



4842325

Дианова
Татьяна Валерьевна

**ЗАБОЛЕВАНИЯ ШЕЙКИ МАТКИ
У ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ
(КЛИНИКА, ДИАГНОСТИКА, ЛЕЧЕНИЕ)**

14.01.01 – акушерство и гинекология

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Пермь – 2011

7 АПР 2011

Работа выполнена на базе ГПЦ г. Иркутска и Иркутского областного центра по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями

Научный руководитель

Доктор медицинских наук, профессор Кулинич Светлана Ивановна

Официальные оппоненты:

Доктор медицинских наук, профессор Дворянский Сергей Афанасьевич

Кандидат медицинских наук Ширяева Юлия Владимировна

Ведущее учреждение:

Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Омская государственная медицинская академия Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию»

Защита диссертации состоится «19» Апреля 2011 года в ____ часов на заседании диссертационного совета Д208.067.04 при Государственном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Пермская государственная медицинская академия им. акад. Е.А. Вагнера Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию» по адресу 604000 г.Пермь, ул. Петропавловская, д. 26.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ГОУ ВПО «Пермская государственная медицинская академия им. акад. Е.А. Вагнера Росздрава»

Автореферат разослан «16» мая 2011 г.

Ученый секретарь диссертационного совета
доктор медицинских наук, профессор

Сандакова Е.А.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы

Несмотря на современные достижения в диагностике и лечении заболеваний шейки матки – эта проблема остается одной из важнейших в акушерстве и гинекологии за счет повышения заболеваемости раком шейки матки в репродуктивном возрасте. У женщин до 29 лет среднегодовой темп прироста составляет 2,1% (Munoz N., Bosch F., 1993; Чиссов В.И., Старинский В.В., Петрова В.Г., 2005). Высокая частота неопластических процессов шейки матки объясняется возрастающей распространенностью папилломавирусной инфекции (Прилепская В.Н., Рудакова Е.Б., Кононов А.В., 2002). Информационный бюллетень ВОЗ от 09.07.1996 официально подтвердил, что причиной возникновения рака шейки матки является ВПЧ. Другой, не менее значимой медицинской проблемой, стала ВИЧ-инфекция вследствие роста частоты и влияния на уровень здоровья и воспроизводство населения (Мамедова С.Р., 2005; Покровский В.В., 2006; Bonell Chris., 2001; Lasser L., Langlet Ph., Sidi B., 2005). В мире ежегодно беременность наступает примерно у 1500000 ВИЧ-инфицированных женщин (Brady S.K., Evans A.L., 2006). По данным Рахмановой А.Г. (2005), в России зарегистрировано более 80 тыс. ВИЧ-инфицированных женщин, около 85% из которых находятся в фертильном возрасте. Особую актуальность представляет проблема заболеваний шейки матки у ВИЧ-инфицированных беременных. Взаимовлияние ВИЧ и ВПЧ во время беременности изучено недостаточно (Орлова О. А., 2005; Гусакова Н.С., 2006; Сенаторова Л. В., 2006; Иванова Э. С., 2007). По мнению Arbeit J.M. (1996), во время беременности имеется повышенная чувствительность эпителия шейки матки к ВПЧ, связанная с возрастающим влиянием эстрогенов и прогестерона, которые увеличивают экспрессию вируса папилломы человека 16 типа в цервикальном эпителии, и с особенностями «двойного иммунодефицита» во время беременности, при наличии ВИЧ-инфекции (Саловникова В.Н., 2007, 2008). Активная роль иммунной системы в канцерогенезе РШМ подтверждается тем, что больные с

иммуносупрессивными состояниями, в частности, ВИЧ-инфицированные, часто имеют ВПЧ-ассоциированные дисплазии и рак шейки матки (Биджиева Б.А., 2008). В структуре причин смерти женщин моложе 30 лет рак шейки матки составляет 8,5% (Чиссов В.И., Старинский В.В., Петрова В.Г., 2005) и выходит на первое место у женщин с ВИЧ-инфекцией (Гос. доклад о состоянии здоровья населения РФ, 2001). Частота РШМ у ВИЧ-позитивных пациенток оказалась в 12 раз выше, чем в популяции, причем РШМ развивался у больных в сроки от 6 месяцев до 2 лет (Свердлова Е.С., 2009). Выявление особенностей течения заболеваний шейки матки и выбор лечебной тактики у ВИЧ-позитивных женщин представляет большой научный и практический интерес.

Цель исследования: изучить влияние вируса папилломы человека на течение заболеваний шейки матки у ВИЧ-инфицированных женщин во время и вне беременности и разработать лечебные алгоритмы.

Задачи исследования:

1. Определить частоту и нозологические формы заболеваний шейки матки у ВИЧ-инфицированных женщин во время и вне беременности.
2. Оценить состояние эпителия шейки матки при цитологическом, кольпоскопическом, морфологическом обследовании у ВИЧ-инфицированных во время и вне беременности.
3. Оценить влияние ВИЧ-инфекции на течение цервикальных интраэпителиальных неоплазий, ассоциированных с папилломавирусом вне и во время беременности.
4. Изучить воздействие Ронколейкина на прогрессию дисплазий эпителия шейки матки 2-3 ст. у ВПЧ и ВИЧ-инфицированных женщин.
5. Разработать алгоритм ведения и лечения заболеваний шейки матки у ВИЧ-инфицированных женщин.

Научная новизна исследования

- Впервые определена частота и структура заболеваний шейки матки у ВИЧ-инфицированных женщин г. Иркутска, а также факторы риска их возникновения. Показана роль урогенитальных инфекций в развитии заболеваний шейки матки у ВИЧ-инфицированных женщин при беременности.
- Впервые определены кольпоскопические, цитологические и морфологические особенности заболеваний шейки матки у ВИЧ-инфицированных женщин вне и во время беременности.
- Определены сроки прогрессии ЦИН у ВИЧ-инфицированных женщин вне и во время беременности в условиях двойного инфицирования.
- Оценено состояние местного иммунитета при ЦИН в условиях двойного инфицирования ВИЧ и ВПЧ.
- Разработаны показания и методика применения препарата Ронколейкин у ВИЧ-инфицированных женщин с заболеваниями шейки матки вне беременности для профилактики прогрессии ЦИН в рак шейки матки.
- Разработана тактика ведения женщин, инфицированных ВИЧ и ВПЧ.

Практическая значимость работы

Обоснована необходимость комплексного обследования (кольпоскопическое, цитологическое, морфологическое исследование, ВПЧ-тестирование, определение иммунного статуса и вирусной нагрузки ВИЧ) ВИЧ-инфицированных женщин с целью раннего выявления патологии шейки матки.

Предложена тактика ведения ВИЧ-инфицированных беременных с заболеваниями шейки матки.

Разработан алгоритм лечения заболеваний шейки матки (ЦИН 1 ст. – ЦИН 3 ст.) у ВИЧ-позитивных женщин вне беременности.

