

Е. С. Сverdlova, Т. В. Dianova

ОСОБЕННОСТИ ПАПИЛЛОМАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ У ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ ЖЕНЩИН

ГБОУ ДПО Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию, 664079, Иркутск, м/р Юбилейный, 100

В защите от вируса папилломы человека (ВПЧ) доказано участие иммунной системы, поэтому заболеваемость папилломавирусной инфекцией, приводящей к цервикальной интраэпителиальной неоплазии, среди ВИЧ-позитивных женщин в 4 раза выше в сравнении с ВИЧ-негативными. ВПЧ в присутствии ВИЧ реализует онкопрограмму за 6–12 мес. Существенный вклад в прогрессирование ВИЧ в сочетании с папилломавирусом вносит дисбаланс цитокинов. Определены критерии отбора пациенток с ВИЧ для терапии цитокинами при ЦИН II–III стадии (использован ронколейкин в авторской схеме). Применение ронколейкина в комплексе с ВААРТ у ВИЧ-позитивных женщин позволяет отсрочить прогрессирование ЦИН II–III стадии в рак шейки матки.

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

E. S. Sverdlova, T. V. Dianova

FEATURES OF PAPILLOMAVIRUS INFECTION IN HIV-INFECTED WOMEN

State institution of additional postgraduate education "Irkutsk State Institute of Advanced Training of Medical Doctors of Federal Agency for Public Health and Social Development", 100, Microdictrikt Jubileyny, Irkutsk 664079, Russian Federation

As participation of immune system in the protection of human papillomavirus (HPV) has been proven, the incidence of HPV infection leading to cervical intraepithelial neoplasia (CIN) among HIV-positive women is 4 times higher than in HIV-negative cases. In the presence of HIV HPV implements oncoprogram during 6-12 months. Cytokine imbalance makes a significant contribution to the progression of HIV in combination with HPV. The criteria of selection of patients with HIV for therapy cytokines in CIN 2-3 (Roncoleukin used in the author's scheme). Using Roncoleukin in combination with HAART in HIV-positive women can delay the progression of CIN 2-3 in cervical cancer.

The criteria of selection of HIV female patients for the therapy with cytokines at the 2-3 stage of CIN (Roncoleukin was used in the author's scheme) have been detected. Application Roncoleukin in combination with HAART in HIV-positive women can delay the progression of cervical cancer at the CIN 2-3 stage.

Key words: HIV, HPV, uterine cervical disease, Roncoleukin

Терапия папилломавирусной инфекции остается сложной задачей, поскольку на современном этапе отсутствуют достоверные признаки полной элиминации вируса папилломы человека (ВПЧ) [2, 21]. Трудности лечения связаны с существованием ВПЧ в трех клинических формах, для диагностики двух из которых (латентной и субклинической) требуются дополнительные методы (исследование ДНК ВПЧ, цитологические методы, кольпоскопия). Доказано участие иммунной системы в защите от ВПЧ [18], поэтому логично, что заболеваемость папилломавирусной инфекцией, приводящей к цервикальной интраэпителиальной неоплазии (ЦИН), среди ВИЧ-позитивных женщин в 4 раза выше в сравнении с ВИЧ-негативными [4–6, 9, 15]. Заболеваемость генитальными кондиломами на фоне иммуносупрессии возрастает в 16 раз [16].

Целью нашей работы явилось определение наиболее значимых факторов иммунной системы, позволяющих реализоваться онкопрограмме ВПЧ в присутствии ВИЧ, и возможности использования средств, препятствующих этому.

Материалы и методы

На кафедре акушерства и гинекологии ГОУ ДПО ИГИУВ обследована 641 женщина с позитивным

Для корреспонденции: Сverdlova Елена Семеновна, канд. мед. наук, доцент каф. акушерства и гинекологии, e-mail: elena_sverdlova@mail.ru

