

Наибольшую активность проявляет в условиях исходной иммуносупрессии или иммунодисфункции. Подходит для профилактики и лечения вирусных инфекций, коррекции вторичных иммунодефицитов различного генеза. Рекомендован как для монотерапии, так и в комплексе с другими средствами и методами лечения.

Таблетки по 500 мг с целью получения противовирусного эффекта назначаются в максимальных дозах: 500 мг на 10 кг массы тела в сутки в 3-4 приема в течение 5 дней, 2-3 курса с интервалом 2-4 недели.

Мы поставили перед собой задачу повысить эффективность лечения и уменьшить вероятность рецидива бородавок у детей за счет использования гроприносина в качестве противовирусного и иммуномодулирующего препарата.

Под нашим наблюдением находились 38 детей (18 мальчиков и 20 девочек) в возрасте от 5 до 14 лет, у которых были клинически диагностированы множественные (2 и более) бородавки: у 28 — вульгарные, у 7 — подошвенные, у 3 — плоские. Все больные разбиты на две группы: опытную — 20 человека (10 мальчиков и 10 девочек), в которой кроме разрушения бородавок назначался гроприносин, и контрольную — 18 человек (8 мальчиков и 10 девочек), где проводилось только удаление бородавок. Из всех методов у детей наиболее часто применялись химическая деструкция (солкодерм или суперчистотел) и криодеструкция. Следует помнить, что внедрение ВПЧ происходит на уровне незрелых клеток эпителия кожи и слизистых

оболочек (базальный слой), но полная репликация вирусов происходит только в высокоспециализированных клетках многослойного плоского эпителия: зернистые, шиповидные клетки кожи, поверхностные эпителиоциты слизистых оболочек на уровне их ядер. Поэтому при удалении бородавок необходимо стремиться к удалению пораженных тканей с захватом базального слоя эпидермиса.

Пациенты опытной группы отмечали хорошую переносимость проводимого лечения, ни у одного пациента не возникло осложнений и побочных эффектов от приема препарата.

Дальнейшее наблюдение за больными позволило установить, что рецидивы заболевания в сроки 1-6 месяцев были диагностированы у 2 (10 %) пациентов опытной группы и у 5 (27,7 %) — контрольной.

Таким образом, проведенные исследования показали, что применение в комплексной терапии бородавок у детей гроприносина значительно снижает вероятность рецидива (более чем в 2,5 раза).

#### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Беляковский, В. Н. Лечение папилломавирус-ассоциированных кондилом наружных половых органов / В. Н. Беляковский // Иммунология. — 2003. — № 1. — С. 88-93.
2. Киселев, В. И. Вирусы папилломы человека в развитии рака шейки матки / В. И. Киселев. — М.: Димитрейд График Групп, 2004. — 180 с.
3. Хмельницкий, О. К. Цитологическая и гистологическая диагностика заболеваний шейки и тела матки / О. К. Хмельницкий. — СПб.: СОТИС, 2000. — 336 с.
4. Хэбиф, Т. П. Кожные болезни: диагностика и лечение / Т. П. Хэбиф. — М.: МЕДпресс-информ, 2007. — С. 194-201.
5. The causal relation between papillomavirus and cervical cancer / F. X. Bosch [et al.] // Journal of clinical partology. — 2002. — Vol. 55, № 4. — P. 244-265.

УДК 618.146-002.6-006.52

### ВЗАИМОСВЯЗЬ ЭКСПРЕССИИ KI-67, BCL-2, P53 С ВЫРАЖЕННОСТЬЮ ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКОЙ РЕАКЦИИ ПРИ ГЕРПЕТИЧЕСКОМ ПОРАЖЕНИИ У ЖЕНЩИН С ПАПИЛЛОМАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ ШЕЙКИ МАТКИ

О. В. Лесничая<sup>1</sup>, Д. М. Семенов<sup>1</sup>, Ю. В. Крылов<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Витебский государственный медицинский университет  
<sup>2</sup>Витебское областное клиническое патологоанатомическое бюро

При цервикальной интраэпителиальной неоплазии тяжелой степени проведен анализ взаимосвязи экспрессии фактора пролиферации Ki-67, ингибитора апоптоза bcl-2, мутантного онкопротеина p53 с выраженностью иммуногистохимической реакции при герпетическом поражении у женщин с папилломавирусной инфекцией шейки матки. Установлено, что выраженная экспрессия антигенов вируса простого герпеса 2 типа сопровождается повышением пролиферативной активности при ЦИН III шейки матки, в то время как при слабо выраженной положительной реакции с ВПГ 2 наблюдается более высокий уровень экспрессии ингибитора апоптоза bcl-2.