Результаты исследования используются в женских консультациях, гинекологических и акушерских стационарах, учебном процессе кафедры акушерства и гинекологии ГОУ ДПО ИГИУВа.

Положения, выносимые на защиту:

1. Частота цервикальных интраэпителиальных неоплазий у ВИЧ - инфицированных женщин в 3 раза выше, чем у женщин без ВИЧ и составляет 43%, рак шейки матки формируется в 5% наблюдений. Сроки перехода дисплазии эпителия шейки матки 2-3 ст. в цервикальный рак составляют от 6 месяцев до 2 лет.
2. Прогрессия цервикальных интраэпителиальных неоплазий 2-3 ст. в рак шейки матки у женщин с ВИЧ происходит с увеличением срока гестации и после самостоятельных родов даже при нормальных показателях CD4+ (более 0,350) и низкой вирусной нагрузке ВИЧ (менее 1000 копий/мл) при отсутствии высокоактивной антиретровирусной терапии.
3. Диагностический алгоритм ведения ВИЧ-инфицированных женщин с заболеваниями шейки матки (мазок на атипические клетки, ВПЧ-скрининг, кольпоскопия, морфологическое исследование) и лечебная тактика, включающая высокоактивную антиретровирусную терапию, Ронколейкин и хирургическое лечение, способствуют предотвращению перехода цервикальной интраэпителиальной неоплазии в рак шейки матки.

Апробация работы

Результаты исследования доложены на V Конференции молодых ученых России с международным участием «Фундаментальные науки и прогресс клинической медицины», май 2008г., Москва, ММА им. Сеченова; на конференции клинических ординаторов ГОУ ДПО ИГИУВа, июнь 2008г.; на II международной конференции «Ранние сроки беременности: проблемы, пути решения, перспективы», Москва, РУДН, май 2009; на региональной научно-практической конференции акушеров-гинекологов,

Братск, 2010; на научно-практической междисциплинарной конференции «Актуальные вопросы инфекционной патологии», Ангарск, 2011 г., на областной отчетной конференции, Иркутск, март 2011.

Реализация полученных результатов

Результаты проведенных исследований внедрены в клиническую практику ГПЦ г. Иркутска, женских консультаций гг. Иркутска, Ангарска, Братска; используются на курсах повышения квалификации и стажировках акушеров-гинекологов Сибирского Федерального округа. По теме диссертации опубликовано 20 печатных работ.

Структура диссертации

Диссертация изложена на 150 стр. машинописного текста, состоит из 4 глав, которые включают введение, обзор литературы, материалы и методы, результаты собственных исследований, обсуждение полученных результатов исследования, заключение, выводы, практические рекомендации. Список литературы содержит 176 источников, из них 100 отечественных авторов и 76 зарубежных.

Иллюстрирована 8 таблицами, 21 диаграммой и 44 фотографиями.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Для решения поставленных задач, на сугубо добровольной основе с информированным согласием на наблюдение и лечение в специализированном кабинете патологии шейки матки за 2006-2010 гг. нами обследованы 277 ВИЧ-инфицированных женщин, из них – 124 беременных и 153 – после родов. Так же обследованы 146 ВИЧ-негативных беременных на различных сроках гестации и 341 женщина после родов. Осмотры проводились каждый триместр беременности и через 3, 6, 9, 12 мес. и 2-3 г. после родов. Всего обследовано 764 пациентки. ВИЧ-позитивные женщины состояли на учете в женской консультации и в областном центре по профилактике и борьбе со

СПИД и инфекционными заболеваниями г. Иркутска. Стадия ВИЧ-инфекции устанавливалась по классификации В.В. Покровского (2001). Согласно приказу МЗ РФ №375 от 30.05.2005 «Об утверждении стандарта профилактики передачи ВИЧ-инфекции от матери ребенку» проводились химиопрофилактика и лечение ВИЧ-инфицированных беременных.

Состояние шейки матки оценивали по стандарту: осмотр в зеркалах, цитологическое исследование мазков из цервикального канала (цитологическая классификация Бетесда, 2001), кольпоскопия (Международная кольпоскопическая классификация, 2002), выявление ИППП, в т.ч. ПЦР на ВПЧ, морфологическое исследование (гистологическая классификация, 2003). Диагноз формулировали согласно МКБ-10 (1989) (табл. 1):

Таблица 1.

Группы обследованных женщин и методы исследования

Методы обследования	Количество обследованных в исследуемых группах			
	ВИЧ «+» беременные	ВИЧ «-» беременные	ВИЧ «+» женщины после родов	Женщины, не инфицированные ВИЧ после родов
Комплексное клиническое обследование (общесоматическое, гинекологическое, лабораторное)	124	146	153	341
Расширенная кольпоскопия	372	438	459	1023
Цитологическое исследование мазков с экто- и эндоцервикса	372	438	306	682
Гистологическое исследование биоптатов шейки матки	40	38	125	134
ВПЧ тестирование	56	98	75	188
Бактериологическое исследование на флору	62	123	60	100
Обследование на ИППП: ПЦР, ИФА	72	66	153	341
Иммунологическое обследование, показатели Т-клеточного иммунитета	124	30	107	24

Кольпоскопия проводилась на цифровом видеокольпоскопе «SENSITEC SLC-2006» с использованием 5-% раствора уксуса и Шиллер-теста. Цитологическое исследование мазков с экзо- и эндоцервикса выполнялось с окраской по Романовскому-Гимзе. Выявление ДНК ВПЧ и хламидий проводили методом ПЦР. Микрофлора влагалища и цервикального канала оценена бактериологическими методами. Выполняли гистологическое исследование материала, полученного путем прицельной биопсии шейки матки и соскоба слизистой цервикального канала. Для морфологической характеристики из архивных парафиновых блоков 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. Для определения численности популяций CD4+ (Т-хелперы) и CD8+ (Т-супрессоры) лимфоцитов, их соотношения (иммунорегуляторный индекс) использовали метод проточной цитометрии. Определение иммуноглобулинов классов А,М,С проводили методом ИФА в вагинально-цервикальном смыве при ЦИН до и после применения Ронколейкина. Обработку полученных результатов производили с применением Statistica for Windows 6.0, Microsoft Excel 2007 – вычисление средних величин (М), ошибки средней (m), квадратичного отклонения, выборочной дисперсии, вариабельности. Показатель достоверности различий (р) определен по таблице Стьюдента-Фишера. При сравнении показателей по группам достоверность различий вычисляли с использованием непараметрических критериев статистической оценки, в выборках небольшого объема $n \leq 30$ – критерий Вильконсона-Мана-Уитни, доверительные вероятности, и доверительные пределы генеральной средней. Использовались общепринятые уровни значимости: $p < 0,05$; $p < 0,01$. При $p < 0,05$ вероятность безошибочного прогноза соответствовала 95%, при $p < 0,01$ – 99%.

