

менции с точностью прогноза 80%. Выявленные нами сосудистые факторы риска являются потенциально устранимыми и корригируемыми, и проведение соответствующих и своевременных терапевтических меро-

приятий пациентам с ДЭ и умеренными когнитивными нарушениями позволит препятствовать у них прогрессивности течения когнитивных нарушений и развитию деменции.

ЛИТЕРАТУРА

1. Варакин Ю.Я. Эпидемиологические аспекты профилактики нарушений мозгового кровообращения. // Атмосфера. Нервные болезни. — 2005. — №2. — С. 4-10.
2. Дамулин И.В. Болезнь Альцгеймера и сосудистая деменция. / Под ред. Н.Н. Яхно. — М., 2002. — 85 с.
3. Захаров В.В., Яхно Н.Н. Синдром умеренных когнитивных расстройств в пожилом и старческом возрасте. // Русский медицинский журнал. — 2004. — №10. — С. 573-576.
4. Сосудистые заболевания нервной системы. / Под ред. Е.В.Шмидта. — М.: Медицина, 1975. — 664 с.
5. Чазова И.Е. Лечение артериальной гипертензии как профилактика ишемического инсульта. // Инсульт. Приложение к журналу неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова. — 2001. — № 3. — С. 3-7.
6. Яхно Н.Н., Захаров В.В., Локшина А.Б. Синдром умеренных когнитивных нарушений при дисциркуляторной энцефалопатии. // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. — 2005. — Т.105. — № 2. — С.13-17.
7. Яхно Н.Н., Дамулин И.В., Захаров В.В. Дисциркуляторная энцефалопатия: Метод. рекомендации. — М.: ММА, 2000. — 32 с.
8. Bowler J.V., Hachinski V. The concept of vascular cognitive impairment. // *Vascular cognitive impairment*. — 2002. — P. 9-26.
9. DiCarlo A., et al. Cognitive impairment without dementia in older people: prevalence, vascular risk factors, impact on disability. The Italian Longitudinal Study on Aging. // *Journal of American Geriatric Society*. — 2000. — N 48. — P. 775-782.
10. Fazekas F., et al. Pathologic correlates of incidental MRI white matter signal hyperintensities. // *Neurology*. — 1993. — Vol. 43. — P. 1683-1689.
11. Folstein M., et al. Mini-mental state: a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. // *Journal of Psychiatric Research*. — 1975. — №12. — P. 189-198.
12. Elias M.F., et al. Untreated blood pressure level is inversely related to cognitive functioning: the Framingham Study. // *American Journal of Epidemiology*. — 1993. — Vol. 138(6). — P. 353-364.
13. Gauthier S. Subclassification of mild cognitive impairment in research and in clinical practice. // *Alzheimer's Disease and Related Disorders Annual*. — 2004. — P. 61-70.
14. Grigsby J., et al. Prevalence of disorders of executive cognitive functioning among elderly. // *Neuroepidemiology*. — 2002. — N 21. — P. 213-220.
15. Launer L.J., et al. The association between midlife blood pressure level and late-life cognitive function. The Honolulu-Asia Aging Study. // *JAMA*. — 1995. — Vol. 274 (23). — P. 1846-1851.
16. O'Brien J.T., et al. Vascular cognitive impairment. // *Lancet Neurology*. — 2003. — N 2. — P. 89-98.
17. Reisberg B., et al. Staging: relevance for trial design in vascular burden of the brain. // *Vascular cognitive impairment*. — 2002. — P. 557-570.
18. Rockwood K., et al. Prevalence and outcomes of vascular cognitive impairment. // *Neurology*. — 2000. — N54. — P. 447-451.
19. Roman G., et al. Vascular Dementia: diagnostic criteria for research studies. Report from the NINDS-AIREN international workshop. // *Neurology*. — 1993. — № 43. — P. 250-260.
20. Ruitenberg A., et al. Blood pressure and risk of dementia: results from the Rotterdam study and the Gothenburg H-70 Study. // *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*. — 2001. — N 12(1). — P. 33-39.
21. The ICD-10 Classification of Mental and Behavioural Disorders: Diagnostic Criteria for Research. — Geneva, 1993. — P. 36-40.
22. Tzourio C., et al. Cognitive decline in individuals with high blood pressure: a longitudinal study in the elderly. EVA Study Group. *Epidemiology of Vascular Aging* // *Neurology*. — 1999. — N 53(9). — P. 1948-1952.

