

Е.С. Свердлова, Т.В. Дианова

ПУТИ ПРОФИЛАКТИКИ РАКА ШЕЙКИ МАТКИ У ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ ЖЕНЩИН

Иркутский государственный институт усовершенствования врачей Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию (Иркутск)

В работе представлены критерии отбора пациенток с ВИЧ для терапии цитокинами при CIN II–III (использован Ронколейкин в авторской схеме). Использование Ронколейкина в комплексе с высокоактивной антиретровирусной терапией (ВААРТ) у ВИЧ-позитивных женщин позволяет отсрочить прогрессирование цервикальной интраэпителиальной неоплазии (ЦИН 2–3) в рак шейки матки.

Ключевые слова: ВИЧ, ВПЧ, заболевания шейки матки, Ронколейкин

POSSIBLE WAYS OF CERVICAL CANCER PREVENTING IN HIV-INFECTED WOMEN

E.S. Sverdlova, T.V. Dianova

Irkutsk State Institute of Postgraduate Medical Education, Federal Agency for Health and Social Development, Irkutsk

In this study the criteria of HIV patients selection for CIN II–III therapy with cytokines (Roncoleukin used in the author's scheme) are presented. Roncoleukin using combined with HAART in HIV-positive women can delay the CIN II–III progression to cervical cancer.

Key words: HIV, HPV, cervix diseases, Roncoleukin

По мере прогрессирования иммунодефицита у ВИЧ-инфицированных женщин с папилломавирусной инфекцией увеличивается удельный вес и степень тяжести дисплазий цервикального эпителия до 18,7 % (в 5,6 раза больше, чем в популяции) [1, 4]. Взаимодействие между вирусом папилломы человека (ВПЧ) и вирусом иммунодефицита человека приводит к увеличению патогенности ВПЧ у ВИЧ-инфицированных женщин [6, 9]. Более длительная экспозиция с ВПЧ объясняет увеличение риска появления неоплазий нижнего генитального тракта у ВИЧ-инфицированных пациенток: количество кондилом при вирусе папилломы человека типов 6 и 11 увеличивается в 3 раза, опухолей вагины и шейки матки — в 3,9 раза (риск инвазии 5,8–6,8) [8, 10]. При ВПЧ-инфицировании частота цервикальной интраэпителиальной неоплазии (ЦИН) у ВИЧ-позитивных женщин составляет 19–24 %, в основной популяции этот показатель составляет 0,5–5 %. Распространение и тяжесть папилломавирусной инфекции (ПВИ) определяется уровнем иммуносупрессии, вызванной вирусом иммунодефицита человека, и зависит от количества CD4⁺, CD4⁺/CD8⁺, CD8⁺, цитокинов Th2 (IL-4, IL-5 и IL-10) и Th1 (IL-2) [1, 2, 3, 7]. ВПЧ в присутствии ВИЧ реализует онкопрограмму за 6–12 месяцев. При этом выявленные изменения локального иммунитета в виде снижения фагоцитарной активности нейтрофилов, лизоцима, иммуноглобулинов, цитокинов влагалищной жидкости служат патогенетическим обоснованием локальной иммунотерапии [1, 3, 5].

Цель исследования: выявить особенности местного иммунитета при папилломавирусной инфекции у ВИЧ-инфицированных женщин с заболеваниями шейки матки и обосновать целесоо-

образность использования препарата Ронколейкин для локальной терапии заболеваний шейки матки.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В кабинете патологии шейки матки, созданном на кафедре акушерства и гинекологии ГОУ ДПО ИГИУВа, обследованы 444 ВИЧ-инфицированные женщины в возрасте от 20 до 34 лет с положительным результатом ВПЧ, из них у 293 (66 %) определен 16 и у 22 (5 %) 18 генотип. Длительность наблюдения составила от 1 до 5 лет. Диагноз заболевания шейки матки установлен в результате обследования, включавшего: визуальный осмотр, PAP-тест, кольпоскопию на цифровом видеокольпоскопе SENSITEC SLC-2006, гистологическое исследование биоптатов шейки матки и соскобов со стенок цервикального канала, выявление ВПЧ методом ПЦР. При положительном ВПЧ-скрининге проводилось генотипирование и количественный ВПЧ-тест «АмплиСенс ВПЧ ВКР Скрин-Титр FRT» производства ФГУН «ЦНИИ Эпидемиологии» Роспотребнадзора. Также исследовано содержание иммунокомпетентных клеток в крови и иммуноглобулинов в цервикальной слизи в 2 группах пациенток: первая — 197 ВИЧ-позитивных женщин без ВПЧ, вторая — 444 ВИЧ-инфицированные женщины с положительным результатом ВПЧ. Иммунный статус оценивали у 89 ВИЧ+, ВПЧ+ с ЦИН 2–3, определяя численность популяций CD4⁺ (Т-хелперы), CD8⁺ (Т-супрессоры) лимфоцитов, их соотношение (иммунорегуляторный индекс) и количество натуральных киллеров (CD16⁺) иммуноцитотоксическим методом (стрептавидин-биотиновый) с использованием реагентов «DakoCytomation», фирмы «Dako», Дания. Определялось содержание IgG, IgA, IgM в вагинально-цервикальном смыве методом радиальной иммунодиффузии в геле по

