

Е.С. Сverdlova, Т.В. Дианова, С.И. Кулинич

**СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ
К ДИАГНОСТИКЕ ЗАБОЛЕВАНИЙ ШЕЙКИ МАТКИ У БЕРЕМЕННЫХ****ГБОУ ДПО «Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования»
Минздрава России (Иркутск)**

Цель работы – определение факторов, способствующих развитию ЦИН и РШМ при беременности, и оценка влияния ВИЧ-инфекции на прогрессию дисплазии эпителия шейки матки во время беременности. Обследовано 1146 беременных на различных сроках гестации, среди которых 124 ВИЧ-инфицированных. В группу контроля включены 146 беременных без ВИЧ. Обследование включало: осмотр, кольпоскопию, PAP-тест, ПЦР на ВПЧ и хламидии, диагностика активности ВИЧ: ИФА; иммунный блоттинг, ПЦР, VIRAL LOAD, определение численности CD4+ и CD8+. Наличие ВПЧ у ВИЧ-позитивных беременных является ведущим фактором риска развития дисплазии цервикального эпителия независимо от срока гестации. Дисплазии могут быть заподозрены при кольпоскопическом осмотре. Окончательный диагноз устанавливается морфологически. При ВИЧ в сочетании с ЦИН, выявленными в раннем сроке беременности, важно определить риск РШМ при сохранении данной беременности. Необходимо назначить АРВТ при выявлении ЦИН 2–3 степени. При ЦИН 3 во время беременности целесообразно плановое кесарево сечение как способ предотвращения развития РШМ после родов наряду со снижением вероятности интранатальной передачи ВИЧ.

Ключевые слова: беременность, ВПЧ, РШМ, ВИЧ

CURRENT APPROACHES TO THE DIAGNOSIS OF CERVICAL DISEASE IN PREGNANT

E.S. Sverdlova, T.V. Dianova, S.I. Kulnich

Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Training, Irkutsk

The purpose of the article is to determine the factors contributing to the development of cervical intraepithelial neoplasia and cervical cancer during pregnancy, and the assessment of the impact of HIV infection on the progression of dysplasia of the cervix during pregnancy. 1146 pregnant women at various stages of gestation, including 124 HIV-positive were examined. The control group included 146 pregnant women without HIV. The survey included: examination, colposcopy, PAP test, PCR for HPV and Chlamydia, HIV diagnosis activity: ELISA, immune blotting, PCR, VIRAL LOAD, identification numbers of CD4 + and CD8 +. The presence of HPV in HIV-positive pregnant women is the leading risk factor for cervical dysplasia epithelium regardless of gestational age. Dysplasia may be suspected at colposcopy examination. The final diagnosis is stated morphologically. HIV in combination with CIN detected in the early stage of pregnancy, it is important to determine the risk of cervical cancer, while maintaining the pregnancy. You must assign the ART in detecting cervical intraepithelial neoplasia of 2–3 grade. When CIN 3 during pregnancy is appropriate elective caesarean section, as a way to prevent the development of cervical cancer after the birth, along with a reduced likelihood of intrapartum transmission of HIV.

Key words: pregnancy, HPV, cervical cancer, HIV

Актуальность изучения патологических состояний шейки матки при беременности не вызывает сомнения. Цервициты, выявленные у беременных, повышают риск инфицирования амниона, хориона, околоплодных вод и плода, а также повышают риск преждевременного прерывания беременности [1]. Для матери не менее значимой проблемой может явиться дисплазия и рак шейки матки (РШМ), которые могут клинически манифестировать в любом сроке беременности [2]. Частота выявления рака шейки матки при беременности колеблется от 1 на 2000 до 1 на 5000, преинвазивная карцинома встречается значительно чаще – 1 случай на 770 беременных [7]. На протяжении последних 50 лет в литературе имеются сообщения о 4699 больных, у которых рак шейки матки был выявлен во время беременности или в течение 12 мес. после родов или аборта. Особую группу риска составляют беременные женщины, инфицированные вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ). В настоящее время рак шейки матки занимает первое место среди причин летальности у ВИЧ-позитивных женщин [4, 6, 8, 11]. Беременность у ВИЧ-инфицированных сопровождается дополни-

тельным иммунодефицитом, что, в свою очередь, способствует стремительному развитию патологических изменений цервикального эпителия [3, 8, 10]. В мире ежегодно беременность наступает примерно у 1 500 000 ВИЧ-инфицированных женщин [12]. В России зарегистрировано более 80 тыс. ВИЧ-инфицированных женщин, около 85 % из которых находятся в фертильном возрасте [5]. За последние 5 лет количество беременностей и родов у данной категории женщин возросло почти в 25 раз [9].