Информация об авторах: 664079, Иркутск, м/р Юбилейный, 100, ИГИУВ.
Шпрах Владимир Викторович — ректор, заведующий кафедрой, профессор, д.м.н.,
Суворова Илона Александровна — ассистент, к.м.н.

© ДИАНОВА Т.В., СВЕРДЛОВА Е.С. — 2010

ВОЗМОЖНЫЕ ПУТИ ПРОФИЛАКТИКИ РАКА ШЕЙКИ МАТКИ У ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ ЖЕНЩИН

Т.В. Дианова, Е.С. Свердлова

(Иркутский государственный институт усовершенствования врачей, ректор — д.м.н., проф. В.В. Шпрах, кафедра акушерства и гинекологии, зав. — д.м.н., проф. С.И. Кулинич)

Резюме. В защите от вируса папилломы человека (ВПЧ) доказано участие иммунной системы, поэтому заболеваемость папилломавирусной инфекцией, приводящая к цервикальной интраэпителиальной неоплазии (ЦИН) среди ВИЧ-позитивных женщин в 4 раза выше в сравнении с ВИЧ-негативными. ВПЧ в присутствии ВИЧ реализует онкопрограмму за 6-12 месяцев. Существенный вклад в прогрессирование ВИЧ в сочетании с папилломавирусом вносит дисбаланс цитокинов. Определены критерии отбора пациенток с ВИЧ для терапии цитокинами при ЦИН 2-3 (использован «Ронколейкин» в авторской схеме). Использование Ронколейкина в комплексе с высокоактивной антиретровирусной терапией у ВИЧ-позитивных женщин позволяет отсрочить прогрессирование ЦИН 2-3 в рак шейки матки.

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

POSSIBLE WAYS OF PREVENTION OF CERVICAL CANCER IN HIV-INFECTED WOMEN

T.V. Dianova, E.S. Sverdlova

(Irkutsk State Institute of Postgraduate Medical Education)

Summary. The participation of immune system has been proved in defense from the human papillomavirus (HPV), so the incidence of HPV infection leading to cervical intraepithelial neoplasia (CIN) among HIV-positive women is 4 times higher compared to HIV-negative. HPV in the presence of HIV realizes oncorogramme for 6-12 months. Cytokine imbalance contributes to significant progression of HIV in combination with papillomavirus. The criteria of selection of patients with HIV for therapy with cytokines in CIN 2-3 (Roncoleukin is used on the author's scheme) have been defined. Using Roncoleukin in combination with highly active antiretroviral therapy in HIV-positive women can delay the progression of CIN 2-3 to cervical cancer.

Key words: HIV, Human Papillomavirus, diseases of the cervix, Roncoleukin.

В защите от вируса папилломы человека (ВПЧ) доказано участие иммунной системы, поэтому заболеваемость папилломавирусной инфекцией, приводящая к цервикальной интраэпителиальной неоплазии (ЦИН) среди ВИЧ-позитивных женщин в 4 раза выше в сравнении с ВИЧ-негативными. ВПЧ в присутствии ВИЧ реализует онкопрограмму за 6-12 месяцев. Существенный вклад в прогрессирование ВИЧ в сочетании с папилломавирусом вносит дисбаланс цитокинов. Определены критерии отбора пациенток с ВИЧ для терапии цитокинами при ЦИН 2-3 (использован «Ронколейкин» в авторской схеме). Использование Ронколейкина в комплексе с высокоактивной антиретровирусной терапией (ВААРТ) у ВИЧ-позитивных женщин позволяет отсрочить прогрессирование ЦИН 2-3 в рак шейки матки (РШМ).

По мере прогрессирования иммунодефицита у ВИЧ-инфицированных женщин с папилломавирусной инфекцией (ПВИ) 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 цервикальных интраэпителиальных неоплазий у ВИЧ-позитивных женщин составляет 19-24%, в основной популяции этот показатель составляет 0,5-5%. Распространение и тяжесть 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 ПВИ у ВИЧ-инфицированных женщин с заболеваниями шейки матки и обосновать целесообразность использования препарата «Ронколейкин» для локальной терапии заболеваний шейки матки.

