

Е.С. Свердлова, В.Н. Дудакова

ПАПИЛОМАВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ У ЖЕНЩИН С ВИЧ

ГБОУ ДПО Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования (Иркутск)

Изучены заболевания шейки матки у 733 женщин, живущих с ВИЧ, по разработанному диагностическому стандарту и установлено, что эти пациентки имеют высокий индекс половых инфекций и мультифокальные проявления папилломавирусных поражений. Определены кольпоскопические признаки ВПЧ у ВИЧ+ и проанализирована недостаточная информативность цитологического исследования из-за сопутствующих генитальных инфекций, наряду с важностью морфологически подтвержденного диагноза. Установлено, что ВПЧ не элиминируется с течением времени, а приводит к дисплазиям цервикального эпителия. Сделан вывод о целесообразности активного поиска цервикальной неоплазии у женщин с двойной вирусной инфекцией (ВПЧ и ВИЧ). Тяжесть выявленных изменений зависит от сочетания ВПЧ с гругими ИППП, уровня CD4+ лимфоцитов и вирусной нагрузки. АРВТ реально предупреждает развитие рака шейки матки.

Ключевые слова: ВИЧ, ВПЧ, дисплазия, кондиломы

PAPILOMAVIRUS INFECTION IN WOMEN WITH HIV

E.S. Sverdlova, V.N. Dudakova

Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education, Irkutsk

We developed diagnostic protocol and studied cervical diseases in 733 women with HIV. There were found high incidence of sexual transmitted diseases and multifocal papilloma in these patients. We describe colposcopic signs of cervical papilloma virus infection in HIV-positive women. We suppose that low information content of cervical cytology could be connected with concomitant infections. We also found that HIV is not eliminated but cause to dysplasia of cervical epithelium. That is why we suppose to optimal to pay an attention to cervical neoplasms in women with HIV-PVI association. Severity of observed cervical changes was depended on the associations with sexual transmitted infections, CD4+ lymphocytes level and total virus load.

Key words: HIV, PVI, cervical dysplasia, condyloma

Чума и холера — заболевания прошлого. ВИЧ и ВПЧ — заболевания настоящего. Насколько трагично их сочетание? Каким образом влияет один вирус на другой? Как изменяется качество жизни и ее продолжительность при сочетании этих двух инфекций? Ученые разных стран отвечают на эти вопросы однозначно: вирус иммунодефицита человека (ВИЧ), вызывающий системный приобретенный иммунодефицит, в сочетании с вирусом папилломы человека (ВПЧ), поражающим кожу и слизистые и вызывающим местный иммунодефицит, способствуют развитию как пролиферативных доброкачественных заболеваний, таких, как кондиломы, так и формированию предраковых и злокачественных процессов нижнего отдела генитального тракта, анальной области, ротоглотки и т.д. [1, 6, 8]. В настоящее время в мире насчитывается более 40 миллионов ВИЧ-инфицированных людей. Их количество растет, приобретая в отдельных регионах характер эпидемии. В Иркутской области по состоянию на 01.01.12 на учете в Центре по борьбе с инфекционными заболеваниями и СПИДом состояло 28341 пациентов, что составляет 116,7 на 100 тыс. населения (показатель по РФ — 44,1). При этом наблюдаются две важных тенденции: феминизация контингента заболевших и преобладание полового пути передачи ВИЧ. На самом деле одно вытекает из другого. В конце девяностых — начале двухтысячных в Иркутске основной путь передачи ВИЧ был парентеральный, основной контингент

инфицированных — молодые люди от 17 до 25 лет — потребители внутривенных наркотиков. В 2003 — 2007 гг. часть этих молодых людей, отказавшись от психотропных препаратов и коренным образом изменив свою жизнь, стали создавать семьи, даже не зная о своем ВИЧ-статусе, и только их беременные жены, вставая на учет в женскую консультацию, узнавали о ВИЧ-инфицировании. Часть пациентов, зная о своем заболевании, инфицировали своих половых партнеров, не пользуясь барьерными методами контрацепции. В настоящее время половой путь передачи стал основным и составляет по разным источникам от 62,2 до 82 % [3, 4, 7]. В 2011 году в Иркутске зарегистрировано 1365 новых случаев ВИЧ-инфекции у женщин, 94 % из которых — фертильного возраста. Их репродуктивное поведение, подготовка к беременности, проведение профилактики вертикальной передачи ВИЧ и лечение гинекологических заболеваний становятся еще одной важной проблемой для врачей акушеров-гинекологов [2, 5, 6].