Манчини, с использованием наборов стандартных моноспецифических сывороток против иммуноглобулинов человека (IgG, IgA, IgM) и концентрация цитокина ИЛ-2 методом твердофазного ИФА в цервикальной слизи до и после лечения (наборы реагентов ProCon, IL-2).

Для локальной цитокинотерапии использовался отечественный интерлейкин-2 «Ронколейкин», разрешенный к применению приказом МЗ РФ № 249 от 31.08.95. Выбор препарата обусловлен его биологическими свойствами: способностью активировать и дифференцировать Т- и В-лимфоциты, натуральные киллеры, моноциты и макрофаги, баланс Т-хелперов и обеспечивать иммунную защиту, направленную против опухолевых клеток и возбудителей бактериальной, грибковой и вирусной природы.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Все обследованные ВИЧ-позитивные пациентки находились в третьей стадии заболевания (по В.В. Покровскому, 2000), из них большая часть женщин с ВИЧ (73 %) была репродуктивного возраста (20 – 34 года) с преобладанием полового пути инфицирования (до 80 %). При гинекологическом осмотре у 335 (75,4 %) ВИЧ-инфицированных пациенток нами выявлены признаки воспаления нижнего отдела генитального тракта: гиперемия слизистых, отек, патологические выделения из половых путей и контактная кровоточивость тканей при касании инструментами. При ВИЧ без ВПЧ выявлен хронический цервицит, ассоциированный с бактериальной флорой, грибами и нарушением биоценоза влагалища – у 157 (79,7 %), ЦИН 1 ст. на фоне воспаления – у 40 (20,3 %) женщин. Все ВИЧ+ пациентки имели различные ЗШМ. Хронический цервицит, ассоциированный с ВПЧ, в т.ч. кондиломы шейки матки выявлены у 275 (62 %), ЦИН 1 ст. – у 80 (18 %), ЦИН 2 ст. – у 62 (14 %), ЦИН 3 ст. – у 27 (6 %) женщин.

При проведении кольпоскопии определены особенности ВПЧ у женщин с ВИЧ. При простой кольпоскопии обнаружено, что экзоцервикс покрыт многослойным плоским эпителием (МПЭ) у 109 (24,5 %) больных. При расширенной кольпоскопии (проба с уксусом) у 335 (75,4 %) выявлены ненормальные кольпоскопические картины. УБЭ распространялся по всей поверхности экзоцервикса, имел слегка возвышающуюся неровную поверхность, трещиноватость (вид «подожвы»), был в основном непрозрачным с элементами грубой мозаики и пунктации (рис. 1), а также расположенными хаотично атипическими сосудами разного калибра (рис. 2), не сокращающимися под действием уксуса. При этом отсутствовали типичные признаки воспаления в виде расширенной сосудистой сети с быстрой и короткой реакцией на уксус, отека слизистой. При сочетании ВИЧ и заболеваний, передаваемых половым путем (ЗППП) на первом плане были признаки воспаления, при сочетании с кандидозом – признаки кандидоза, при бактериальном вагинозе – расширенная сосудистая сеть с контактным кровотоделением. После санации влагалища и проведения этиотропного лечения (по поводу кандидоза и бактериального вагиноза) па-

тологическая картина стала еще более четкой. При проведении Шиллер-теста участки гиперкератоза оставались непрокрашенными, а участки МПЭ, воспринимающие йод, накапливали его в виде отдельных более темных и возвышающихся точек.

