕД»**

Садыгова Ф.Э., Эйвазова С.А., Садыгов Р.В., Ахмедова Л.М., Гаджиева Г.К.

*Азербайджанский государственный институт усовершенствования врачей
им. А. Алиева, Баку, e-mail: epid.mikrob.kaf@list.ru*

Целью настоящей работы явилась характеристика иммунного статуса больных с рецидивирующей папилломавирусной инфекцией (ПВИ) в динамике лечения с использованием цеолитсодержащего минерального комплекса «Азеомед». Минеральный комплекс «Азеомед» обладает иммуностимулирующим, адсорбционным и детоксикационным свойствами. Комбинированное лечение включало использование «Азеомед» в дозе 500 мг×2 раза в день в течение 30 дней в комплексе с базисной терапией – индинолом в сочетании с хирургической деструкцией папиллом. У больных отмечалось повышение CD95⁺ клеток, лимфоцитов с морфологическими признаками апоптоза, а также CD4⁺, CD8⁺, и NK-клеток. Отсутствие рецидива папиллом в течение 1,6 месяцев отмечалось в 62,9% случаев.

Ключевые слова: папилломавирусная инфекция, иммунный статус, минеральный комплекс

**TO THE CHARACTERISTICS OF IMMUNE STATE OF THE SICK PATIENTS
WITH RECIDIVATION PAPILLOMAVIRUS INFECTION IN DYNAMICS
TREATMENT WITH USING MINERAL COMPLEX «AZEOMED»**

Sadixova F.A., Eyvazova S.A., Sadigov R.V., Akhmedova L.M., Hacıyeva G.K.

*Azerbaijan State Advanced Training Institute for Doctor named after A. Aliyev,
Baku, e-mail: epid.mikrob.kaf@list.ru*

The purpose of the real work was the immune status characteristic of patients with a relapsed papillomaviral infection (PVI) in dynamics of treatment with use of the tseolitsincluded mineral Azeomed complex. The mineral Azeomed complex possesses immunostimulating, adsorbitive and detoxication properties. The combined treatment included use «Azeomed» in a dose of 500 mg×2 times a day within 30 days in a complex with basic therapy – indinolum in a combination to a surgical destruction of papillomas. At patients, increase SD95⁺ cellulas, lymphocytes with morphological apoptosys signs, and also SD4⁺, SD8⁺, and NK-cells was noted. Absence of recurrence of papillomas within 1,6 months was noted in 62,9% of cases.

Keywords: papillomaviral infection, immune status, mineral complex

В последние годы во многих странах мира отмечается тенденция к росту заболеваемости папилломавирусной инфекцией (ПВИ), вызываемой вирусом папилломы человека (ВПЧ). Несмотря на существующие методы лечения проблема резистентности ПВИ к проводимой терапии актуальна.

По-видимому, это связано со специфической патологического процесса при ПВИ, обусловленной разнообразием клинических проявлений в зависимости от типа вируса и от индивидуальных особенностей организма.

При ПВИ наиболее важным для определения тактики лечения и оценки его эффективности являются методы определения иммунного статуса пациентов, как объективного отражения активности противовирусного иммунитета.

Имеются сведения о том, что как при персистирующей, так и при транзитной формах ПВИ количество иммунокомпетентных клеток (Т- и В-лимфоцитов) выше по сравнению с контролем, что свидетельствует об активации иммунной системы [9]. В свою

очередь установлено, что распространенность кондиломатозного процесса и размеры кондилом не связаны со степенью изменений иммунологических показателей [10].

Это подтверждает мнение ряда авторов о возможном развитии местных иммунных нарушений при отсутствии их на системном уровне [11].

К вышеотмеченному следует добавить, что иммунная защита макроорганизма при вирусных инфекциях имеет особенности, обусловленные двумя факторами существования вируса: внеклеточной и внутриклеточной. Но, специфические противовирусные антитела способны взаимодействовать только с внеклеточным вирусом, внутриклеточные структуры прижизненно для них недоступны.