По данным Госкомстата в г. Иркутске на 2011 год зарегистрировано 28 341 ВИЧ-позитивных, из них 15 200 – женщины репродуктивного возраста, среди которых беременность наступила у 2 800, вынашивали беременность 1 512 (54 %) женщин. Инфицированность вирусом папилломы человека (ВПЧ) составила 64 % (968). Дисплазии цервикального эпителия диагностированы у 529 (35 %) беременных. Преинвазивный рак шейки матки при беременности выявлен у 27 (5 %). Активная роль иммунной системы в канцерогенезе РШМ подтверждается тем, что больные с иммуносупрессивными состояниями, в частности, ВИЧ-инфицированные, значительно чаще имеют

ВПЧ-ассоциированные дисплазии, приводящие к раку шейки матки. Частота РШМ в этой группе пациентов в 12 раз выше, чем в популяции, причем РШМ развивается у больных в сроки от 6 месяцев до 2 лет [8]. ВИЧ-инфекция является моделью ВПЧ-проявлений при дефектном иммунном состоянии. Выявление дисплазий цервикального эпителия во время гестации, в т.ч. у ВИЧ-позитивных женщин, разработка тактики ведения беременных с цервикальными интраэпителиальными неоплазиями (ЦИН) представляет большой научный и практический интерес.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Определить факторы, способствующие развитию ЦИН и РШМ при беременности, и оценить влияние ВИЧ-инфекции на прогрессию дисплазии эпителия шейки матки во время беременности.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В специализированном кабинете патологии шейки матки на кафедре акушерства и гинекологии ГБОУ ДПО ИГМАПО г. Иркутска в период с 2009 по 2012 гг. после подписания добровольного информированного согласия консультированы 1146 беременных в возрасте 20–35 лет на различных сроках гестации, среди которых 124 ВИЧ-инфицированных. В дальнейшем в группу контроля были включены 146 беременных с патологией шейки матки без ВИЧ. Всем пациенткам проводилось обследование, которое включало: общий осмотр, расширенную кольпоскопию на цифровом видеокольпоскопе SENSITEC SLC-2006, исследование цервикальных мазков на флору и атипические клетки (РАР-тест), использовались бактериологические и бактериоскопические методы диагностики инфекций, метод полимеразной цепной реакции (ПЦР) (выявление ВПЧ и хламидий). При положительном ВПЧ-скрининге проводилось генотипирование и количественный ВПЧ-тест «АмплиСенс ВПЧ ВКР Скрин-Титр FRT» производства ФГУН «ЦНИИ Эпидемиологии» Роспотребнадзора. При подозрении на тяжелую дисплазию цервикального эпителия (густой непрозрачный уксусно-белый эпителий, атипические сосуды или их инверсия: аномальный эпителий 2 степени) независимо от срока беременности и при наличии аномального эпителия 1 степени в сроке 16–18 недель проводилось гистологическое исследование материала, полученного путем биопсии шейки матки. Лабораторная диагностика ВИЧ включала в себя серологические методы: иммуноферментный анализ (ИФА); иммунный блоттинг (верификация антител к различным вирусным белкам); методы качественного определения РНК ВИЧ: ПЦР; методы количественного определения РНК ВИЧ: VIRAL LOAD («вирусная нагрузка»); экспресс-диагностику ВИЧ-инфекции (тест-полоски): Serodia HIV-1/2, Fujirebic Inc.; иммунологические методы: определение численности популяций CD4+ (Т-хелперы) и CD8+ (Т-супрессоры) лимфоцитов, их соотношения (иммунорегуляторный индекс). Химиопрофилактика вертикальной передачи ВИЧ при беременности проводилась препаратами: Никавир, Эпивир, Калетра и назначалась с 14 недель. Осмотры проводились каждый триместр беременности и через 2, 6, 9, и 12 месяцев после родов.

