

## ВЛИЯНИЕ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ НА ПРОГРЕССИЮ ДИСПЛАЗИИ ЦЕРВИКАЛЬНОГО ЭПИТЕЛИЯ ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ

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

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

**Резюме.** Беременность у ВИЧ-инфицированных сопровождается дополнительным иммунодефицитом, что в свою очередь способствует стремительному развитию патологических изменений цервикального эпителия.

При ВИЧ в сочетании с цервикальной интраэпителиальной неоплазией (ЦИН), выявленными в раннем сроке беременности, важно определить риск рака шейки матки (РШМ) при сохранении данной беременности. Целесообразно назначить высокоактивную антиретровирусную терапию при выявлении ЦИН 2-3 степени с 14 недель беременности. При ЦИН 3 во время беременности необходимо обсудить целесообразность кесарева сечения, как способа предотвращения развития РШМ после родов наряду со снижением вероятности интранатальной передачи ВИЧ.

**Ключевые слова:** ВИЧ, цервикальная интраэпителиальная неоплазия, беременность.

## EFFECT OF HIV INFECTION ON THE PROGRESSION OF CERVICAL INTRAEPITHELIAL NEOPLASIA DURING PREGNANCY

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

(Irkutsk State Institute of Postgraduate Medical Education)

**Summary.** Pregnancy in HIV-infected patients is accompanied by an additional immunodeficiency, which in turn contributes to the rapid development of pathological changes in the cervical epithelium. In HIV with combination with cervical intraepithelial neoplasia (CIN) detected at an early stage of pregnancy, it is important to determine the risk of cervical cancer in maintaining the pregnancy. It is advisable to prescribe a highly active antiretroviral therapy in detecting CIN 2-3 degrees since 14 weeks of pregnancy. In CIN 3 during pregnancy it is necessary to discuss the expediency of cesarean section, as a way to prevent the development of cervical cancer after delivery, along with a reduction of probability of intranatal transmission of HIV.

**Key words:** HIV, cervical intraepithelial neoplasia, pregnancy.

В настоящее время рак шейки матки занимает первое место среди причин летальности у ВИЧ-позитивных женщин [5,7,8,11]. Беременность у ВИЧ-инфицированных сопровождается дополнительным иммунодефицитом, что в свою очередь способствует стремительному развитию патологических

изменений цервикального эпителия [3,8,10].

По данным Госкомстата, в г. Иркутске на 2008 год зарегистрировано 27300 ВИЧ-позитивных, из них 13200 женщины репродуктивного возраста, среди которых беременность наступила у 2800, вынашивали беременность 1512 (54%) женщин [9]. Дисплазии цервикального эпителия диагностированы у 529 (35%) беременных [4]. Преинвазивный рак шейки матки (РШМ) при беременности выявлен у 27 (5%) [2,4,6]. Инфицированность вирусом папилломы человека (ВПЧ) составила 64% (968) [1].

Выявление дисплазий цервикального эпителия во время гестации у ВИЧ-позитивных женщин, разработка тактики ведения беременных с цервикальной интраэпителиальной неоплазией (ЦИН) представляет большой научный и практический интерес.

**Цель исследования:** оценить влияние ВИЧ-инфекции на прогрессию дисплазии эпителия шейки матки во время беременности; определить факторы, способствующие развитию ЦИН и тактику ведения беременности у ВИЧ-позитивных женщин с заболеваниями шейки матки.