Ключевые слова: цервикальная интраэпителиальная неоплазия, вирус папилломы человека, Ki-67, bcl-2, p53, ВПГ 2, иммуногистохимический анализ.

### CORRELATION OF KI-67, BCL-2, P53 EXPRESSION WITH THE EVIDENCE OF IMMUNOHISTOCHEMICAL REACTION UNDER HERPETIC LESION IN WOMEN WITH HUMAN PAPILLOMAVIRUS OF CERVIX

O. V. Lesnichaya<sup>1</sup>, D. M. Semyonov<sup>1</sup>, Y. V. Krylov<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Vitebsk State Medical University  
<sup>2</sup>Vitebsk Regional Clinical Pathological Bureau

The analysis of the correlation of proliferation factor Ki-67 expression, anaprotic inhibitor bcl-2, mutant oncoprotein p53 with the evidence of immunohistochemical reaction under herpetic lesion in women with cervical HPV has been car-

ried out under severe cervical intraepithelial neoplasia. It was established, that an evident expression of the antigens of herpes simplex virus type 2 are accompanied by the increase of proliferative activity under CIN III of cervix, whereas under a faintly evident positive reaction with herpes simplex virus type 2 a higher level of anaplotic inhibitor expression bcl-2 is observed.

**Key words:** cervical intraepithelial neoplasia, human papillomavirus, Ki-67, bcl-2, p53, ВПГ 2, immunohistochemical analysis.

### **Введение**

Рак шейки матки (РШМ) является тяжелым, быстро прогрессирующим и трудноизлечимым заболеванием, поражающим женщин детородного и трудоспособного возраста. По данным Белорусского канцер-регистра, в республике наблюдается рост заболеваемости раком шейки матки с 15,2 в 1999–2003 гг. до 15,8 в 2004–2008 гг. на 100 тыс. женского населения [1]. Причем увеличение заболеваемости отмечается в основном в группе женщин детородного возраста.

В настоящее время имеется достаточно данных, подтверждающих причинную связь папилломавирусной инфекции с предопухолевыми заболеваниями и раком шейки матки. Доказано, что при папилломавирусной инфекции риск прогрессии цервикальной интраэпителиальной неоплазии (ЦИН) II в рак *in situ* равен 1% за год наблюдения, а риск прогрессии ЦИН II в ЦИН III за два года равен 16 % [4].

Несмотря на то, что существуют различные мнения о продолжительности латентного периода озлокачествления (от 2 до 12 лет и более), в настоящее время надежные морфологические критерии, которые позволяли бы судить о прогнозе ЦИН разной степени тяжести, отсутствуют.

Для прогнозирования течения предопухолевого процесса имеет большое значение определение баланса пролиферативной активности и апоптоза. В основе иммуногистохимической оценки пролиферации лежит использование антител к Ki-67 [3]. Нарушения механизма развития апоптоза могут наступать тогда, когда ключевой ген этого процесса *wt p53* теряет свою функцию. Это может наступить в результате мутации гена *wt p53* с образованием мутантного онкопротеина — *mt p53*, что наблюдается в условиях патологии или в результате блокады *wt p53* другими протеинами, к которым, в первую очередь, относится *bcl-2*. Установлено, что онкопротеин *bcl-2* является одним из главных ингибиторов апоптоза [3].

Существует мнение, что рост клеток, импортированных вирусом папилломы человека (ВПЧ) 16/18, может изменяться под действием вируса простого герпеса (ВПГ) [6]. В ряде исследований показано, что инфекция ВПГ 2 предшествует ВПЧ, в других, более многочисленных, имеются данные о том, что ВПГ 2 действует на поздних стадиях канцерогенеза [5]. Это свидетельствует о том, что и ВПЧ, и ВПГ, особенно ВПГ 2, способны индуцировать плоскоклеточную карциному. Многочисленные исследования свидетельствуют о наличии связи между герпе-

тической инфекцией гениталий и онкологическими заболеваниями шейки матки [2]. Однако прямых доказательств этиологической роли ВПГ в развитии рака шейки матки нет.