Статистическая обработка данных проведена с помощью вариационной статистики с вычислением средних величин (M), ошибки средней (m), квадратичного отклонения, выборочной дисперсии, вариативности. Показатель достоверности различий (p) 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 Вилькоксона – Манна – 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 И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Из 1146 беременных женщин у 754 (65,8 %) были выявлены хронические воспалительные процессы шейки матки. У каждой десятой беременной был обнаружен цервикальный полип. Каждая пятая беременная имела клиническую форму проявления ВПЧ в виде экзофитных кондилом экзоцервикса. 63 (5,5 %) беременные имели цитологические признаки ЦИН 1, а у 80 (6,97 %) ЦИН 2–3 подтверждена гистологически. Признаны здоровыми по состоянию шейки матки только 118 (10,3 %) беременных. Данные представлены в таблице 1.

Таблица 1
Заболевания шейки матки у беременных женщин

	Количество	%
беременные всего	1146	–
хр. цервицит	754	65,8
дисплазия 1 ст.	63	5,5
дисплазия 2 ст.	78	6,8
дисплазия 3 ст. рак на месте	3	0,26
кисты шейки	16	1,4
кондиломы шейки	220	19,2
полип цервикального канала	118	10,3
децидуоз	55	4,8
здоровая	118	10,3

Методом случайной выборки из 1146 в контрольную группу выделены 146 беременных с заболеваниями шейки матки. Основную группу составили 124 ВИЧ-инфицированные беременные.

В основной группе диагноз ВИЧ-инфекции был установлен до беременности у 112 (90,3 %) при беременности – у 12 (9,7 %). В женской консультации наблюдались все пациентки, 98 (79 %) из них встали на учет по беременности до 12 недель. Первые роды ожидали 86 (69,3 %) пациенток, половой путь передачи ВИЧ имел место у 107 (86,2 %) женщин. Из 146 беременных группы контроля в женской консультации наблюдались все пациентки, 136 (93 %) из них встали на учет по беременности до 12 недель, первородящими были 98 (67,1 %). Таким образом,

группа контроля была подобрана равнозначной по срокам постановки на учет и паритету.

При анализе анамнестических данных беременных обеих групп оценены факторы риска заболеваний шейки матки. При этом у 33 (27 %) ВИЧ-инфицированных 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 половых инфекций (89,6 %). Хронические воспалительные заболевания органов малого таза в анамнезе чаще отмечались у пациенток с заболеваниями шейки матки и ВИЧ (45 (36,3 %)), чем в контрольной группе (36 (24,7 %)) ($p < 0,01$).

Известно, что до беременности 61 (49 %) женщины из основной группы и 62 (42 %) из контрольной имели изменения шейки матки. 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 наблюдались в центре анти-СПИД, не посещая гинеколога.

На кольпоскопии установлены особенности проявления ВПЧ у беременных с ВИЧ. При проведении пробы с уксусом выявлены ненормальные кольпоскопические картины: уксусно-белый эпителий (УБЭ), распространяющийся по всему экзоцервикусу, со слегка возвышающейся неровной поверхностью, трещиноватый (имеющий вид «подолы»), в основном непрозрачный 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 отека слизистой и расширенной сосудистой сети с быстрой и короткой реакцией на уксус. При проведении Шиллер-теста (до 12 недель беременности) участки УБЭ оставались непрокрашенными, а участки плоского эпителия, воспринимающие йод, накапливали его в виде отдельных более темных и возвышающихся точек.

Обследование на ВПЧ было проведено 56 (45,2 %) беременным с ВИЧ, положительный результат получен у 52 (92,8 %) и у 40 (76,9 %) из них определены 16 и 18 генотипы: 37 (66 %) и 3 (5 %) соответственно. Клиническую форму папилломавирусной инфекции имели к родам 5 (4,4 %) беременных в виде кондилом наружных половых органов.

В группе контроля 98 беременных обследованы на ВПЧ, который выявлен у 92 (93,5 %), причем у 60 (65,1 %) ВПЧ низкого онкогенного риска (6,11 генотип). У них преобладали кондиломатозные поражения вульвы и нижней трети влагалища. У 32 (34,9 %) беременных обнаружен какой-либо из высокоонкогенных генотипов (рис. 1).