Наряду с этим, важным фактором обеспечивающим противовирусный иммунитет, являются Т-киллеры, естественные киллеры, интерферон и сывороточные ингибиторы вирусных частиц.

Вышесказанное относимо и к папилломавирусам, т.к. их основная особенность

состоит в том, что они либо трансформируют клетки без репродукции, либо вызывают продуктивную инфекцию, завершающуюся гибелью клеток и образованием полноценного вирусного потомства.

В дополнение, следует отметить, что семейство *Paroviridae* проходят медленный цикл размножения в ядре клетки и вызывают латентную и хроническую формы инфекции с рецидивирующим течением.

В связи с этим, в последние годы приняты значительные усилия для выяснения роли иммунной системы человека при ПВИ. В пользу значимости клеточного иммунитета при ПВИ говорят факторы манифестации ПВИ со снижением иммунитета и различной степенью иммуносупрессии, включая трогенную иммуносупрессию [5].

Клеточный иммунитет является наиболее важным звеном иммунной системы, конституционально предназначенным для элиминации клеток несущих признаки генетической чужеродности, к которым можно отнести и вирус – инфицирование.

Следует отметить особенность строения вируса, позволяющей длительно персистировать в организме, усугубляя имеющийся вторичный иммунодефицит.

Проведенные литературные исследования подтверждают, что рецидивирующие бородавки служат классическим маркером иммунодефицита, и по мнению многих ученых не вызывает сомнения, что риск заболеваемости ПВИ связан с несостоятельностью клеточно-опосредованного иммунитета [6].

Учитывая, что основной проблемой ПВИ являются рецидивы клинических проявлений **целью работы** было исследование иммунного статуса больных с рецидивирующими кожными папилломами и анализ характеристики иммунного статуса тех же больных после применения цеолитсодержащего соединения «Азеомед» в комплексном лечении.

Материалы и методы исследования

Обследовано 27 больных в возрасте от 20 до 50 лет. Длительность заболевания варьировала от 1 года до 5 лет. В течение отмеченного времени наблюдалось рецидивирование кожных папиллом и остроконечных кондилом после их удаления электродеструкцией.

Всем больным проведены иммунологические исследования до и после комбинированного лечения с определением содержания лимфоцитов периферической крови, экспрессирующих антигены CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, CD56⁺, CD9⁺, фагоцитирующую способ-

ность нейтрофилов (ФАГ), циркулирующие иммунные комплексы (ЦИК) [3].

1-ая группа больных (контрольная) сочетала фармакотерапию индинолом в сочетании с электродеструкцией папиллом;

2-ая группа (основная) сочетала фармакотерапию индинолом в сочетании с минеральным сорбентом «Азеомед» с предшествующей электродеструкцией.

После установления диагноза (анамнез, статус заболевания, исследования ИФА, ПЦР, цитологические исследования) при размерах папиллом до 0,1 см назначали таблетки индинола в дозе по инструкции в течение 30 дней. При наличии папиллом, размерами от 0,1 до 1 см проводили их деструкцию.

Комбинированное лечение включало использование цеолитсодержащего соединения «Азеомед» в комплексе с базисной терапией-индинолом в сочетании с хирургической деструкцией кондилом и папиллом.

Использованное соединение «Азеомед» произведено в Азербайджане на основе природного клиноптиломета Айдагского месторождения совместно с немецкими учёными (Германия) (Патент. АР № 120050011) [7]. «Азеомед» – минеральный комплекс, в состав входит цеолитсодержащая (клиноптилометсодержащая) активированная порода и дополнительно очищенный доломит следующего состава: природный цеолит Айдагского месторождения – 75,0%, доломит – 3,0%, растительный экстракт (мята) – 8,0%, мёд – 2,0%.

Использованный минеральный комплекс обладает иммуностимулирующими свойствами, адсорбционными возможностями относительно вирусно-бактериальной флоры, а также детоксикационными свойствами [1].

Учитывая вышеизложенное, нами было применено цеолитсодержащее соединение «Азеомед» в комплексном лечении вышеотмеченной патологии с изучением клинического состояния и иммунного статуса больных после лечения.