Результаты исследования

По результатам клинического обследования беременных, в основной группе из 124 пациенток диагноз ВИЧ был установлен до беременности у 112 (90,3%), при беременности – у 12 (9,7%). Половой путь передачи ВИЧ имел место у 107 (86,2%) женщины. У 33 (27%) ВИЧ-инфицированных пациенток отмечена большая частота раннего (до 16 лет) начала половой жизни и у 61 (49%) активного курения по сравнению с ВИЧ-отрицательными – 25 (17,0%) и 28 (19,0%) соответственно ($p < 0,01$). У пациенток обеих групп отмечалась высокая частота ИППП (89,6%) ($p < 0,01$). Известно, что до беременности 61 (49%) женщины из основной группы и 62 (42%) из контрольной имели ЗШМ. Из них лечение до наступления настоящей беременности в основной группе проведено 14 (23%) женщинам, тогда как в группе контроля 48 (78%). До настоящей беременности 79 (63,7%) ВИЧ-инфицированных женщин не посещали гинеколога. В ходе клинического исследования двукратно в 8-12 и в 26-28 недель ВИЧ-инфицированные беременные обследованы на уровень РНК ВИЧ в крови и показатели Т-клеточного иммунитета. Полученные данные представлены в таблице 2.:

Таблица 2.
Иммунограмма, вирусная нагрузка и показатели гемоглобина у беременных с ВИЧ в сроки гестации 8-12 и 26-28 недель

8-12 недель (до ВААРТ) N=124				26-28 недель (на фоне ВААРТ) N=43			
CD 3+*	CD 4+*	Вирусная нагрузка копий/мл **	Гемоглобин г/л*	CD 3+*	CD 4+*	Вирусная нагрузка копий/мл **	Гемоглобин г/л*
0,78	0,36	18627,17	105,83	1,44	0,49	822,25	112,92
±	±	±	±	±	±	±	±
0,13	0,04	7321,16	2,35	0,17	0,05	225,04	2,92

* $p < 0,01$, ** $p < 0,05$

Химиопрофилактику (ВААПТ) получали 43 беременные в сроках гестации 14-28 недель, на фоне которой вирусная нагрузка значительно снизилась с $18627,17 \pm 7321,16$ до $822,25 \pm 225,04$, наряду с возрастанием уровня CD4+ с $0,36 \pm 0,04$ до $0,49 \pm 0,05$.

По результатам ВПЧ тестирования 56 женщин основной группы положительный результат был получен у 52 (93%), из них у 34 (66%) определен 16 и у 3 (5%) 18 генотипы. В группе контроля из 98 беременных ВПЧ выявлен у 92 (93,5%). У 60 (65,1%) был выявлен ВПЧ 6 и 11 генотипов. У них преобладали кондиломатозные поражения вульвы и нижней трети влагалища. У 32 (34,9%) беременных были обнаружены 16, 18, 31, 45, 52, 56 генотипы. Результаты обследования беременных основной и контрольной групп на ИППП представлены на рис. 1.

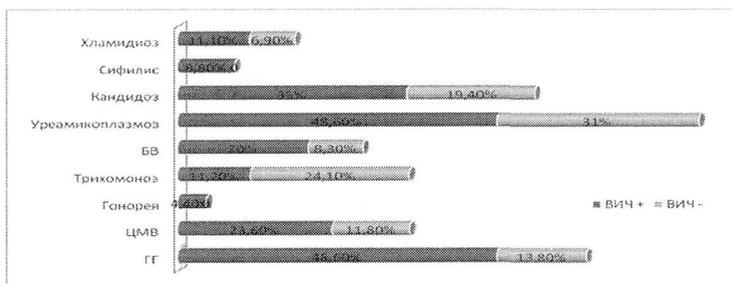
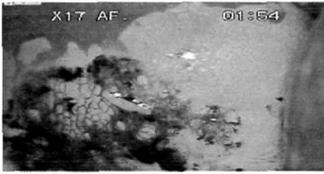


Рис 1. Распространенность ИППП у беременных*

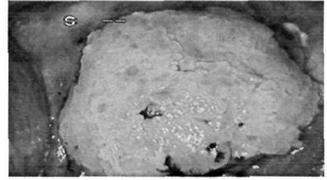
*- различия показателей между контрольной и основной группами достоверны ($p < 0,01$)

Всем беременным женщинам (270) при первой явке проведена кольпоскопия. Признаки ВПЧ обнаружены у 116 (93,5%) из 124 беременных с ВИЧ. При простой кольпоскопии экзоцервикс был покрыт МПЭ только у 15 (5,5%). При расширенной кольпоскопии у 53 (42,7%) выявлен УБЭ, распространяющийся по всему экзоцервиксу, трещиноватый, непрозрачный с элементами грубой мозаики и пунктации, а также атипическими сосудами разного калибра (фото 1, 2). При проведении Шиллер-теста участки УБЭ оставались непрокрашенными, а участки МПЭ, воспринимающие йод, накапливали его в виде отдельных более темных и возвышающихся точек (признаки ВПЧ-инфекции).



**Фото 1. РКС: грубая М + АС
беременность 23 недели**

В группе контроля УБЭ с участками мозаики, пунктации и экзофитные кондиломы



**Фото 2. РКС: экзофитная кондилома
беременность 22 недели**

обнаружены у 88 (60%) беременных.

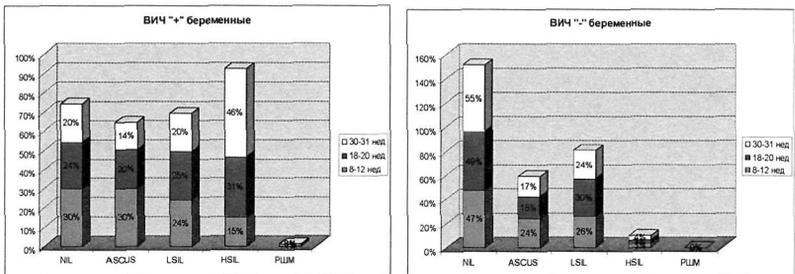


Рис 2. Результаты цитологического исследования цервикальных мазков у беременных в обследуемых группах по триместрам *

* - различия показателей между контрольной и основной группами достоверны ($p < 0,01$)

Из 124 у 81 ВИЧ-положительной беременной без ВААПТ были выполнены цитологические исследования. Как видно из рис. 2, мазки с изменениями по типу ASCUS были обнаружены у 24 (30%) ВИЧ-инфицированных беременных в 1 триместре, снизившись до 11 (14%) к 3 триместру на фоне лечения ИППП. HSIL выявлены у 12 (15%) в первом и у 37 (46%) в третьем триместрах. PIUM заподозрен у 1 (1,2%) беременной в 8 недель гестации, морфологически подтвержден, беременность прервана, рекомендована ВААПТ. Изменения цитологических картин по триместрам беременности свидетельствовали о прогрессии ЦИН в основной группе без ВААПТ. В группе контроля из 146 женщин ASCUS был обнаружен у 35 (24%) в первом и у 25 (17%) беременных в третьем триместрах, NIL был обнаружен у 67 (46,5%) и у 80 (55%), LSIL – у 38 (26%) и у 35 (24%) соответственно (рис. 2).