Материалы и методы

В кабинете патологии шейки матки, созданном на кафедре акушерства и гинекологии 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 ЗШМ 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⁺) иммуноцитохимическим методом (стрептавидин-биотинный) 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 Минздрава РФ №249 от 31.08.1995 г. 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.

В работе с пациентами соблюдались этические принципы, предъявляемые Хельсинской Декларацией Всемирной медицинской ассоциации World Medical Association Declaration of Helsinki (1964, 2000 ред.).

Обработку полученных результатов производили на персональном компьютере Intel Pentium IV-600 с применением стандартных пакетов программ прикладного статистического анализа (Statistica for Windows 6.0, Microsoft Excel 2007 и др.) Проверку гипотез о равенстве двух средних проводили с помощью t-критерия Стьюдента. Критический уровень значимости нулевой статистической гипотезы (об отсутствии значимых различий или факторных влияний) принимали 0,05.

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 (73,0%) была репродуктивного возраста (20-34 года) с преобладанием полового пути инфицирования (до 80,0%). При гинекологическом осмотре у 335 (75,4%) ВИЧ-инфицированных пациенток нами выявлены признаки воспаления нижнего отдела генитального тракта: гиперемия слизистых, отёк, 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 пациентки с ВИЧ+ и ВПЧ + имели различные заболевания шейки матки. Хронический цервицит, ассоциированный с ВПЧ, в т.ч. кондиломы шейки матки выявлены у 275 (62,0%), ЦИН 1 ст. — у 80 (18,0%), ЦИН 2 ст. — у 62 (14,0%), ЦИН 3 ст. — у 27 (6,0%) 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. Уксусно-белый эпителий (УБЭ) распространялся по всей поверхности экзоцервикса; имел слегка возвышающуюся неровную поверхность, трещиноватость (вид «подожвы»), был в основном непрозрачным с элементами грубой мозаики и пунктации, а также расположенными хаотично атипическими сосудами разного калибра, 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 на первом плане были признаки воспаления, при

сочетании с кандидозом — признаки кандидоза, при бактериальном вагинозе — расширенная сосудистая сеть с контактным кровоотделением. После санации влагалища и проведения этиотропного лечения (по поводу кандидоза и бактериального вагиноза) патологическая 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.

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 ЗШМ выявлено: хронический цервицит диагностирован 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 доступным 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%, таким образом показатель соотношения клеток CD4⁺/CD8⁺ снизился (с 1,3 до 0,8%) преимущественно за счет дефицита CD4⁺-лимфоцитов. Уменьшения 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 ва-

гиноза 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 500000 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 (УБЭ) стал более прозрачным с нежной мозаикой и пунктацией), а у 2 пациенток — эффекта не было. Во второй группе лечебный эффект наблюдался во всех случаях (уменьшение распространенности УБЭ, мозаики и пунктации). 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 (не зависимо 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.

Таким образом, при выборе метода лечения заболеваний шейки матки у ВИЧ-инфицированных женщин необходимо учитывать снижение местного иммунитета шейки матки на фоне приобретенного общего иммунодефицита, приводящего к стремительному прогрессированию ЦИН в РШМ. 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. Аутеншилюс А.И., Лыков А.П. 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. — 80 с.
3. Жаринов Г.М., Молчанов О.Е., Агафонова М.В., Румянцев С.Ю. 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-во СПб. ун-та, 2002. — 40 с.

6. Покровский В.В., Ермак Т.Н. 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. — 184 с.
8. Прилепская В.Н. Патология шейки матки и генитальные инфекции — М.: МЕДпресс-информ, 2008. — 384 с.
9. Сячина Е.А. Эпидемиологические и клинико-лабораторные аспекты ВИЧ-инфекции в Иркутской области: Дис... канд. мед. наук. — Иркутск, 2005. — 142 с.
10. Хмельницкий О.К. Цитологическая и гистологическая диагностика заболеваний шейки и тела матки. — СПб., 2000. — 151 с.

Информация об авторах: 664079, Иркутск, м/р Юбилейный 100, тел. (3952) 602-603, e-mail: elena_sverdlova@mail.ru, tany_dianova@mail.ru
Свердлова Елена Семеновна — к.м.н., доцент;
Дианова Татьяна Валерьевна — аспирант.