Статистическую обработку результатов исследования проводили с помощью программы обработки электронных таблиц Microsoft Excel с использованием общепринятых статистических методов вычисления средних величин (M), ошибки средней (m). Оценка достоверности результатов исследований между группами определялась непараметрическим методом с помощью U-критерия Вилкоксона-Манна-Уитни. Различия между группами считали достоверными при $p \leq 0,005$, высокодостоверными при $p \leq 0,001$. Исследование взаимосвязей между иммунологическими параметрами осуществляли методом парной корреляции (r). При оценке корреляции (r) считали, что связь выражена умеренно при $r < 0,3$, значительно при $0,3 < r < 0,7$ и сильно выражена при $r > 0,7$ [4].

Результаты исследования и их обсуждение

Исходные показатели иммунного статуса в исследуемых группах до лечения мало различались между собой. В иммунограммах больных отмечалась лимфопения, что на фоне доказанной ПВИ указывает на снижение иммунореактивности и резистентности (таблица).

Иммунный статус больных с ВПЧ – инфекцией в динамике лечения

Показатели иммунитета	Практически здоровые (n = 30)	Контрольная группа (n = 12)		Основная группа (n = 15)	
		До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Лимфоциты, %	31,5 ± 0,5	28,3 ± 0,8*	28,8 ± 0,7*	27,8 ± 0,8*	30,0 ± 0,5**
Т-лимфоциты (CD3 ⁺), %	65,6 ± 1,6	56,7 ± 1,0*	58,3 ± 0,9*	54,4 ± 1,0*	59,3 ± 1,4***
Т-хелперы, % (CD4 ⁺), %	41,0 ± 1,3	30,8 ± 0,9*	31,1 ± 0,8*	31,7 ± 0,8*	34,3 ± 0,6*
Цитотоксические супрессоры (CD8 ⁺), %	29,5 ± 1,1	25,6 ± 0,7*	26,7 ± 0,5*	25,3 ± 0,6*	27,2 ± 0,5**
В-лимфоциты (CD19 ⁺), %	10,8 ± 0,7	17,1 ± 0,8*	15,6 ± 0,7*	17,3 ± 0,7*	19,8 ± 0,6*
НК-клетки (CD56 ⁺), %	12,1 ± 0,9	10,9 ± 0,8	11,2 ± 0,8	11,1 ± 0,7	14,5 ± 0,8**
CD95 ⁺ , %	51,7 ± 2,0	39,3 ± 0,9*	39,7 ± 1,3*	41,4 ± 1,4*	45,8 ± 1,2***
ФАГ, %	38,4 ± 3,9	33,4 ± 0,8	34,4 ± 0,8	34,1 ± 0,8	38,1 ± 0,6**
ЦИК, усл.ед.	60,0 ± 5,0	83,7 ± 3,9*	80,8 ± 3,8*	88,3 ± 3,9*	83 ± 4,3*
ЛА, %	5,1 ± 1,2	6,8 ± 0,4	7,5 ± 0,4*	7,6 ± 0,5*	10,6 ± 0,7***

Примечания:

* – статистическая достоверность различий относительно практически здоровых;
 ** – статистическая достоверность различий в динамике лечения.

До лечения у больных ПВИ выявлено снижение числа лимфоцитов, несущих маркер CD3⁺ ($p < 0,001$), снижение фагоцитарной активности нейтрофилов и повышение уровня CD19⁺ ($p < 0,001$), клеток, что свидетельствует о повышении активности В-лимфоцитов.

Дисбаланс иммунокомпетентных клеток, отличающихся функциональной гетерогенностью, может привести к иммунопатологии. Прежде всего, это касается CD4⁺ и CD8⁺-Т-лимфоцитов, выполняющих в иммунном ответе, соответственно хелперную и супрессорно – цитотоксическую функции.