Морфологическое исследование биоптатов шейки матки выполнено у 40 беременных с ВИЧ-инфекцией и у 38 – без ВИЧ. Показаниями для биопсии явились: атипические цитологические (HSIL) и кольпоскопические картины, подозрительные на рак (густой непрозрачный уксусно-белый эпителий, толстая лейкоплакия, атипические сосуды, грубые мозаика и пунктация) в любом сроке гестации.

Морфологически выявлен вирусный цервицит – у 22 (55%) беременных основной группы и у 17 (46%) контрольной, ЦИН 1 – у 9 (22%) и у 18 (47%), ЦИН 2 – у 5 (13%) и у 3 (7%), ЦИН 3 – у 3 (8%) и у 1 (1%) соответственно и РШМ – у 1 (3%) ВИЧ-позитивной беременной ($p < 0,01$).

Для оценки влияния ВААРТ на течение ЦИН у ВИЧ-инфицированных беременных применяли кольпоскопический и цитологический методы исследования. По данным кольпоскопии, проведенной по триместрам беременности 43 женщинам, отсутствие прогрессии ЦИН было у 41 (95,3%) ВИЧ-инфицированной женщины (фото 3, 4).

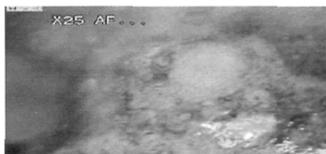


Фото 3. Беременная М., 23 лет РКС, проба с уксусом, зеленый фильтр: грубая М 16 нед., ЦИН 2-3 (подтверждено морфологическим исследованием) до ВААРТ

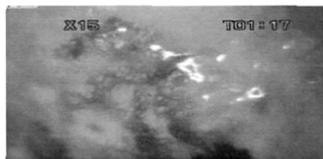


Фото 4. Беременная М., 23 лет РКС, проба с уксусом, зеленый фильтр: нежная М 32 нед., ЦИН 2 (подтверждено цитологическим исследованием) на фоне ВААРТ

По данным цитологического исследования у 43 (35%) женщин отсутствовала прогрессия ЦИН: к третьему триместру возросло количество NIL с 13 (30%) до 17 (40%), а HSIL снизился с 6 (15%) до 4 (10%) (рис. 3).

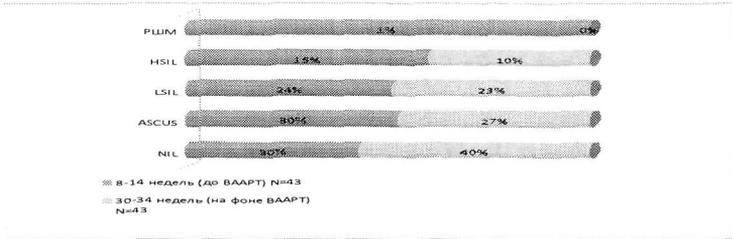


Рис 3. Данные цитологического исследования цервикальных мазков у ВИЧ-позитивных беременных до и на фоне ВААРТ*

* - различия показателей в исследуемых группах достоверны ($p < 0,01$)

К факторам, способствующим формированию ЦИН и их прогрессии у ВИЧ-позитивных беременных отнесены: половой путь передачи ВИЧ (66%); количество РНК ВИЧ (рис. 4), онкогенные генотипы ВПЧ и отсутствие ВААРТ.

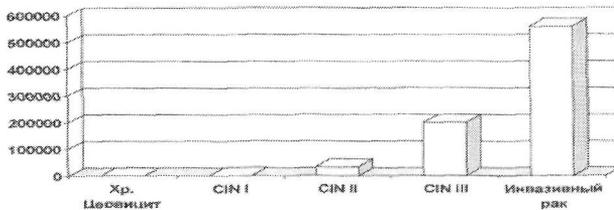


Рис 4. Уровни РНК ВИЧ (копий/мл) у беременных с ЗПМ

Следующий этап работы заключался в оценке влияния предшествующих родов на течение заболеваний шейки матки. Были обследованы 153 женщины с ВИЧ-инфекцией и 341 без ВИЧ. Среди обследованных были женщины из основной группы, которых мы наблюдали при беременности в 2008г. и пациентки, родившие в 2005-2006 гг.

Из 153 ВИЧ-позитивных женщин на ВПЧ были обследованы 75, положительный результат был получен у 48 (64%): из них у 32 (67%) определен 16 генотип, у 3 (6%) – 18 генотип, а у 13 (27%) – другие генотипы ВПЧ, в количестве более 10^5 копий/мл – у 33 (68,7%) обследованных. ВПЧ не обнаружен у 27 (36%) ВИЧ-инфицированных женщин. Из 341 пациентки без ВИЧ на ВПЧ обследованы 188, у 24 (12,7%) – результат

положительный, из них у 6 (25%) определены генотипы высокого онкогенного риска.

Состояние местного иммунитета под влиянием ВПЧ определено у 99 женщин (табл. 3).

Таблица 3.

Содержание иммунокомпетентных клеток в крови и иммуноглобулинов в цервикальной слизи обследованных пациенток *

Показатели	ВИЧ – ВПЧ + N = 24	ВИЧ + ВПЧ – N = 27	ВИЧ+ ВПЧ+ N = 48
CD4+, %	36,15±0,2	33,5 ±0,18	28,75±0,6
CD8+, %	24,5±0,8	26,2±0,3	32,3±0,1
CD4/CD8	1,47±0,3	1,3±0,1	0,8±0,2
CD16+, %	15,13±0,1	13,55±0,6	9,9±0,1
Рецепторы интерлейкина-2	16±0,2	15,8±0,6	11,6±0,1
Ig A, г/л	0,97±0,2	1,08±0,005	0,98±0,3
Ig M, г/л	1,64±0,14	0,94±0,01	0,89±0,1
Ig G, г/л	6,72±0,9	6,28±0,1	6,8±0,1

* - различия показателей между контрольной и основной группами достоверны (p<0,01)

В условиях общего иммунодефицита активность ВПЧ наиболее высока, что отразилось на показателях местного иммунитета (табл. 3), т. е., ВИЧ-индуцированная иммунодепрессия значительно повышает риск инфицирования ВПЧ. Снижение абсолютного числа CD4⁺-Т-хелперов (с 36,15 до 28,75), повышение CD8⁺-цитотоксических Т-лимфоцитов (с 24,5 до 32,3) соответственно приводящее к изменению CD4 / CD8 (с 1,47 до 0,8) наряду со снижением CD16⁺ (с 15,13 до 9,9) указывает на выраженное поражение клеточного звена иммунитета при сочетании ВПЧ с ВИЧ. Генитальные инфекции были обнаружены у 143 (41,9%) из 341 женщины без ВИЧ и у всех – в основной – 153 (100%). У ВИЧ-инфицированных преобладали рецидивирующие кандидоз – у 49 (32%) и бактериальный вагиноз – у 47 (31%), которые «маскировали» под собой ВПЧ у 48 (64%). Генитальные инфекции не обнаружены у 198 (58%) женщин без ВИЧ. При проведении кольпоскопии у 153 ВИЧ-позитивных женщин после родов доминировали признаки воспаления в виде расширенной сосудистой сети с быстрой и короткой реакцией на уксус, отёка слизистой, кровоточивости. После санации

влагалища и проведения этиотропного лечения определены истинные кольпоскопические картины. Выраженность аномальных КПС картин находилась в прямой зависимости от вирусной нагрузки ВИЧ и уровня CD4+.