### Материалы и методы

Изменения некоторых иммунологических и гематологических показателей у беременных в зависимости от ВААРТ

№	8-12 недель (до ВААРТ)			26-28 недель (на фоне ВААРТ)				
	CD 3	CD 4	Вирусная нагрузка копий/мл	Гемоглобин г/л	CD 3	CD 4	Вирусная нагрузка копий/мл	Гемоглобин г/л
1	1,39	0,56	1100	98	1,80	0,73	1500	103
2	0,22	0,35	25500	103	0,59	0,70	2500	111
3	0,15	0,20	6137	108	1,21	0,54	137	113
4	1,20	0,38	49200	106	1,77	0,40	200	110
5	0,49	0,46	86900	100	1,61	0,56	900	105
6	0,76	0,32	11800	101	1,35	0,34	1800	118
7	0,94	0,36	7470	103	1,99	0,40	470	109
8	0,30	0,20	5355	115	1,06	0,43	100	128
9	1,20	0,16	7810	124	2,58	0,34	810	134
10	0,53	0,40	16000	102	1,73	0,68	1100	106
11	1,29	0,67	200	114	0,85	0,23	300	118
12	0,85	0,22	6054	96	0,73	0,51	50	100
Ср. значение показателя	0,78	0,36	18627,17	105,83	1,44	0,49	822,25	112,92
Ошибка средней (+-)	0,13	0,04	7321,16	2,35	0,17	0,05	225,04	2,92

Таблица 1.2  
Уровень значимости изученных параметров у беременных с ВИЧ

	CD 3	CD 4	Вирусная нагрузка копий/мл	Гемоглобин г/л
Разность выборочных средних	-0,661	-0,132	17 804,917	-7,083
Стандартная ошибка разности средних	-0,042	-0,002	7 096,117	-0,568
t	15,67	81,36	2,51	12,48
P	<0,01	<0,01	<0,05	<0,01

Под наблюдением в специализированном кабинете патологии шейки матки на кафедре акушерства и гинекологии Иркутского государственного института усовершенствования врачей совместно с центром СПИД в период с января 2008 по апрель 2009 гг. находились 124 ВИЧ-позитивных беременных в возрасте 22-35 лет на различных сроках гестации. После информированного добровольного согласия всем пациенткам проводилась расширенная кольпоскопия на цифровом видеокольпоскопе SENSITEC SLC-2006, исследование цервикальных мазков на флору и атипические клетки (РАР-тест), использовались бактериологические и бактериоскопические методы диагностики инфекций, метод ПЦР (выявление ВПЧ и хламидий). При подозрении на дисплазию цервикального эпителия проводилось гистологическое исследование материала, полученного путем биопсии шейки матки в сроке беременности 16-18 недель. Лабораторная диагностика ВИЧ включала в себя серологические методы — 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: Тимазид или Фосфазид, или Зидовудин по 0,2г 3 раза в день и чаще назначалась с 28 недель. Высокоактивная антиретровирусная терапия (ВААРТ) по схеме проводилась 2 или 3 препаратами с 28 недель: фосфазид 0,2 х 3 раза в день (или зидовудин) + ламивудин 0,15 х 2 раз в день + комбинация ритонавира и лопинавир (калетра) 2капс х 3 раза в день. Фосфазид 0,2 х 3 раза в день + комбинация ритонавира + лопинавира (калетра) 2 капс. х 3 раза в день (или тимазид 0,2 х 3 раза в день + ламивудин 0,15 х 2 раза в день).

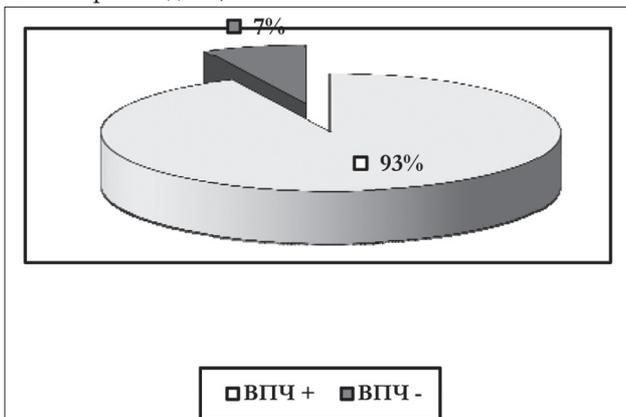


Рис. 1. Результаты ВПЧ-тестирования (N=56)

Обработку полученных результатов производили с применением стандартных пакетов программ прикладного статистического анализа (Statistica for Windows 6.0, Microsoft Excel 2007 и др.). Проверку гипотез о равенстве двух средних проводили с помощью t-критерия Стьюдента. Критический уровень значимости нулевой статистической гипотезы принимали 0,05.