**Цель работы:** изучение взаимосвязи экспрессии Ki-67, bcl-2, p53 с выраженностью иммуногистохимической реакции при герпетическом поражении у женщин с папилломавирусной инфекцией шейки матки.

### **Материал и методы**

Для комплексного анализа было отобрано 22 биоптата женщин с диагнозом ЦИН III, состоявших на учете в Витебском областном клиническом онкодиспансере. Из парафиновых блоков отобранных биоптатов делались срезы толщиной 5 мкм, которые депарафинировались в ксилоле, спиртах и окрашивались гематоксилином и эозином.

Оценка морфологических параметров проводилась с использованием светового оптического микроскопа «Carl Zeiss» Axiostar 40 при увеличении 100, 200 и 400. При исследовании срезов, окрашенных гематоксилином и эозином, оценивались такие морфологические параметры как степень ЦИН, наличие герпетического и папилломавирусного поражения. Для выявления пролиферативной активности клеток использовалось иммуногистохимическое окрашивание гистологических срезов с применением моноклональных антител к Ki-67. Для определения мутантного p53 протеина использовали моноклональные мышинные антитела. Выявление подавления апоптоза проводилось с использованием антитела к bcl-2 онкопротеину. Иммуногистохимическое определение герпетического поражения проводили с помощью поликлональных мышинных антител к ВПГ 2 типа. Фирма-производитель антител — ДАКО.

### **Результаты и обсуждение**

Из 22 случаев цервикальной интраэпителиальной неоплазии в одном случае ( $5 \pm 4,6$  %) иммуногистохимическая реакция была негативной. После проведения морфометрического анализа остальные биоптаты (21 случай) были разделены на три группы. В первую группу вошли 5 ( $24 \pm 0,09$  %) случаев со слабо выраженной экспрессией вирусных антигенов. Вторую группу составили также 5 ( $24 \pm 0,09$  %) случаев с умеренно выраженной реакцией. В третью группу вошли 11 ( $52 \pm 0,11$  %) биоптатов ЦИН III с выраженной экспрессией антигенов вируса простого герпеса 2 типа.

Таблица 1 — Среднее количество Ki-67, bcl-2 и p53 положительных клеток при различной степени выраженности экспрессии антигенов вируса ВПГ II типа

Выраженность экспрессии	Ki-67	Bcl-2	p53
+	228,40 ± 51,78	232,80 ± 116,67	66,90 ± 35,17
++	303,00 ± 78,18	58,80 ± 10,29	64,20 ± 30,44
+++	493,73 ± 68,17	53,18 ± 20,78	87,42 ± 29,27
Среднее групп	385,14 ± 48,14	97,29 ± 32,46	77,01 ± 18,26

«+» слабо выраженная экспрессия; «++» умеренно выраженная экспрессия; «+++» выраженная экспрессия

При анализе среднего количества Ki-67 позитивных клеток было выявлено нарастание пролиферативной активности с увеличением выраженности экспрессии герпетического поражения. В отличие от Ki-67, количество bcl-2 положительных клеток снижалось при нарастании экспрессии антигенов вируса. Экспрессия p53 была приблизительно одинаковой во всех группах (таблица 1).

Применив непараметрический критерий Краскела-Уоллиса, мы провели сравнения меж-

ду указанными группами в зависимости от степени экспрессии исследуемых маркеров. Было обнаружено, что пролиферативная активность статистически значимо связана с выраженностью экспрессии герпетического поражения (тест Краскела-Уоллиса  $H = 6,106$ ;  $p = 0,04$ ) (рисунок 1). При парном сравнении с помощью непараметрического критерия Манна-Уитни количество Ki-67 позитивных клеток было статистически значимо выше в группе с выраженной экспрессией антигенов простого герпеса ( $p = 0,02$ ).