Цитологическое исследование цервикальных мазков было выполнено 270 пациенткам обеих групп трехкратно. Как видно из рисунка 2, в группе ВИЧ-позитивных беременных (124) по данным PAP-теста NIL (нормальная цитологическая картина) была диагностирована у 31 (25 %), ASCUS (Atypical squamous cells undertermined significance) – у 49 (40 %), LSIL (Low grade squamous intraepithelial lesion) – у 25 (20 %), HSIL (High grade squamous intraepithelial lesion) – у 16 (12 %) и РШМ – у 3 (3 %) беременных. В группе контроля (146) NIL была выявлена у 69 (47 %), ASCUS – у 41 (28 %), LSIL – у 23 (16 %), HSIL – у 12 (8 %) и РШМ – у 2 (1 %) беременной. Дополнительно проанализированы результаты цитологических мазков по триместрам беременности. Из 81 ВИЧ-позитивной беременной, не принимающей антиретровирусную терапию (АРВТ) ASCUS был обнаружен у 24 (30 %) беременных в 1 триместре, снизившись до 11 (14 %) к 3 триместру на фоне лечения половых инфекций. HSIL были выявлены у 12 (15 %) в первом и у 37 (46 %) в третьем триместрах. РШМ был заподозрен у 3 (3,7 %) беременных в 8–10 недель гестации, морфологически подтвержден, беременность прервана, рекомендована АРВТ.

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.

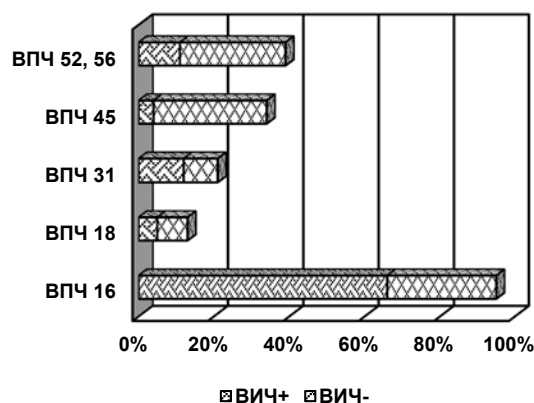
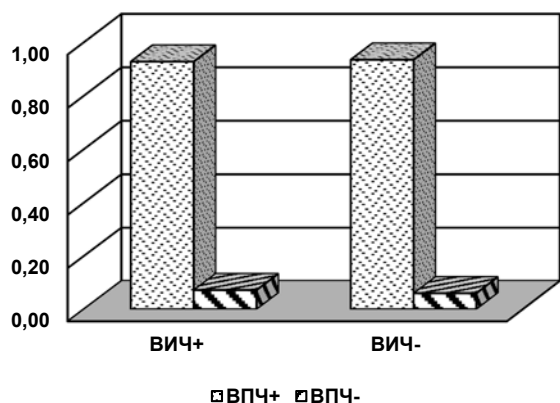


Рис. 1. Результаты ВПЧ-тестирования ($n = 56$ ВИЧ «+» и $n = 98$ ВИЧ «-»). Различия показателей между контрольной и основной группами достоверны ($p < 0,01$).

Таким образом, у ВИЧ-положительных беременных цитологическое исследование чаще позволяло выявлять атипичные плоские клетки неясного значения и тяжелые поражения цервикального эпителия, в то время как в группе контроля преобладали нормальные цитологические картины и низкая степень плоскоклеточного интраэпителиального поражения с признаками вирусной инфекции (койлоцитами) (рис. 2). Изменения цитологических картин по триместрам беременности в основной группе без АРВТ свидетельствовали о прогрессии ЦИН.

Морфологическое исследование выполнено по показаниям у 42 беременных с ВИЧ-инфекцией и у 39 – без ВИЧ. Морфологически выявлен вирусный цервицит – у 22 (52,4 %) беременных основной группы и у 17 (43,6 %) контрольной, ЦИН 1 – у 9 (21,4 %) и у 18 (46,1 %), ЦИН 2 – у 5 (12 %) и у 3 (7,7 %), ЦИН 3 – у 3 (7,1 %) и у 1 (2,6 %) соответственно и РШМ – у 3 (7,1 %) ВИЧ-положительной беременной (рис. 3).

Из вышеизложенного очевидно, что в группе контроля преобладали вирусные цервициты и ЦИН 1. У ВИЧ-инфицированных беременных чаще диагностировались цервициты, ассоциированные с ВПЧ, и

ЦИН 2–3 в сравнении с группой контроля ($p < 0,01$). В одном случае выявленной ЦИН 3 в сроке 8 нед. уровень РНК ВИЧ составил более 98 000 копий/мл и CD 4 менее 0,100 – беременность была прервана по медицинским показаниям. У двух беременных ЦИН 3/рак на месте диагностирован в 20–24 нед, уровень РНК ВИЧ составил более 70 000 копий/мл и CD 4 менее 0,250, незамедлительно назначена АРВТ, показатели улучшились: РНК ВИЧ 15 000 и CD 4 0,300 – беременности доношены до 37 недель, женщины родоразрешены путем кесарева сечения для предотвращения интранатальной передачи ВИЧ и трансформации ЦИН 3 в инвазивную карциному шейки матки.