При оценке результатов цитологических мазков у ВИЧ-инфицированных после родов достоверно ($p < 0,01$) доказано снижение HSIL с 33 (38%) после естественных родов до 8 (12%) после кесарева сечения и рака шейки матки с 4 (5%) до 1 (2%) соответственно (рис. 5).

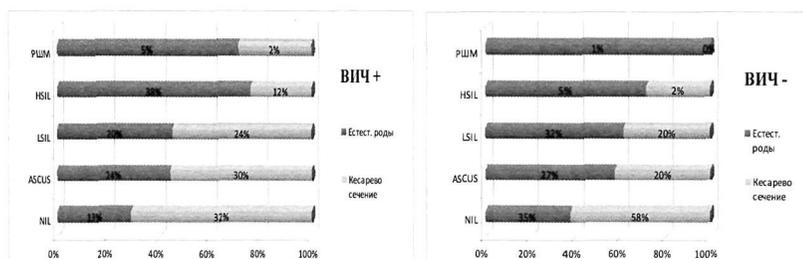


Рис 5. Результаты цитологического исследования цервикальных мазков у пациенток в обследуемых группах в зависимости от метода родоразрешения (N=153 ВИЧ «+» и N=341 ВИЧ «-»)*

* - различия показателей между контрольной и основной группами достоверны ($p < 0,01$)

В группе без ВИЧ независимо от способа родоразрешения доминировали NIL – у 100 (35%) после естественных родов и у 31 (58%) после кесарева сечения, ASCUS – у 78 (27%) и у 10 (20%), LSIL – у 92 (32%) и у 10 (20%) соответственно (рис. 5).

Морфологическое исследование по показаниям выполнено 125 ВИЧ-инфицированным и 134 женщинам без ВИЧ через три-шесть месяцев после родов. При этом микроинвазивный рак в группе ВИЧ-инфицированных женщин установлен у 7 (6%), ЦИН 3 – у 9 (7%), ЦИН 2 – у 25 (20%), ЦИН 1 – у 20 (16%), хронический цервицит – у 64 (51%) обследованных, родивших самостоятельно и не получавших после родов ВААРТ. В группе без ВИЧ: хронический цервицит был у 115 (86%), ЦИН 1 – у 12 (9%); ЦИН 2 – у 4 (3%); ЦИН 3 – у 2 (1%) и РШМ – у 1 (1%). Сравнивая результаты морфологии биоптатов в группах установлено, что частота хронических цервицитов в

группе без ВИЧ была на 30% больше, ЦИН 1 в 2,5 раза меньше. Показатели по ЦИН 2-3 и РШМ различались в 4 раза, преобладая у ВИЧ-позитивных. По всей видимости, существующие различия обусловлены более агрессивным поведением ВПЧ в условиях иммунодефицита, связанного с ВИЧ-инфекцией, т.е. в условиях двойного инфицирования.



Рис. 6. Результаты морфологического исследования биоптатов шейки матки у женщин обследуемых групп * (N=125 ВИЧ «+» и N=134 ВИЧ «-»)

* - различия показателей между контрольной и основной группами достоверны ($p < 0,01$)

Сравнение морфологических результатов биоптатов у ВИЧ-инфицированных после естественных родов и кесарева сечения показало: более часто встречались ЦИН 2 – у 14 (20%), ЦИН 3 – у 5 (7%) и РШМ у 4 (6%) женщин после самостоятельных родов, а после оперативного родоразрешения преобладали хронический цервицит – у 34 (62%) и ЦИН 1 – у 13 (24%). В группе без ВИЧ после самостоятельных родов хронический цервицит выявлен у 101 (89%) и у 14 (67%) после кесарева сечения (рис. 6).

Поскольку единственным известным в настоящее время методом повышения показателей Т-клеточного звена иммунитета и снижения вирусной нагрузки у ВИЧ-инфицированных является ВААРТ, мы исследовали влияние ВААРТ на регресс ЦИН, вызванных ВПЧ у 37 (24,1%) женщин.

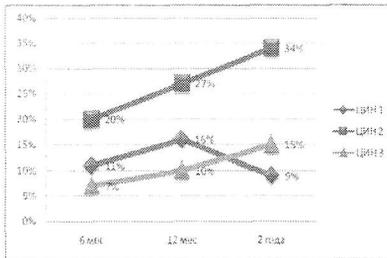


Рис. 7.
Прогрессия ЦИН у женщин, инфицированных ВИЧ и ВПЧ при отсутствии ВААРТ (N=116)

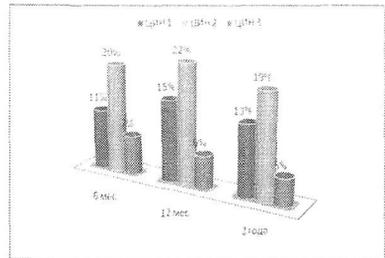


Рис. 8.
Регресс ЦИН у женщин, инфицированных ВИЧ и ВПЧ, получающих ВААРТ (N=37)

На фоне проводимой ВААРТ (рис. 7, 8) вырос процент ЦИН 1 до 13%, снизился процент ЦИН 2-3 до 5%. ЦИН 2-3 на фоне ВААРТ стабилизировались и не прогрессировали в РШМ на стадии ЦИН 2 у 14 (11,2%) и ЦИН 3 – у 5 (4%) ВИЧ-позитивных женщин при наблюдении в течение года. Процесс перехода из ЦИН 2 в ЦИН 3 у 10 (7%) женщин, не получающих ВААРТ составил от 6 месяцев до 1 года. Таким образом, назначение ВААРТ тормозит активность ВПЧ и тем самым отодвигает сроки реализации его онкопрограммы. Сочетание заболеваний шейки матки и урогенитальных инфекций у ВИЧ-инфицированных женщин сопровождалось резким снижением местного иммунитета, наиболее выраженным при цервикальных интраэпителиальных неоплазиях. Это проявлялось уменьшением продукции секреторного иммуноглобулина А (sIgA), увеличением продукции иммуноглобулинов IgM и IgG в цервикальной слизи. Сравнительное исследование их содержания у ВИЧ-инфицированных женщин с ЦИН, показало, что наиболее выраженное снижение sIgA отмечалось на фоне прогрессии ЦИН ($2,2 \pm 0,5$ мкг/мл), уровень IgM ($24,8 \pm 0,9$ мкг/мл) был резко снижен (отсутствие острого воспаления), наряду с повышенным уровнем IgG ($6,28 \pm 0,1$ г/л) – маркером хронизации процесса. У ВИЧ-инфицированных женщин определялось значительное снижение интерлейкина-2, вырабатываемого CD4-хелперами I типа, который является иммуностимулятором и способен ограничивать опухолевый рост. Применение иммуномодулирующей терапии повышает сбалансированность