Цель работы: изучение распространенности и характера проявлений папилломавирусной инфекции среди женщин, живущих с ВИЧ, а также оценка применяемых диагностических и лечебных алгоритмов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В кабинете патологии шейки матки, организованном на кафедре акушерства и гинекологии Иркутской государственной медицинской ака-

демии последипломного образования врачей, на сугубо добровольной основе с информированным согласием на обследование и лечение согласно Декларации о правах человека обследованы 641 небеременная и 92 беременных ВИЧ-позитивных женщины. Обследование включало: анамнез, общий и гинекологический осмотр, бактериоскопические, бактериологические, онкоцитологические исследования, ПЦР на хламидии и ВПЧ. При положительном ВПЧ-скрининге проводилось генотипирование и количественный ВПЧ-тест «АмплиСенс ВПЧ ВКР Скрин-Титр FRT» производства ФГУН «ЦНИИ Эпидемиологии» Роспотребнадзора. Обязательным методом диагностики была расширенная вульво- и кольпоскопия на цифровом видеокольпоскопе Sensitec-2006, биопсия и выскабливание цервикального канала (по показаниям). Все женщины имели ВИЧ-1, стадии заболевания 3 и 4А. Лабораторная диагностика ВИЧ проводилась методами ИФА (скрининговый тест) и иммунного блоттинга (верификации антител к различным вирусным белкам), качественное определение РНК ВИЧ осуществлялось с помощью ПЦР, методом молекулярной гибридизации нуклеиновых кислот с оценкой интенсивности репликации ВИЧ определялась «вирусная нагрузка». Иммунологическими методами изучалась численность популяций CD4+ (Т-хелперы) и CD8+ (Т-супрессоры) лимфоцитов, их соотношения (иммунорегуляторный индекс), а также продукция интерферонов, интерлейкинов и др.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В группе небеременных женщин (641) средний возраст обследуемых составил 23–28 лет. Сочетание ВИЧ с другими инфекциями было следующим: с туберкулезом – 26 (4,1 %); с сифилисом – 83 (12,9 %); с гонореей – 4 (0,6 %); с трихомонозом – 42 (6,6 %); с хламидиозом – 25 (3,9 %); с генитальным герпесом – 11 (1,7 %); с уреамикоплазмозом – 47 (7,3 %); с вагинальным кандидозом – 219 (34,2 %); с бактериальным вагинозом – 207 (32,3 %). У большинства женщин обнаружено несколько половых инфекций и нарушения вагинального микробиоценоза. При осмотре у 176 (27,5 %) женщин обнаружены кондиломы различной величины, располагающиеся в области больших и малых половых губ, на задней спайке влагалища, в области клитора и парауретральных желез, а также на промежности и вокруг ануса. Кондиломы в большинстве наблюдений были белесыми, влажными, не кератинизированными, на широком основании, с пальцеобразными выростами неправильной формы и при касании легко травмировались и кровоточили, при осмотре кольпоскопом имели типичную древовидную капиллярную сеть, Шиллер-тест был неоднозначным (сомнительным). На шейке матки по цитологии и кольпоскопии эпителий с различной степенью атипии обнаружен у 124 (19,3 %) пациенток. Наиболее типичным проявлением ВПЧ в данной категории больных явились участки густого воз-

вышающегося уксуснобелого эпителия (УБЭ), имеющего на поверхности вдавления, напоминающие следы на высыхающем песке – у 33 (26,6 %), распространенная толстая лейкоплакия – у 17 (13,7 %) и грубая пунктация – у 11 (8,9 %). При проведении Шиллер-теста участки гиперкератоза оставались непрокрашенными, а участки многослойного плоского эпителия, воспринимающие йод, накапливали его в виде отдельных более темных и возвышающихся точек. Обнаружение койлоцитов – клеток с обширной зоной просветления вокруг ядра – и дискератоцитов – клеток с увеличенным темным пикнотическим ядром из поверхностных ороговевающих слоев многослойного плоского эпителия (МПЭ) – подтверждали папилломавирусную инфекцию. Цитологически плоскоклеточный рак обнаружен у 1 (0,8 %), признаки тяжелой дисплазии (HSIL) – у 1 (0,8 %), слабая дисплазия с койлоцитами и дискератоцитами (LSIL) – у 22 (17,8 %), гипер- и паракератоз – у 14 (11,2 %), воспалительный тип мазка (ASCUS) – у 39 (31,5 %) и 1 класс цитологического мазка (NIL) – у 47 (37,9 %). ВПЧ более 10^5 копий обнаружены у 115 (92,7 %) обследованных, преобладали сочетания 16, 33 и 35 генотипов. Всем пациенткам выполнена прицельная биопсия и соскоб цервикального канала. По данным морфологического заключения больные распределились следующим образом: дисплазия первой степени – у 14 (11,3 %); дисплазия второй степени – у 64 (51,6 %); дисплазия третьей степени – у 32 (25,8 %) и инвазивный рак – у 14 (11,3 %). Несоответствие цитологических и морфологических заключений вероятнее связано с выраженными воспалительными процессами экзо- и эндоцервикса, которые мешали цитологу в оценке цервикальных мазков. Соотношение аномальных кольпоскопических картин, соответствия цитологическим заключениям и тяжесть дисплазии находились в прямой зависимости от вирусной нагрузки ВИЧ, которая колебалась от 912 (при ЦИН-1) до 928 000 (при инвазивном раке). Назначение антиретровирусной терапии в сочетании с деструктивными методами лечения шейки матки позволило стабилизировать процесс на стадии ЦИН-2 у 45 (70,3 %) и ЦИН-3 – у 28 (87,5 %) ВИЧ-позитивных женщин. В тех случаях, когда не проводилось специфическое лечение, процесс перехода из дисплазии средней степени в пре- и инвазивный рак составил от 6 месяцев до 1 года (у 23 (23,4 %) пациенток).