В результате проведенного исследования нами установлены факторы, способствующие формированию ЦИН у ВИЧ-положительных беременных. К ним относятся: половой путь передачи ВИЧ (в 66 % случаев); уровень РНК ВИЧ: чем выше вирусная нагрузка, тем тяжелее степень дисплазии и генотип ВПЧ. 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

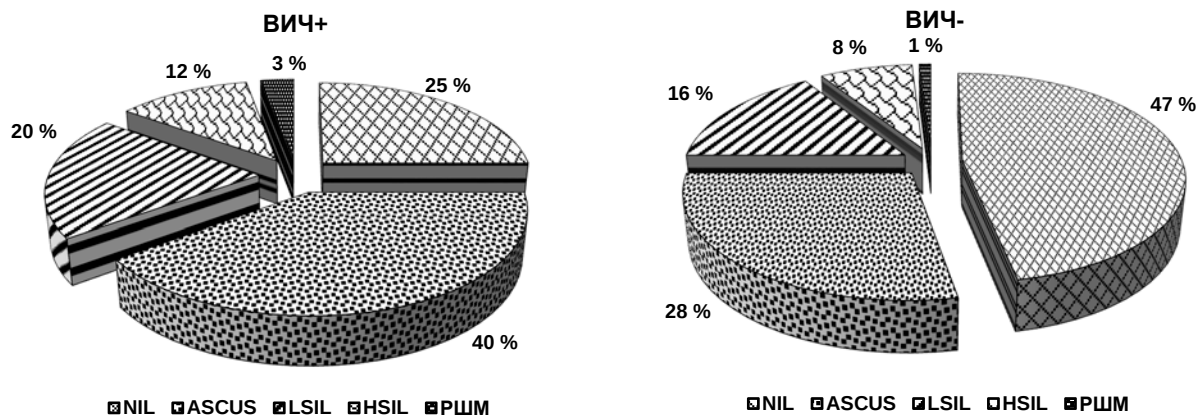


Рис. 2. Результаты цитологического исследования цервикальных мазков у беременных женщин. Различия показателей между контрольной и основной группами достоверны ($p < 0,01$).

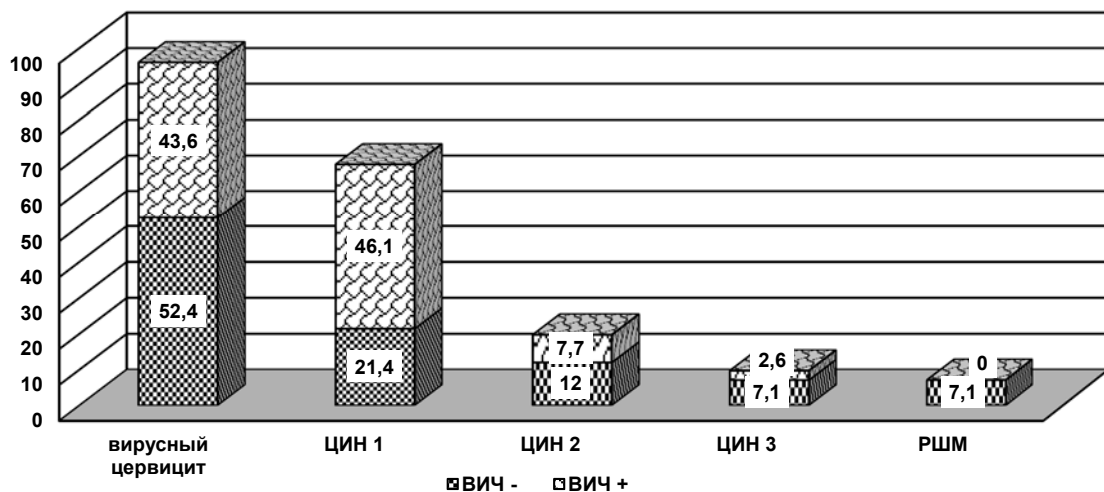


Рис. 3. Результаты морфологического исследования биоптатов шейки матки у беременных женщин. Различия показателей между контрольной и основной группами достоверны ($p < 0,01$).