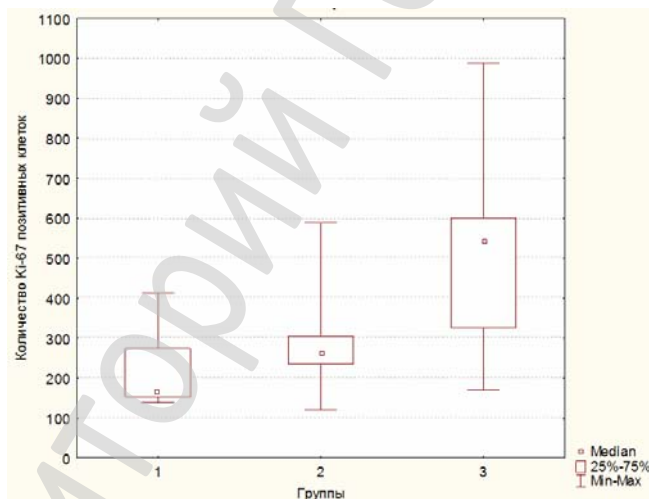


Рисунок 1 – Связь герпетического поражения при ЦИН III шейки матки с экспрессией Ki-67 (тест Краскела-Уоллиса)

Использование непараметрического критерия Краскела-Уоллиса также показало статистически значимую связь между слабо позитивной реакцией с антигенами ВПГ 2 и выраженной экспрессией ингибитора апоптоза bcl-2 ( $H = 6,393$ ;  $p = 0,04$ ). Парное сравнение групп с помощью критерия Манна-Уитни показало, что в группе пациентов со слабой позитивной реакцией с вирусом простого герпеса экспрессия ингибитора апоптоза достоверно выше, чем в группе с выраженной позитивной реакцией ( $p = 0,03$ ). Статистически значимой связи между экспрессией p53 в исследуемых группах не было обнаружено (тест Краскела-Уоллиса  $H = 0,086$ ;  $p = 0,96$ ). Парное сравнение групп также не выявило статистически значимых различий в уровне накопления мутантного p53 при герпетическом поражении различной степени выраженности.

### Выводы

Выраженная экспрессия антигенов вируса простого герпеса 2 типа сопровождается повышением пролиферативной активности при ЦИН III шейки матки ( $p = 0,04$ ), в то время как при слабо выраженной положительной реакции с ВПГ 2 наблюдается более высокий уровень экспрессии ингибитора апоптоза bcl-2 ( $p = 0,04$ ). Полученные данные свидетельствуют о канцерогенном влиянии герпетического поражения при предраковых процессах шейки матки у женщин с папилломавирусной инфекцией. Таким образом, выявление ВПГ 2, в особенности его выраженной экспрессии, следует относить к неблагоприятным прогностическим маркерам.

### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Злокачественные новообразования в Беларуси / С. М. Поляков [и др.]; под ред. И. В. Малаховой, И. В. Залуцкого. — Мн.: РНПЦ М.Т., 2009. — 205 с.

2. Мазярская, М. М. Проблема генитального герпеса в гинекологии и акушерстве / М. М. Мазярская // Литооборот. — Москва, 1997 [Электронный ресурс]. — 1997 — Режим доступа: <http://www.med2000.ru/perevod/article261.htm>. — Дата доступа: 13.07.2007.

3. Руководство по иммуногистохимической диагностике опухолей человека / под ред. С. В. Петрова, Н. Г. Райхмана. — Казань, 2000. — 287 с.

4. Natural history of dysplasia of the uterine cervix / P. Holowaty [et al.] // J. Natl. Cancer. Inst. — 1999. — № 91(3). — P. 252–258.

5. Macnab, J. C. M. Herpes simplex virus and human cytomegalovirus: their role in morphological transformation and genital cancers / J. C. M. Macnab // J. Gen. Virol. — 1987. — Vol. 68. — P. 2525–2550.