клеточного звена иммунной системы. Это выразалось в синхронизации изменений в содержании CD4+ и CD8+-лимфоцитов, обратная корреляция между которыми возрастала. Полученные нами данные об изменении состояния общего и локального иммунитета послужили патогенетическим обоснованием локальной иммунотерапии ЦИН у ВИЧ-инфицированных женщин. Использовался отечественный интерлейкин-2 «Ронколейкин». Критериями отбора были: ВИЧ-инфицированные женщины с ЦИН 2-3; без сопутствующих ИППП, бактериального вагиноза и кандидозного вагинита, подписавшие информированное согласие на лечение Ронколейкином. Данным критериям соответствовали 32 пациентки. В зависимости от показателей иммунного статуса (CD4+, вирусной нагрузки) выделены 2 группы: первая – 12 пациенток с CD4+ менее 200 и вирусной нагрузкой более 1000 копий/мл, получавших ВААРТ; вторая – 20 женщин с CD4+ более 200 и неопределяемой вирусной нагрузкой без ВААРТ. Препарат вводился в толщу шейки матки в 2 точки за одно введение в дозе 500000 ЕД, растворенных в 1 мл 0.9% физиологического раствора. По разработанной нами схеме: на курс 5 процедур с интервалом 2 – 3 дня, 3 курса в течение 3 месяцев. Контрольное обследование на ВПЧ, CD4+ и ВН ВИЧ проводилось через 6 месяцев от начала терапии Ронколейкином. Цитологическое исследование и кольпоскопию проводили каждые 3 месяца для контроля за состоянием эпителия шейки матки. В комплексной терапии ЦИН 2-3 женщины с ВИЧ получали ВААРТ при уровне CD4+ менее 300 копий/мл; Ронколейкин; хирургическое лечение ЦИН 2-3; продолжение Ронколейкина и ВААРТ. Нами пролечено 12 женщин, у которых после традиционного лечения – иссечения патологического очага радиоволновой петлей на глубину цервикального канала и с захватом здоровой ткани по экзоцервиксу через 6 месяцев по данным шитоморфологии сохранилась ЦИН 2-3 (фото 5). Отягощающими моментами явились снижение CD4+ до 200 – 300, рост ВН ВИЧ до 30 – 60 тысяч и клинически значимое количество (более 10⁵ копий/мл) ВПЧ 16 генотипа. После проведения первого курса Ронколейкина

кольпоскопически у 2 женщин, получавших ВААРТ, наблюдалась положительная динамика, у 10 пациенток – по-прежнему имели место проявления ВПЧ. После второго курса кольпоскопически у 5 женщин, получавших ВААРТ, наблюдалась положительная динамика (УБЭ стал более прозрачным с нежной мозаикой и пунктацией) (фото 6), а у 2 пациенток – эффекта не было.

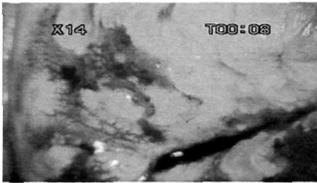


Фото 5. РКС, проба с уксусом, зеленый фильтр: непрозрачный УБЭ, грубая М и П цервицит, ассоциированный с ВПЧ, подозрение на ЦИН Морфологически ЦИН 2

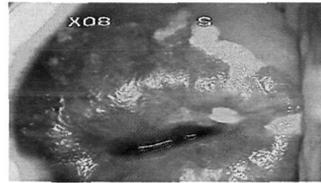


Фото 6. РКС, проба с уксусом: непрозрачный возвышающийся очаговый УБЭ цервицит, ассоциированный с ВПЧ, подозрение на ЦИН Цитологически ЦИН 2-3 Морфологически ЦИН 2

Во второй группе нами было пролечено 20 женщин с CD4+ более 200 и неопределяемой вирусной нагрузкой, не получавших ВААРТ. После проведения первого курса Ронколейкина абсолютное число CD4+ возросло в 1,5- 2 раза по сравнению с исходным уровнем и у 15 пациенток увеличилось абсолютное количество CD16+. Лечебный эффект наблюдался во всех случаях (уменьшение распространенности УБЭ, М и П). Второй курс применения препарата способствовал проявлению кандидозного цервицита и вагинита у 9 пациенток обеих групп (не зависимо от ВААРТ). Через 3 месяца после лечения Ронколейкином у 7 женщин, получавших ВААРТ, и у 5 – из второй группы прогрессии ЦИН 2-3 в РШМ не произошло, что подтверждено данными кольпоскопии, цитологии и патогистологического исследования. У 9 пациенток второй группы местного лечения Ронколейкином оказалось недостаточно. В связи с прогрессирующим снижением CD4+ (ниже 200), ростом ВН ВИЧ более 10000 и диагностированной ЦИН

2-3 – 9 больным назначена ВААРТ. В результате местного применения Ронколейкина у ВИЧ-инфицированных женщин с ВПЧ повышался уровень CD4+-клеток в крови, увеличивался показатель соотношения CD4/CD8, повышалось CD 16+, т.е. активировалось клеточное звено общего и местного иммунитета (табл. 4).

Таблица 4.

Показатели иммунитета у ВИЧ-инфицированных женщин до и после лечения Ронколейкином*

	ВИЧ с ВААРТ, N = 12		ВИЧ без ВААРТ, N = 20	
	до Ронколейкина	после Ронколейкина	до Ронколейкина	после Ронколейкина
CD4+, %	33,5±0,18	36,8±0,2	28,75±0,6	29,1±0,2
CD8+, %	26,2±0,3	23,4±0,1	32,3±0,1	30,6±0,2
CD4/CD8	1,3±0,1	1,6±0,3	0,8±0,2	0,95±0,1
CD16+, %	13,55±0,6	16,6±0,2	9,9±0,1	10,4±0,3
Рецепторы интерлейкина-2	15,8±0,6	19,3±0,2	11,6±0,1	12,8±0,2
Ig M, г/л	0,94±0,01	0,6±0,1	0,89±0,1	0,73±0,01
Ig G, г/л	6,28±0,1	5,12±0,3	6,8±0,1	5,4±0,2
sIgA, г/л	0,25±0,08*	0,62±0,06	0,17±0,008	0,4±0,05

* - различия показателей между контрольной и основной группами достоверны ($p < 0,05$)

Таким образом, ЦИН 2-3 у ВИЧ-позитивных является показанием к проведению комбинированного лечения, одним из компонентов которого может быть генно-инженерный аналог эндогенного цитокина отечественного производства Ронколейкин. Включение Ронколейкина в комплексную терапию ЦИН, ассоциированного с ВПЧ-инфекцией у ВИЧ-позитивных женщин позволило восстановить взаимосвязи в системе общего и локального иммунитета, что повысило эффективность ВААРТ и в определенной мере способствовало предупреждению перехода ВИЧ в стадию СПИДа, а ЦИН 2-3 в рак шейки матки.