показателях CD4+ (более 0,350) и низкой вирусной нагрузке ВИЧ (менее 1000 копий/мл) при отсутствии антиретровирусной терапии. Повторные осмотры беременных, не получавших АРВТ (отказ от приема препаратов) при диагностированной ЦИН имели прогрессию патологических изменений на шейке к сроку родов.

Таким образом, наличие ВПЧ у ВИЧ-позитивных беременных является ведущим фактором риска развития дисплазии цервикального эпителия независимо от срока гестации. Дисплазии цервикального эпителия могут быть заподозрены при кольпоскопическом осмотре, поскольку имеют определенные кольпоскопические признаки. Окончательный диагноз устанавливается морфологически. При ВИЧ в сочетании с ЦИН, выявленными в раннем сроке беременности, важно определить риск РШМ при сохранении данной беременности. Необходимо назначить АРВТ при выявлении ЦИН 2–3 степени. При ЦИН 3 во время беременности целесообразно плановое кесарево сечение как способ предотвращения развития РШМ после родов наряду со снижением вероятности интранатальной передачи ВИЧ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Акабиров Ш.А. Эффективность комплексной терапии цервицитов у беременных и гинекологических больных: материалы IV съезда акушеров-гинекологов России, Москва, 30 сент. – 2 окт. 2008 г. – М., 2008. – Ч. 2. – С. 8–9.
2. Гусакова Н.С. Фоновые заболевания шейки матки во время беременности: дис. ... канд. мед. наук. – М., 2006. – 144 с.

Сведения об авторах

Свердлова Елена Семеновна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии ГБОУ ДПО ИГМАПО (664079, Иркутск, м/р Юбилейный 100, тел. 8 (3952) 602-603, e-mail: elena_sverdlova@mail.ru)

Дианова Татьяна Валерьевна – кандидат медицинских наук, врач акушер-гинеколог ОГАУЗ Ангарский перинатальный центр (Ангарск, 22 м-н, д. 22, тел. 89027679216, e-mail: tany_dianova@mail.ru)

Кулинич Светлана Ивановна – доктор медицинских наук, профессор, академик РАЕН, зав. кафедрой акушерства и гинекологии ГБОУ ДПО ИГМАПО (664079, Иркутск, м/р Юбилейный, 100, тел. 89148857874)

3. Патология шейки и тела матки. Руководство для врачей / Коханевич Е.В. [и др.] под ред. проф. Коханевич Е.В. – Нежин: Гидромакс, 2009. – 352 с.
4. Покровский В.В. ВИЧ-инфекция и СПИД. – М.: ГЭОТАР-Мед, 2010. – 192 с.
5. Рахманова А. Г. Диагностика и лечение ВИЧ-инфекции у женщин и детей, опыт работы городской комиссии // Детские инфекции. – 2005. – Т. 4, № 3. – С. 3–6.
6. Роговская С.И. Папилломавирусная инфекция у женщин и патология шейки матки: в помощь практическому врачу. – Изд. 2-е, испр. и доп. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. – 192 с.
7. Руководство Дьюхерста по акушерству и гинекологии для последипломного обучения: Пер. с англ. / Под ред. Ч.Р. Уитфилда, В.И. Краснопольского. – М.: Медицина, 2003. – 808 с.
8. Свердлова Е.С. Заболевания шейки матки: алгоритмы диагностики и технологии лечения / Под ред. С.И. Кулинич: Монография. – Иркутск: Изд-во ОАО «Иркутская областная типография № 1». – 2010. – 124 с.
9. Сячина Е.А. Эпидемиологические и клинико-лабораторные аспекты ВИЧ-инфекции в Иркутской обл.: дис. ... канд. мед. наук. – 2005. – 142 с.
10. Хмельницкий О.К. Цитологическая и гистологическая диагностика заболеваний шейки и тела матки. – СПб. – 2000. – 151 с.
11. Agarossi A., Casolati E. Human papillomavirus (HPV) e human immunodeficiency virus (HIV) // Ital. J. Gynaecol. and Obstet. – 2006. – Т. 18, № 1. – С. 32–36.
12. Brady S.K., Evans A.L. Undetectable HIV viral load at presentation of pregnancy: Two recent cases: [BASHN Spring Meeting, Nottingham, 2006] // Sex. Transmitt. Infec. – 2006. – Vol. 8. – P. 23.