В группе 92 ВИЧ-позитивных беременных (22–35 лет) сочетание приобретенного иммунодефицита с другими генитальными инфекциями выявлено у 68 (73,9 %) беременных: у 22 (32,3 %) – кандидоз, у 8 (11,8 %) – ВПГ, у 12 (17,6 %) – трихомоноз и уреамплазмоз, у 14 (20,7 %) – хламидиоз, уреамплазмоз и трихомоноз, у 12 (17,6 %) – трихомоноз и кандидоз. У 56 (60,9 %) беременных наблюдались множественные остроконечные кондиломы вульвы, которые формировались в ранние сроки беременности и к середине гестации достигали достаточно больших, а в 4 случаях гигантских размеров, мешая есте-

ственным физиологическим отправлениям: мочеиспусканию и дефекации. У 37 (40,2 %) беременных на различных сроках гестации были обнаружены признаки ВПЧ-поражения шейки матки. Методы диагностики были те же, что и у небеременных женщин. При подозрении на дисплазию цервикального эпителия проводилось гистологическое исследование материала, полученного путем биопсии шейки матки в сроке беременности 16–18 недель. ПЦР-диагностика выявила ВПЧ у 86 (93,5 %) женщин, генотипирование вируса показало, что у 52 (56,6 %) беременных обнаружены ВПЧ низкого онкогенного риска (6, 11 генотип). У них преобладали поражения вульвы и нижней трети влагалища. У 30 (34,9 %) беременных обнаружены 16, 18, 35 и др. генотипы высокого онкогенного риска. Основными проявлениями ВПЧ в этих случаях были экзофитные кондиломы шейки матки (24), инвертирующие кондиломы (2), а у 4 женщин диагноз установлен только после морфологического исследования кусочка шейки матки, взятого с участка, возвышающегося (1), лейкоплакии (1) и грубой мозаики (2). Нами установлены факторы, способствующие формированию вирусных заболеваний шейки матки у ВИЧ-положительных беременных: половой путь передачи ВИЧ (в 66 % случаев); уровень РНК ВИЧ: чем выше вирусная нагрузка, тем тяжелее степень дисплазии; генотип ВПЧ. При проведении кольпоскопии определены признаки ВПЧ у беременных с ВИЧ. Простая кольпоскопия не позволила выявить изменения многослойного плоского эпителия. При расширенной кольпоскопии – проба с уксусом – выявлены ненормальные кольпоскопические картины: уксуснобелый эпителий (УБЭ), распространяющийся по всему экзоцервиксу, со слегка возвышающейся неровной поверхностью, трещиноватый (имеющий вид «подожвы»), в основном непрозрачный с элементами грубой мозаики и пунктации, а также расположенными хаотично атипичными 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 и отек слизистой. При проведении Шиллер-теста (до 12 недель беременности) картина была такой же, как у небеременных с ВПЧ. По данным онкоцитологии, сделанной всем женщинам, NIL диагностирована у 23 (25 %), ASCUS – у 37 (40,2 %), LSIL – у 18 (19,6 %), HSIL – у 13 (14,1 %) и РШМ – у 1 (1,1 %) беременных. По результатам морфологического исследования биоптата шейки матки ($n = 40$) выявлен вирусный цервицит – у 22 (55 %), дисплазия легкой степени – у 8 (20 %), дисплазия средней степени тяжести – у 5 (12,5 %), дисплазия тяжелой степени – у 3 (7,5 %) и плоскоклеточный рак шейки матки – у 2 (5 %) беременных. В случае преинвазивного РШМ в сроке 8 нед. уровень РНК ВИЧ составил более 98.000 копий/мл и CD4 менее 0,100 – беременность была прервана по медицинским показаниям. У другой беременной преинвазивный РШМ выявлен в 24 нед., уровень РНК ВИЧ составил более 73.000

копий/мл и CD4 менее 0,250 – беременность доношена до 37 недель, выполнено оперативное родоразрешение путем кесарева сечения в плановом порядке.