Анализ полученных результатов исходного фона у больных с ПВИ, позволил выявить статистически значимое снижение CD4⁺ и CD8⁺ – лимфоцитов (30,8 ± 0,9 и 25,6 ± 0,7%) в контрольной группе и в основной группе (31,7 ± 0,8 и 25,3 ± 0,6%) относительно практически здоровых ($p < 0,05$). Указанные изменения субпопуляций CD4⁺ и CD8⁺ – лимфоцитов приводили к инверсии соотношения CD4⁺/CD8⁺. В результате выраженного снижения относительного содержания CD4 клеток ($p < 0,001$), у больных ПВИ в исходном фоне соотношение CD4⁺/CD8⁺ было достоверно ниже (1,2 ± 0,03%), чем в группе практически здоровых людей (1,4 ± 0,07%, $p < 0,005$).

У больных с ПВИ в периферической крови отмечалось снижение НК-клеток (по CD56⁺ рецептору) (до 10,9 ± 0,8% в контрольной и до 11,1 ± 0,7% в основной группах). Известно, что НК-клетки являются

одной из ключевых популяций клеток иммунной системы, ответственной за противовирусный иммунитет. Снижение содержания данной популяции клеток при ПВИ отражает снижение интенсивности противовирусного иммунитета.

Кроме того, характерной особенностью иммунного статуса больных с ПВИ являлось снижение содержания CD95⁺ клеток. CD95⁺-маркер – один из наиболее изученных лабораторных показателей апоптотической активности лимфоцитов. В настоящее время многими авторами подчеркивается зависимость продолжительности инфекционного заболевания от уровня апоптотической активности лимфоцитов крови человека. ПВИ блокирует апоптоз (запрограммированную гибель) инфицированных лимфоцитов, что значительно удлиняет срок жизни этих клеток и способствует более длительному воспроизводству вирусного потомства.

Необходимо отметить, что наряду со снижением уровня CD95⁺-маркера определялось достоверное повышение процента лимфоцитов с морфологическими признаками апоптоза (ЛА-клетки- апоптоз лимфоцитов). В мазках лейкоформулы крови отмечались отдельные лимфоциты с признаками апоптоза, при этом ядра приобретали лопастный вид, хроматин конденсирован и расположен по периферии клетки. До лечения у больных контрольной группы морфологические признаки апоптоза определялись в 6,8 ± 0,4%, а после лечения в 7,5 ± 0,4% лимфоцитов. В основной группе после лечения морфологические при-

знаки апоптоза определялись в большом проценте среди лимфоцитов и составляли $10,6 \pm 0,7\%$, что было статистически более значимо относительно данных в контрольной группе.

Повышенное количество CD95⁺-клеток сопровождалось увеличением процента лимфоцитов с морфологическими признаками апоптоза и определялась положительная средней силы корреляционная связь до лечения ($r = 0,5$) в контрольной и основной группах. После лечения в контрольной и основной группах сила взаимосвязи между указанными параметрами снижалась и составляла $r = 0,2$ и $r = 0,23$, соответственно.

Анализ полученных результатов до лечения позволяет определить, что у больных ПВИ выявляется иммунная недостаточность, со снижением содержания CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺ и CD56⁺-лимфоцитов и повышением уровня CD19⁺-лимфоцитов и ЦИК.

Иммунологические исследования, выполненные нами до начала терапии выявили у 56% пациентов снижение содержания CD4⁺ у 58% NK-клеток, что в сочетании с клиническим течением ПВИ можно считать показанием к проведению комплексной терапии.

Результаты сравнительного изучения иммунокомпетентных клеток после лечения в исследуемых группах пациентов, свидетельствуют о повышении общего числа лимфоцитов (до $30,0 \pm 0,5\%$) и CD3⁺-клеток (до $59,3 \pm 1,4\%$) в основной группе. Содержание иммунорегуляторных субпопуляций Т-лимфоцитов было различным в группах после лечения. При этом в основной группе уровень CD4⁺-клеток повысился на 8% ($p < 0,005$), (в контрольной группе на 1%), CD8⁺ на 7% ($p < 0,005$), (в контрольной группе на 4%).