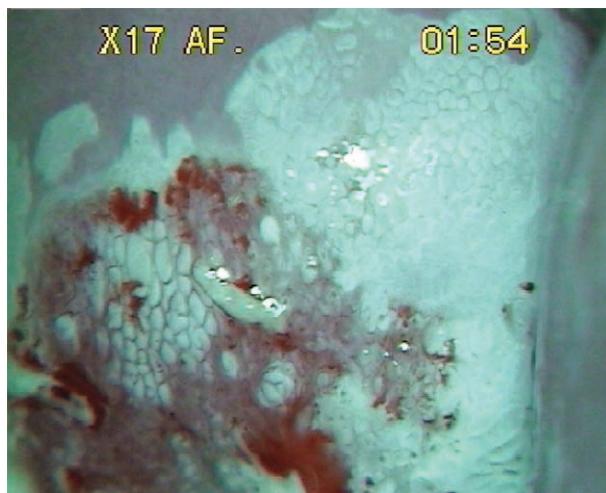


Рис. 1. Признаки ВПЧ при ВИЧ.



Рис. 2. Атипические сосуды при ЦИН3.

При исследовании мазков на онкоцитологию нормальную цитологическую картину (NIL) имели 68 (15,3 %) обследованных. Признаки воспаления (ASCUS) выявлены у 149 (33,5 %) женщин, LSIL – у 129 (29,0 %), HSIL – у 82 (18,4 %). РШМ диагностирован у 16 (3,6 %) ВИЧ инфицированных женщин.

При морфологическом исследовании биоптатов, полученных от женщин с ВИЧ-инфекцией и заболеваниями шейки матки выявлено: хронический цервицит – у 248 (55,9 %), ЦИН 1 – у 88 (19,8 %), ЦИН 2 – у 66 (14,9 %), ЦИН 3, рак на месте – у 22 (4,9 %), инвазивный РШМ – у 20 (4,5 %) обследованных.

Известно, что органом-мишенью для ВИЧ являются Т-клетки иммунной системы. Снижение численности Т-клеток и нарушение целостности кожных покровов делает организм легко доступ-

ным для других вирусов (ВПЧ). ВПЧ в присутствии ВИЧ реализует свою онкопрограмму за 6–12 месяцев. Существенный вклад в прогрессирование ВИЧ в сочетании с папилломавирусом вносит дисбаланс цитокинов, обусловленный переключением Th1-доминантного профиля цитокинов на Th2-доминантный. При сочетании ВИЧ с ВПЧ и морфологически подтвержденной ЦИН 2–3 (в отличие от ВИЧ без ПВИ) отмечается снижение показателей CD4⁺ – Т-хелперов с 33,5 % до 28,8 % и повышение CD8⁺ – цитотоксических Т-лимфоцитов с 26,2 % до 32,3 %, т. е. показатель соотношения клеток CD4⁺/CD8⁺ снизился (с 1,3 % до 0,8 %) преимущественно за счет дефицита CD4⁺-лимфоцитов. Уменьшение количества CD16⁺ (NK-лимфоцитов) с 13,6 % до 9,9 % сопровождалось дисбалансом иммуноглобулинов: повышением IgG (6,8 против 6,3 г/л) наряду со снижением IgM и IgA (с 0,94 и 1,08 до 0,89 и 0,98 г/л соответственно).

Критериями отбора для терапии цитокинами явились: больные, подписавшие информированное согласие, с рецидивом ЦИН через 3–6 месяцев после иссечения патологического очага радиоволновой петлей исключительно на экзоцервиксе без вовлечения цервикального канала; без сопутствующих ЗППП, бактериального вагиноза и кандидозного вагинита. Данным критериям соответствовала 21 пациентка. В зависимости от показателей иммунного статуса (CD4⁺, вирусная нагрузка) выделены 2 группы: первая – 7 пациенток с числом Т-клеток менее 200 и ВН более 1000 копий/мл, получавших ВААРТ, вторая – 14 женщин с числом Т-клеток более 200 и неопределяемой ВН. Ронколейкин вводился в толщу шейки матки в 2 точки за одно введение в дозе 500.000 ЕД, растворенных в 1 мл 0,9 % физиологического раствора. Курс лечения составил 3–5 процедур с интервалом 2–3 дня. После проведения первого курса Ронколейкина абсолютное число CD4⁺ лимфоцитов возросло в 1,5–2 раза по сравнению с исходным уровнем и у 15 пациенток увеличилось абсолютное количество NK-клеток. **Кольпоскопически у 5 женщин, получавших ВААРТ, наблюдалась положительная динамика (уксусно-белый эпителий стал более прозрачным с нежной мозаикой и пунктацией), а у 2 пациенток – эффекта не было. Во второй группе лечебный эффект наблюдался во всех случаях. Все достигнутые изменения фиксированы на фотографиях и сохранены в базе данных персонального компьютера, соединенного с видеокольпоскопом. Второй курс применения препарата, проведенный через 2 месяца после первого, способствовал рецидиву кандидозного вагинита у 9 пациенток обеих групп (независимо от ВААРТ). Через 3 месяца после лечения Ронколейкином у 7 больных, получавших ВААРТ, и у 5 из второй группы ЦИН 2–3 не прогрессировала, что подтверждено данными кольпоскопии, цитологии и патогистологического исследования. У 9 пациенток**