Таким образом, для ВИЧ-инфицированных женщин типично мультифокальное поражение папилломавирусами: начиная с вульвы, а затем распространяясь на влагалище и шейку матки. Доля таких женщин увеличивается при вынашивании беременности с 46,8 до 56,6 %. При этом были обнаружены несколько типов ВПЧ (6, 11, но чаще 16, 33 и 35). Необходимо признать, что наружные проявления (продуктивная форма ВПЧ) в виде кондилом – это вершина «айсберга». Наиболее опасными проявлениями ВПЧ являются цервикальные дисплазии, невидимые невооруженным глазом, а выявляемые при комплексном цито-, кольпо- и морфологическом исследовании. В определенной степени об активности ВИЧ можно судить по распространенности ВПЧ (мультифокальности), но нет прямой связи между количеством кондилом на поверхности вульвы и степенью поражения шейки матки. Иммуносупрессия, вызванная ВИЧ, делает нереальной возможность самоэлиминации ВПЧ, поэтому женщинам с двойной вирусной инфекцией (ВПЧ и ВИЧ) должен проводиться скрининг (активный поиск) цервикальной неоплазии. В группу риска по формированию цервикальных неоплазий, обусловленных ВПЧ, прежде всего, входят ВИЧ-позитивные женщины, у которых тяжесть выявленных изменений зависит от сочетания ВПЧ с другими урогенитальными инфекциями, уровня CD4+ -лимфоцитов и вирусной нагрузки. Дисплазия цервикального эпителия средне-тяжелой степени в сочетании с ВПЧ более 10^5 копий, снижением CD4+ -лимфоцитов ниже 350 клеток и растущей вирусной нагрузкой может явиться показанием к назначению АРВТ, которая наряду с лечением иммунодефицита реально предупреждает развитие рака шейки матки. При прогрессии дисплазии во время беременности целесообразно кесарево сечение, как способ предотвращения злокачественной трансформации шейки матки после родов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Городничева Ж.А., Савельева И.С. Проблема ВИЧ/СПИДа в акушерстве и гинекологии // Фарматека. – 2009. – № 1. – С. 27–31.
2. Евстигнеева Н.П., Кубанов А.А. Организация специализированной помощи пациенткам с генитальной папилломавирусной инфекцией // Венеролог. – 2007. – № 2. – С. 36–42.
3. Киселев Ф.Л. Вирусы папиллом человека как этиологический фактор рака шейки матки: значение для практики здравоохранения // Вопросы вирусологии. – 1997. – № 6. – С. 248–251.
4. Кицак В.Я. Папилломавирусная инфекция: современное состояние проблемы // Вестн. последиплом. мед. образ. – 2005. – № 1. – С. 55.
5. Мелехова М.Ю. Вирусные поражения гениталий у женщин. – М., 2005. – 66 с.

6. Покровский В.В. Клинические рекомендации. ВИЧ-инфекция и СПИД. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. – 128 с.

7. Рахматулина М.Р., Нечаева И.А. Папилломавирусная инфекция как фактор риска патологических процессов шейки матки // Венеролог. – 2007. – № 2. – С. 18–22.

8. Agarossi A., Casolati E. Human papillomavirus (HPV) e human immunodeficiency virus (HIV) // Ital. J. gynaecol. and obstet. – 2006. – Vol. 18, N 1. – P. 32–36.

9. Cervical surveillane in HIV+ women / E. Rutland [et al.] // Sex. transmitt. infec. – 2006. – Vol. 82. – P. 23.

Сведения об авторах

Свердлова Елена Семеновна – к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии ГБОУ ДПО ИГМАПО, г. Иркутск (664054, Иркутск, м-н Юбилейный, д. 100, тел. 8-902-5-102-603, e-mail: elena_sverdlova@mail.ru)

Дудакова Виктория Николаевна – к.м.н. ассистент кафедры акушерства и гинекологии ГБОУ ДПО ИГМАПО, г. Иркутск (664054, Иркутск, м-н Юбилейный, д. 100, тел. 8-914-8-99-87-38; e-mail: vidun@mail.ru)