ВИЧ-статусом и 186 без ВИЧ, но с ВПЧ в возрасте от 20 до 34 лет. Длительность наблюдения составила от 1 года до 5 лет. Всем пациенткам проводили обследование, которое включало общий осмотр, расширенную кольпоскопию на цифровом видеокольпоскопе SENSITEC SLC-2006, исследование цервикальных мазков на флору и атипические клетки (РАР-тест), метод ПЦР (выявление ВПЧ). При положительном результате скрининга на ВПЧ применяли генотипирование и количественный ВПЧ-тест АмплиСенс ВПЧ ВКР Скрин-Титр FRT производства ФГУН ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора. При подозрении на дисплазию цервикального эпителия выполняли гистологическое исследование материала, полученного путем биопсии шейки матки и выскабливания стенок цервикального канала. Лабораторная диагностика ВИЧ включала серологические методы: ИФА, иммунный блоттинг (верификация антител к различным вирусным белкам), качественное определение РНК ВИЧ: ПЦР, количественное определение РНК ВИЧ: VIRAL LOAD (вирусная нагрузка), экспресс-диагностику ВИЧ-инфекции (тест-полоски): Serodia HIV-1/2, "Fujirebic Inc."

Иммунный статус оценивали посредством определения численности популяций CD4⁺ (Т-хелперы)-лимфоцитов и CD8⁺ (Т-супрессоры)-лимфоцитов, их соотношения (иммунорегуляторный индекс), количества натуральных киллеров (CD16⁺) иммуноцито-

химическим методом (стрептавидин-биотиновый) с использованием реагентов DakoCytomation фирмы "Dako", Дания. Определяли содержание IgG, IgA, IgM в вагинально-цервикальном смыве методом радиальной иммунодиффузии в геле по Манчине с использованием наборов стандартных моноспецифических сывороток против иммуноглобулинов человека (IgG, IgA, IgM) и концентрацию цитокина ИЛ-2 методом твердофазного ИФА в цервикальной слизи до и после лечения (наборы реагентов ProCon, IL-2, TNF- α).

Результаты и обсуждение

Большая часть женщин с ВИЧ (73%) находится в репродуктивном возрасте (20—34 года), при этом прослеживается половой путь инфицирования (до 80%). Как известно [1, 3, 8, 13], орган-мишень для ВИЧ — это Т-клетки иммунной системы. Снижение численности Т-клеток и нарушение целостности кожных покровов делают организм легкодоступным для других вирусов (ВПЧ) [11, 12, 17, 22]. ВПЧ в присутствии ВИЧ реализует свою онкопрограмму за 6—12 мес [19]. Существенный вклад в прогрессирование ВИЧ в сочетании с папилломавирусом вносит дисбаланс цитокинов, обусловленный переключением Th1-доминантного профиля цитокинов на Th2-доминантный [20, 23, 24]. Снижение абсолютного числа CD4⁺-Т-хелперов и CD8⁺-цитотоксических Т-лимфоцитов сопровождается гиперпродукцией IgG, IgM и IgA [14]. Нарушение цитокиновой регуляции проявляется значительным снижением содержания ИЛ-2, вырабатываемого CD4-хелперами 1-го типа и имеющего критическое значение в активации цитотоксических Т-лимфоцитов (CD8⁺) с одновременной активацией CD16⁺ (NK-лимфоцитов) [7].

Нами исследовано содержание иммунокомпетентных клеток в крови и иммуноглобулинов в цервикальной слизи в 3 группах пациенток: 1-я группа — 197 ВИЧ-позитивных женщин без ВПЧ, 2-я — 186 не инфицированных ВИЧ с ВПЧ, 3-я — 444 ВИЧ-инфицированных женщин с положительным результатом обследования на ВПЧ, из них у 293 (66%) определен генотип 16 и у 22 (5%) — генотип 18 (табл. 1).

Все пациентки с ВИЧ и ВПЧ имели различные заболевания шейки матки (ЗШМ) (табл. 2).

Диагноз был установлен в результате комплексного обследования, включавшего визуальный осмотр, PAP-тест, кольпоскопию, гистологическое исследование биоптатов шейки матки и соскобов со стенок цервикального канала.

Для локальной терапии ЦИН II—III стадии у ВИЧ-инфицированных женщин в сочетании с папилломавирусной инфекцией (ПВИ) нами была показана целесообразность использования препарата ИЛ-2 отечественного производства (ронколейкин [10]).