ВЫВОДЫ

1. Частота цервикальных интраэпителиальных неоплазий 2-3 ст. у ВИЧ и ВПЧ-инфицированных женщин составила 43%, что превышает их уровень у женщин без ВИЧ в 3 раза.
2. Признаки папилломавирусной инфекции эпителия шейки матки у ВИЧ-позитивных беременных выявляются кольпоскопически у 93,5% в виде атипичного эпителия; цитологически – на ранних сроках беременности в виде HSIL в 15%, прогрессируя в поздних сроках до 46%, морфологически верифицированы дисплазии эпителия шейки матки 2-3 ст. в 21%, а рак шейки матки в 3%. После самостоятельных родов количество цервикальных интраэпителиальных неоплазий 2-3 ст. не снижается, составляя 27%.
3. Прогрессия цервикальных интраэпителиальных неоплазий 2-3 ст. в рак шейки матки у женщин с ВИЧ происходит по мере увеличения срока гестации и после самостоятельных родов (до 5 %) даже при нормальных показателях CD 4+ (более 0,350), низкой вирусной нагрузке ВИЧ (менее 1000 копий/мл) и при отсутствии высокоактивной антиретровирусной терапии. Кесарево сечение снижает риск прогрессии цервикальных интраэпителиальных неоплазий в рак шейки матки до 2%.
4. Применение Ронколейкина у ВИЧ-инфицированных женщин с заболеваниями шейки матки способствует повышению секреторного иммуноглобулина А ($0,17 \pm 0,008$ до $0,4 \pm 0,05$) и снижению активности вируса папилломы человека в цервикальном эпителии, вызывая регресс цервикальных интраэпителиальных неоплазий в 37,5% наблюдений.
5. Разработанные диагностический и лечебный алгоритмы ведения ВИЧ-инфицированных женщин с вирусом папилломы человека, включающие высокоактивную антиретровирусную терапию, Ронколейкин и хирургическое

лечение, способствуют предотвращению перехода цервикальных интраэпителиальных неоплазий в рак шейки матки.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Женщинам с момента диагностики ВИЧ и на этапе предгравидарной подготовки целесообразно проводить: цитологический скрининг не реже 1 раза в 6 месяцев после предварительного лечения выявленных ИППП; расширенную кольпоскопию; ВПЧ-тестирование. Обнаружение методом ПЦР ДНК онкогенных генотипов ВПЧ требует: повторения цитологического исследования; проведения кольпоскопии не реже 1 раза в 6 месяцев; при подозрении на ЦИН показана биопсия шейки матки и выскабливание цервикального канала для постановки окончательного диагноза. При постановке на учет по беременности ВИЧ-инфицированной необходимо: цитологическое исследование цервикальных мазков, расширенная кольпоскопия, обследование на ИППП, ПЦР ВПЧ с определением генотипа, определение CD 4+ и ВН ВИЧ, после чего необходимо принять решение о возможности вынашивания беременности. На втором этапе показаны: лечение выявленных ИППП, динамическое кольпоскопическое и цитологическое наблюдение в каждом триместре, морфологическое исследование биоптата шейки матки при подозрении на РШМ в любом сроке гестации, ВААРТ с целью предотвращения профилактики вертикальной передачи ВИЧ и прогрессии ЦИН 2-3, плановое кесарево сечение независимо от уровня РНК ВИЧ в 37-38 недель при наличии ЦИН 2-3. При наличии ЦИН у ВИЧ-инфицированных женщин после родов перед проведением лечебных мероприятий необходимо знать CD4+ и вирусную нагрузку ВИЧ. Для лечения цервицитов у больных ВИЧ используется антибактериальная, противовоспалительная терапия с обязательной нормализацией биоценоза влагалища. У пациенток с числом Т-клеток менее 200 и вирусной нагрузкой более 30.000 мы рекомендуем на первом этапе начать ВААРТ, на фоне которой только после стабилизации иммунного статуса провести хирургическое лечение ЦИН 2-3. Для

лечения ЦИН 1 у больных с ВИЧ правомерен лазер (бесконтактно, бескровно, безопасно), ЦИН 2, 3 – только конусовидное иссечение патологически изменённых тканей. ЦИН 2, 3 в сочетании с ВПЧ более 10^5 копий/мл и растущей вирусной нагрузкой ВИЧ может явиться показанием к назначению высокоактивной антиретровирусной терапии, которая наряду с лечением иммунодефицита будет профилактикой РШМ. Назначение ВААРТ: Никавир 0,2 * 3р/день (или Зидовудин) + Эпивир 0,15 * 2р/ день + Калетра 2 капсул * 3 р/ день, или Никавир 0,2 * 3р/ день + Калетра 2 капсул * 3 р/ день (или Тимазид 0,2 * 3 р/ день + Эпивир 0,15 * 2 р/ день) – тормозит активность ВПЧ и тем самым отодвигает сроки реализации его онкопрограммы. В комплексной терапии ЦИН 2-3 у женщин с ВИЧ вне беременности возможно использование Ронколейкина по следующей схеме: ВААРТ при уровне Т-клеток менее 300 копий/мл; Ронколейкин; хирургическое лечение ЦИН 2-3; продолжение Ронколейкина под цитологическим и кольпоскопическим контролем и ВААРТ по согласованию с инфекционистами центра по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. Свердлов Е.С., Дианова Т.В., Савченко Е.В., Кулинич С.И. Течение беременности и родов у женщин с ВИЧ-инфекцией, диагностированной до и во время беременности / II Международная конференция «Ранние сроки беременности» 28-30 мая 2009 // Вестник РУДН, научный журнал, серия медицина, акушерство и гинекология, № 6, 2009. Москва. С. 245-252.
2. Свердлов Е.С., Дианова Т.В., Кулинич С.И. Влияние вируса иммунодефицита человека на течение беременности и родов / Медицина в Кузбассе: Спецвыпуск № 4-2009: Нерешенные и дискуссионные вопросы в акушерстве и гинекологии. – Кемерово: ИД «Медицина и просвещение». 2009. С. 84-88.
3. Свердлов Е.С., Дианова Т.В., Софьина С.С., Кулинич С.И. Этиопатогенетические подходы к диагностике заболеваний шейки матки у иммунокомпрометированных женщин / Сибирский медицинский журнал (г. Иркутск). 2009. Т. 90. № 7. С. 87-90.
4. Свердлов Е.С., Дианова Т.В., Софьина С.С., Кулинич С.И. Влияние ВИЧ-инфекции на прогрессию дисплазии цервикального эпителия во время беременности / Сибирский медицинский журнал (г. Иркутск). 2010. Т.97. № 6. С.126-128.