6. Wingo, P. A. Cancer Statistics / P. A. Wingo, T. Tong, S. Bolden // CA Cancer J. Clin. — 1995. — Vol. 45. — P. 8–30.

УДК 616.22-006.52-053.2

## ФАКТОРЫ, СПОСОБСТВУЮЩИЕ ЧАСТОМУ РЕЦИДИВУ РЕСПИРАТОРНОГО ПАПИЛЛОМАТОЗА ГОРТАНИ У ДЕТЕЙ

Е. П. Меркулова<sup>1</sup>, Е. А. Баранаева<sup>1</sup>, Е. И. Стульба<sup>2</sup>, О. А. Мазаник<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск  
<sup>2</sup>3-я детская городская клиническая больница, г. Минск

При дополнительном включении ФГДС исследования в алгоритм обследования детей с рецидивирующим респираторным папилломатозом гортани ( $n = 7$ ), находящихся на диспансерном учете у врачей-оториноларингологов в г. Минске, у 85,7 % детей ( $n = 6$ ) были выявлены различные варианты кислотозависимой патологии верхних отделов желудочно-кишечного тракта. У 42,9 % обследованных нами детей ( $n = 3$ ) было выявлено нарушение функции внешнего дыхания по obstructivному типу (скрытая, легкая степень). У 100 % детей ( $n = 7$ ) установлен дисбаланс иммунологической активности по фагоцитарному звену разной степени выраженности.

**Ключевые слова:** рецидивирующий респираторный папилломатоз гортани, гастроэзофагальный рефлюкс, функция внешнего дыхания

## CONTRIBUTORY FACTORS OF FREQUENT RELAPSES OF RESPIRATORY PAPILLOMATOSIS OF LARYNX IN CHILDREN

E. P. Merkulova<sup>1</sup>, E. A. Baranaeva<sup>1</sup>, E. I. Stulba<sup>2</sup>, O. A. Mazanik<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Belarusian State Medical University, Minsk  
<sup>2</sup>Children City Clinical Hospital No.3, Minsk

By the additional inclusion of fibrogastroduodenoscopy of the investigation to the algorithm of the examination of children with recurrent respiratory papillomatosis of larynx ( $n = 7$ ), registered on the clinical books of the specialists in otorhinolaryngology in Minsk, 85,7 % of children ( $n = 6/7$ ) revealed different variants of кислотозависимой pathology of the upper parts of gastrointestinal tract. Of the examined children, 42,9 % ( $n = 3/7$ ) revealed respiratory impairment of obstructive type (latent, slight stage). 100 % of the children ( $n = 7/7$ ) were diagnosed to possess disbalance of immunological activity of phagocyte section to the variable extent of evidence.

**Key words:** recurrent respiratory papillomatosis of larynx, гастроэзофагальный рефлюкс, respiratory function.

### Введение

В современной литературе нет единого мнения об этиопатогенезе респираторного папилломатоза гортани у детей. Особое значение среди основных факторов, определяющих течение заболевания, придается факторам, таким как тип ВПЧ, возраст ребенка при проявлении заболевания, иммунодефицитное состояние детского организма, нарушение гормонально-метаболического статуса, неполное удаление папилломатозных разрастаний хирургическими методами, не до конца отработанный алгоритм противовирусной противорецидивной терапии.

**Целью** нашего исследования явилось уточнение факторов, способствующих рецидивирующему течению респираторного папилломатоза гортани у детей, находящихся на диспансерном учете у врачей-оториноларингологов в г. Минске.

### Материал и метод

Нами специально отобрана самая тяжелая подгруппа пациентов, страдающих папилломатозом гортани. Выбор этой подгруппы обуслов-

лен риском развития стеноза дыхательных путей. Исследование проведено на базе оториноларингологического отделения 3-й детской городской клинической больницы г. Минска в период с декабря 2009 г. по январь 2010 г. Согласно отчету деятельности ЛОР-кабинетов детских поликлиник г. Минска за 2008–2009 гг., на диспансерном учете по поводу заболевания рецидивирующим респираторным папилломатозом гортани состоит 11 детей. Нами обследовано 7 детей в возрасте от 6 лет до 17 лет (5 мальчиков и 2 девочки). В алгоритм обследования пациентов дополнительно было включено: фиброгастроэнтерологическое исследование (ФГДС), определение рН слизистой гортани, определение функции внешнего дыхания (ФВД). От родителей пациентов было получено информированное письменное согласие на проведение обследования. Проведено анкетирование родителей с акцентированием на гастроэнтерологический анамнез детей. ФГДС исследование проведено по стандартной методике с использованием гастроинтестинальных