второй группы местного лечения Ронколейкином оказалось недостаточно, им была назначена ВААРТ в связи с прогрессирующим снижением Т-клеток (ниже 200) и ВН более 10000.

ВЫВОДЫ

При выборе метода лечения ЗШМ у ВИЧ-инфицированных женщин необходимо учитывать снижение местного иммунитета шейки матки на фоне приобретенного общего иммунодефицита, приводящего к стремительному прогрессированию ЦИН в рак шейки матки. Рецидив и наличие ЦИН 2–3 в условиях инфицирования ВПЧ, усугубляемое сопутствующей ВИЧ-инфекцией, требует проведения кроме хирургического лечения дополнительных мероприятий по коррекции нарушений местной иммунной системы. Использование рекомбинантного ИЛ-2 Ронколейкина восстанавливает взаимосвязи в системе общего и локального иммунитета, а в комплексе с ВААРТ позволяет отсрочить прогрессирование ЦИН 2–3 в рак шейки матки.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аутеншлюс А.И. и др. Оценка про- и противовоспалительных факторов иммунитета у женщин с онкологической патологией и дисплазией генитальной сферы // Цитокины и воспаление. – 2008. – Т. 7, № 2. – С. 18–22.
2. Дмитриев Г.А., Биткина О.А. Папилломавирусная инфекция. – М., 2006. – С. 12.
3. Жаринов Г.М. и др. Первый опыт локальной иммунотерапии онкогинекологических больных // Цитокины и воспаление. – 2002. – Т. 1, № 2. – С. 75.
4. Минкина Г.Н. Мониторинг цервикальных интраэпителиальных неоплазий // Патология шейки матки и генитальные инфекции / под ред. В.Н. Прилепской. – М.: МЕДпресс-информ, 2008. – С. 8–15.
5. Николаева З.К., Егорова В.Н., Козлов В.К. Ронколейкин® – рекомбинантный интерлейкин-2 человека: фармакология и биологическая активность: пособие для врачей. – СПб.: изд. С.-Петербург. ун-та, 2002. – 40 с.
6. Покровский В.В. и др. ВИЧ-инфекции: клиника и диагностика и лечение. – М.: ГОЭТАР-Мед., – 2000. – 496 с.
7. Полетаев А.Б. Клиническая и лабораторная иммунология. Избранные лекции. – М.: МИА, 2007. – С. 10.
8. Прилепская В.Н. Патология шейки матки и генитальные инфекции. – М.: МЕДпресс-информ, 2008. – С. 10.
9. Сячина Е.А. Эпидемиологические и клинико-лабораторные аспекты ВИЧ-инфекции в Иркутской обл.: Дис. ... канд. мед. наук. – 2005. – 142 с.
10. Хмельницкий О.К. Цитологическая и гистологическая диагностика заболеланий шейки и тела матки. – СПб., 2000. – 151 с.

Сведения об авторах

Свердлова Елена Семеновна – к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии ГОУ ДПО ИГИУВа (664079, г. Иркутск, мкр. Юбилейный, 100; тел.: 8 (3952) 60-26-03; e-mail: elena_sverdlova@mail.ru)
Дианова Татьяна Валерьевна – аспирант кафедры акушерства и гинекологии ГОУ ДПО ИГИУВа (664079, г. Иркутск, мкр. Юбилейный, 100; тел.: 8 (9027) 67-92-16; e-mail: tany_dianova@mail.ru)