5. Дианова Т.В. Свердлова Е.С. Возможные пути профилактики рака шейки матки у ВИЧ-инфицированных женщин / Сибирский медицинский журнал (г. Иркутск). 2010. Т.97. № 6. С.113-115.
6. Свердлова Е.С., Дианова Т.В. Пути профилактики рака шейки матки у ВИЧ-инфицированных женщин // Бюллетень Вост.-сиб. науч. центра. 2010. № 6. Ч.2. С. 57-60.
7. Свердлова Е.С., Дианова Т.В., Дорошенко Е.Ю. Ретроспективная оценка кольпоскопического исследования беременных женщин / Современные аспекты этиопатогенеза и лечения заболеваний шейки матки; сборник материалов межрегиональной науч.-практич. конференции акушеров-гинекологов / Под ред. проф. С.И. Кулинич. Иркутск: РИО ИГИУВа, 2008. С. 72-76.
8. Свердлова Е.С., Дианова Т.В., Ежова И.В. Значение генитальных инфекций в травматизме шейки матки и промежности в родах / Современные аспекты этиопатогенеза и лечения заболеваний шейки матки; сборник материалов межрегиональной науч.-практич. Конференции акушеров-гинекологов / Под ред. проф. С.И. Кулинич. – Иркутск: РИО ИГИУВа, 2008. С.76-81.
9. Дианова Т.В., Свердлова Е.С., Кулинич С.И. Течение беременности и родов у женщин с урогенитальными инфекциями / Материалы IV съезда акушеров-гинекологов России, 30 сентября-2 октября 2008г. / под ред. В.Н. Серова. Москва, 2008. С. 72-73.
10. Свердлова Е.С., Дианова Т.В., Кулинич С.И. Влияние генитальных инфекций на течение беременности и родов у ВИЧ-позитивных женщины / Материалы IV съезда акушеров-гинекологов России, 30 сентября-2 октября 2008г. / под ред. В.Н. Серова. Москва, 2008. С.226-227.
11. Дианова Т.В., Свердлова Е.С. Исходы беременности и родов у ВИЧ-инфицированных женщин / Материалы V Конференции молодых ученых России с международным участием «Фундаментальные науки и прогресс клинической медицины» 19-22 мая 2008г / приложение к журналу «Вестник РАМН» № 6, Москва, 2008. С. 132.
12. Свердлова Е.С., Дудакова В.Н., Дианова Т.В., Кулинич С.И. Состояние шейки матки у ВИЧ-позитивных женщин после родов / Материалы науч.-практич. конференции «Профилактика рака шейки матки: взгляд в будущее», 31 марта-3 апреля 2008 г. / под ред. Г.Т. Сухих. Москва, 2008. С. 123-125.
13. Свердлова Е.С., Дианова Т.В., Кулинич С.И. Ведение беременности и родов у ВИЧ-инфицированных женщин: пособие для врачей. Иркутск: РИО ИГИУВа, 2008. 38 с.
14. Свердлова Е.С. Заболевания шейки матки: алгоритмы диагностики и технологии лечения / Под ред. проф. С.И. Кулинич. Монография. Иркутск: Изд-во ОАО «Иркутская областная типография №1», 2010. 124 с. (соавторы: Дианова Т.В., Бурдуковская Т.Н.).
15. Свердлова Е.С., Дианова Т.В. Цитокиноterapia при заболеваниях шейки матки у ВИЧ-инфицированных женщин / Материалы XI Всероссийского научного форума Мать и дитя. Москва, 28 сентября-1 октября 2010г. Москва, 2010. С 500-501.

16. Е.С. Свердлова, Т.В. Дианова Заболевания шейки матки у женщин раннего репродуктивного возраста / Материалы Дальневосточной научно-практической конференции с международным участием «Проблемы детской и подростковой гинекологии». Благовещенск, 2010. С 58-59.
17. Свердлова Е.С., Дианова Т.В. Предгравидарная подготовка ВИЧ-инфицированных женщин / Материалы IV Регионального научного форума «Мать и дитя» М., 2010. С. 259-260.
18. Свердлова Е.С., Кулинич С.И., Дианова Т.В. Цифровая видеокольпоскопия: пособие для врачей. – Москва. – 2010. – 39 с.
19. Свердлова Е.С., Кулинич С.И., Дианова Т.В. Рак шейки матки (клиника, диагностика, принципы лечения): пособие для врачей. – Иркутск: РИО ИГИУВа, 2010. 40 с.
20. Кулинич С.И., Свердлова Е.С., Дианова Т.В. Вакцинация против рака шейки матки (медицинская технология): метод рекомендации. Иркутск: РИО ИГИУВа, 2010. 16 с.

Список сокращений

- АС – агипические сосуды
 БВ – бактериальный вагиноз
 ВААРТ – высокоактивная антиретровирусная терапия
 ВИЧ (HIV) – вирус иммунодефицита человека
 ВН – вирусная нагрузка
 ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения
 ВПЧ (HPV) – вирус папилломы человека
 ГГ – генитальный герпес
 ЗШМ – заболевания шейки матки
 ИППП – инфекции, передаваемые половым путем
 ЙНЗ – йод-негативная зона
 М – мозаика
 МКБ – Международная классификация болезней
 МПЭ – многослойный плоский эпителий
 П – пунктация
 ПЦР – полимеразная цепная реакция
 РКС – расширенная кольпоскопия
 РНК – рибонуклеиновая кислота
 РШМ – рак шейки матки
 СПИД – синдром приобретенного иммунодефицита
 УБЭ – уксуснобелый эпителий
 ЦИН – цервикальная интраэпителиальная неоплазия
 ЦЭ – цилиндрический эпителий
 ASCUS – Атипичные плоские клетки неясного значения
 (Atypical squamous cells undetermined significance)
 Ig – иммуноглобулины
 CD 4+ – Т-хелперы
 CD 8+ – Т-супрессоры
 CD 16+ – NK-клетки
 HSIL – Высокая степень плоскоклеточного интраэпителиального поражения
 (High grade squamous intraepithelial lesion)
 NIL – нормальная цитологическая картина
 LSIL – Низкая степень плоскоклеточного интраэпителиального поражения

ДИАНОВА Татьяна Валерьевна

ЗАБОЛЕВАНИЯ ШЕЙКИ МАТКИ
У ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ
(КЛИНИКА, ДИАГНОСТИКА, ЛЕЧЕНИЕ)

14.01.01 - Акушерство и гинекология

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Автореферат напечатан по решению профильной комиссии
ГОУ ВПО ПГМА им. ак. Е.А. Вагнера Росздрава от 25.02.2011

Подписано в печать 14.03.2011. Объем 27 л. Формат 60x84 Тираж 100 экз.
Отпечатано с готового оригинал-макета в типографии «Перекресток»
Заказ № 11