Критериями отбора для терапии цитокинами явились желание женщины, распространенность атипического эпителия исключительно на экзоцервиксе без вовлечения цервикального канала, состояние после традиционного лечения — иссечение пато-

Таблица 1

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

Показатель	ВИЧ+ ВПЧ- (n = 197)	ВИЧ- ВПЧ+ (n = 186)	ВИЧ+ ВПЧ+ (n = 444)
CD4 ⁺ , %	33,5 ± 0,18	36,15 ± 0,2	28,75 ± 0,6
CD8 ⁺ , %	26,2 ± 0,3	24,5 ± 0,8	32,3 ± 0,1
CD4/CD8	1,3 ± 0,1	1,47 ± 0,3	0,8 ± 0,2
CD16 ⁺ , %	13,55 ± 0,6	15,13 ± 0,1	9,9 ± 0,1
IgA, г/л	1,08 ± 0,005	0,97 ± 0,2	0,98 ± 0,3
IgM, г/л	0,94 ± 0,01	1,64 ± 0,14	0,89 ± 0,1
IgG, г/л	6,28 ± 0,1	6,72 ± 0,9	6,8 ± 0,1

логического очага радиоволновой петлей на глубину цервикального канала с захватом здоровой ткани по экзоцервиксу с рецидивом ЦИН через 3—6 мес, отсутствие сопутствующих заболеваний, передаваемых половым путем (ЗППП); бактериального вагиноза и кандидозного вагинита на момент терапии. Данным критериям соответствовала 21 пациентка. В зависимости от показателей иммунного статуса (CD4⁺, вирусная нагрузка) выделены 2 группы: 1-я группа — 7 пациенток с числом Т-клеток менее 200 и вирусной нагрузкой более 1000 копий/мл, получавших высокоактивную противовирусную терапию (ВААРТ), 2-я группа — 14 женщин с числом Т-клеток более 200 и неопределяемой вирусной нагрузкой.

Препарат вводили в толщу шейки матки в 2 точки за одно введение в дозе 500 000 ЕД, растворенных в 1 мл 0,9% физиологического раствора; на курс 3—5 процедур с интервалом 2—3 дня.

После проведения первого курса ронколейкина кольпоскопически у 5 женщин, получавших ВААРТ, наблюдалась положительная динамика (рис. 1, 2, см. на обложке), у 2 пациенток видимый эффект отсутствовал. Во 2-й группе положительный эффект наблюдался во всех случаях.

Второй курс применения препарата способствовал рецидиву кандидозного вагинита у 9 пациенток обеих групп (независимо от ВААРТ) (рис. 3, 4, см. на обложке).

Через 3 мес после лечения ронколейкином у 7 больных, получавших ВААРТ, и у 5 из 2-й группы прогрессирование ЦИН II—III стадии в рак шейки матки (РШМ) не произошло, что подтверждено данными кольпоскопии (рис 5, 6, см. на обложке) цитологического и патогистологического исследований. У 9 пациенток 2-й группы местное лечение ронко-

Таблица 2

Заболевания шейки матки у ВИЧ-позитивных женщин с ПВИ

Заболевания шейки матки	Число наблюдений
Хронический цервицит, ассоциированный с ВПЧ, в том числе кондиломы шейки матки	275 (62%)
ЦИН I стадии	80 (18%)
ЦИН II стадии	62 (14%)
ЦИН III стадии, РШМ 0 стадии	27 (6%)

лейкином оказалось недостаточным, что подтверждает доказанная нами ранее необходимость назначения ВААРТ при диагностированной ЦИН II—III стадии для профилактики РШМ.

В результате местного применения ронколейкина у ВИЧ-инфицированных женщин с ПВИ повышался уровень CD4⁺-клеток в крови, возрастала экспрессия рецепторов к ИЛ-2, увеличивался показатель соотношения клеток CD4/CD8, повышалось количество НК-клеток, т. е. активировалось клеточное звено общего и местного иммунитета.

Заключение

Таким образом, наличие ВПЧ, усугубляемое сопутствующей ВИЧ-инфекцией, требует проведения мероприятий по коррекции нарушений местной иммунной системы.