Указанные изменения субпопуляционных соотношений Т-лимфоцитов приводили к инверсии соотношения CD4⁺/CD8⁺. В результате повышения относительного содержания CD4⁺ клеток у пациентов после лечения соотношение CD4⁺/CD8⁺ возрастало до $1,26 \pm 0,003$, и было выше данных до лечения в контрольной группе. Уровень CD16⁺ лимфоцитов повысился на 23% в основной группе, $p < 0,05$, (в контрольной группе – 26%).

У больных с ПВИ с использованием в комплексном лечении минерального сорбента «Азеомед» отмечалось повышение CD95⁺ клеток и повышение ЛА – клеток с морфологическими признаками апоптоза.

Комплексное применение минерального сорбента приводит к статистически значимому повышению CD4⁺ клеток, относящихся

к субклассу Т-хелперов и NK-клеток, что может иметь определенное значение для осуществления противовирусной функции иммунной системы. По полученным данным использование «Азеомед» в лечении ПВИ повышает сбалансирование клеточного звена иммунной системы, что выражается в синхронизации изменений в содержании CD4⁺ и CD8⁺-лимфоцитов, обратная корреляция между которыми возрастает в динамике лечения ($r = 0,23$ и $r = 0,44$). По окончании курса комплексной терапии нами отмечалась тенденция к повышению NK-клеток, благодаря чему возможно достижение положительного клинического эффекта и преодоление нарушения в системе клеточного иммунитета.

Следует вывод, что использование в настоящем исследовании комплексного лечения с препаратом «Азеомед» повышает эффективность функционирования NK-клеток и CD4.

Лечение дало выраженный клинический эффект. Отсутствие рецидива кондилом и папиллом в течение 1,6 месяцев (срок наблюдения) было отмечено в 12 случаях (60%), в 8 случаях отмечено рецидивирование кондилом.

Список литературы

1. Агаев Ф.Ф., Мусаев А.У., Алхасова А.В., Мамедова И.А., Алиева Р.Р. Применение препарата «Азеомед» в комплексном лечении туберкулёза лёгких // Цеолиты в медицине. SWB, Bourqas – 2010. – P. 210–218.
2. Велиев П.М., Омарова З.М., Халилова Т.Ш. Изучение влияния минерального комплекса «Азеомед» на некоторые показатели клеточного и гуморального иммунитета у лабораторных животных // Природный цеолит в медицине. SWB, Bourqas. – 2010. – P. 94–102.
3. Кубанов А.А. Характеристика интерферонового и иммунного статуса у больных с папилломавирусной инфекцией // Вестник дерматологии и венерологии. – 2005. – №2. – С. 9–14.
4. Соловьев А.М., Пичугин А.В., Кожемякина Е.Ш., Атауллаханов Р.И. Показатели иммунного статуса при комбинированной терапии, рецидивирующих остроконечных кондилом // Вестник дерматологии и венерологии. – 2007. – №5. – С. 66–69.
5. Халилов Э.Н., Гувалов А.А. Пат. АР №1 200 (24-цеол. в мед.).
6. Халилов Э.Н., Садыхова Ф.Э., Кахраманова Х.Т. «Азеомед» – цеолитовый сорбент вирусно-бактериальной флоры // Природный цеолит в медицине, SWB, Bourqas. – 2010. – С. 36–45.
7. Шевченко Е.А., Успенская О.А. Анализ этиологической структуры инфекций, передающихся половым путем, и иммунологической реактивности женщин с наличием папилломавирусной инфекции шейки матки // Вопросы вирусологии. – 2009. – №4. – С. 37–39.
8. Шперлинг Н.В., Зуев А.В., Венгеровский А.И., Шперлинг И.А. Клинико-иммунологическое обоснование тактики ведения больных с папилломавирусной инфекцией гениталий // Клиническая дерматология и венерология. – 2008. – №5. – С. 22–25.
9. Arany I., Tyring S. Systemic immunosuppression by HIV infection influences HPV transcription and thus local immune responses in condyloma acuminatum. Int.J. STD AIDS. – 1998. – №5. – P. 268–271.