Использование ронколейкина в комплексе с ВААРТ у ВИЧ-позитивных женщин позволяет отсрочить прогрессирование ЦИН II—III стадии в РШМ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аутеншилус 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.
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. Запорожан В. М., Попова Т. В. Комплексне лікування фонових захворювань шийки матки у ВІЛ-інфікованих жінок // Одеськ. мед. журн. — 2005. — № 3. — С. 58—59, 105, 106.
5. Кедрова А. Г., Подистов Ю. И., Кузнецов В. В. и др. Роль противовирусной терапии в комплексном лечении больных эпителиальными дисплазиями и преинвазивным раком шейки матки // Акуш. и гин. — 2006. — № 6. — С. 27—30.
6. Куцак В. Я. Папилломавирусная инфекция: современное состояние проблемы // Вестн. последиплом. мед. образования. — 2005. — № 1. — С. 55.
7. Лазарева О. В. Клинико-морфологическое обоснование прогноза и тактики ведения пациенток с цервикальной интраэпителиальной неоплазией шейки матки I степени: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Омск, 2009.
8. Лебедева М. И. Состояние иммунитета у женщин с ВПЧ-ассоциированными цервицитами // Тезисы Конференции "Шейка матки и генитальные инфекции". — М., 2006. — С. 37.
9. Мейл Д., Бростофф Дж., Рот Д. Б., Ройтт А. Иммунология: Пер. с англ. — М.: Логосфера, 2007.
10. 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.
11. Николаева З. К., Егорова В. Н., Козлов В. К. Ронколейкин® рекомбинантный интерлейкин-2 человека: фармакология и биологическая активность: Пособие для врачей. — СПб.: Изд. Санкт-Петербург. ун-та, 2002.
12. Покровский В. В. ВИЧ-инфекция и СПИД. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010.
13. Полетаев А. Б. Клиническая и лабораторная иммунология: Избранные лекции. М.: МИА, 2007.
14. Попова Т. В., Посохова С. П., Волкова М. А. Патологія шийки матки у ВІЛ-інфікованих жінок // Вісн. наук. досліджень / Терноп. держав. мед. акад. — 2003. — № 4. — С. 51—53.
15. Попович А. М. Иммуноterapia при ВИЧ-инфекции рекомбинантными интерлейкинами-2. — 2-е изд. — СПб., 2004.
16. Прилепская В. Н., Роговская С. И., Кондриков Н. И., Сухих Г. Т. Папилломавирусная инфекция: диагностика, лечение, профилактика: Пособие для врачей. — М., 2007.
17. Рахматулина М. Р., Нечаева И. А. Папилломавирусная инфекция как фактор риска патологических процессов шейки матки // Венеролог. — 2007. — № 2. — С. 18—22.
18. Роговская С. И. Папилломавирусная инфекция у женщин и патология шейки матки: в помощь практическому врачу. — 2-е изд. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008.
19. Свердлова Е. С. Заболевания шейки матки: алгоритмы диагностики и технологии лечения / Под ред. С. И. Кулинич. — Иркутск: Изд-во ОАО "Иркутская обл. типография № 1", 2010.
20. Сячина Е. А. Эпидемиологические и клинико-лабораторные аспекты ВИЧ-инфекции в Иркутской области: Дис. ... канд. мед. наук. — Иркутск, 2005.
21. Тузанкина И. А., Кузнецова Ю. Н., Герасимова Н. М. Состояние иммунной системы пациенток с персистирующим и транзитным вариантами течения латентной ПВИ шейки матки, обусловленной онкогенными типами ВПЧ // Иммунология. — 2005. — Т. 26, № 4. — С. 221—225.
22. Agarossi A., Casolati E. Human papillomavirus (HPV) e human immunodeficiency virus (HIV) // Ital. J. Gynaecol. Obstetr. — 2006. — Vol. 18, N 1. — P. 32—36.
23. Caumes I. Actualites dermatologiques de l'infection par le VIH en 2004 // Med. Mal. Infect. — 2005. — Vol. 35, Suppl. 2. — P. 59—60.
24. Rutland E., Johnson S., Koppi F. et al. Cervical surveillance in HIV+ women // Sex. Transm. Infect. — 2006. — Vol. 82, Suppl. 2. — P. 23.

Поступила 08.06.10

Сведения об авторах:

Дианова Татьяна Валерьевна, аспирант каф. акушерства и гинекологии ГОУ ДПО ИГИУВр, e-mail:tany_dianova@mail.ru