## Результаты и обсуждение

Из 124 ВИЧ-позитивных беременных на ВПЧ были обследованы 56 (45,2%), положительный результат ВПЧ скрининга получен у 52 (92,8%) а у 40 (76,9%) из них определены 16 и 18 генотипы: 37 (66%) и 3 (5%) соответственно. При этом дисплазия цервикального эпителия диагностирована у 16 (39 %) из них, а рак шейки матки — у 2 (5%) ВИЧ-позитивных беременных.

Нами установлены факторы, способствующие формированию ЦИН у ВИЧ-позитивных беременных. К ним относятся: половой путь передачи ВИЧ (в 66% случаев); уровень РНК ВИЧ [чем выше вирусная нагрузка, тем тяжелее степень дисплазии (табл.1)]; генотип ВПЧ (рис. 1).

Кольпоскопически определены признаки ВПЧ у беременных с ВИЧ. При простой кольпоскопии экзоцервикс покрыт многослойным плоским эпителием (МПЭ). При расширенной — проведении пробы с уксусом — выявлены ненормальные кольпоскопические картины: уксусно-белый 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 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 МПЭ, воспринимающие йод, накапливали его в виде отдельных более темных и возвышающихся точек.

По данным РАР-теста, проведенного всем женщинам, NIL диагностирована у 10 (25%), ASCUS — у 16 (40%), LSIL — у 8 (20%), HSIL — у 5 (12,5%) и РШМ — у 1 (2,5%) беременной.

По результатам морфологического исследования биоптата шейки матки у 40 женщин выявлен вирусный цервицит — у 22 (55%), ЦИН 1 — у 8 (20%), ЦИН 2 — у 5 (12,5%), ЦИН 3 — у 3 (7,5%) и РШМ — у 2 (5%) беременных.

В одном случае выявленной ЦИН 3 в сроке 8 нед уровень РНК ВИЧ составил более 98 тыс. копий/мл и CD 4 менее 0,100 — беременность была прервана по медицинским показаниям. У другой беременной ЦИН 3 диагностирована в 24 нед, уровень РНК ВИЧ составил более 73.000 копий/мл и CD 4 менее 0,250, с 28 нед назначена ВААРТ, показатели улучшились: РНК ВИЧ 15.000 и CD 4 0,300 — беременность доношена до 37 недель, женщина родоразрешена путем кесарева сечения для предотвращения интранатальной передачи ВИЧ и трансформации ЦИН 3 в инвазивную карциному шейки матки.

Нами установлено, что прогрессия ЦИН происходит при отсутствии противовирусной терапии. Повторные осмотры беременных, не получавших ВААРТ (отказ от приема препаратов) при диагностированной ЦИН имели прогрессию патологических изменений на шейке к сроку родов. Как известно, при проведении ВААРТ уменьшается вирусная нагрузка, повышается уровень CD 4 и нами доказано кольпоскопически и морфологически отсутствие прогрессии ЦИН.

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 КПС признаки. Окончательный диагноз устанавливается морфологически. При ВИЧ в сочетании с ЦИН, выявленными в раннем сроке беременности, важно определить риск РШМ при сохранении данной беременности. Целесообразно назначить ВААРТ при выявлении ЦИН 2-3 степени с 14 недель беременности. При ЦИН 3 во время беременности необходимо обсудить целесообразность кесарева сечения, как способа предотвращения развития РШМ после родов наряду со снижением вероятности интранатальной передачи ВИЧ.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Дмитриев Г.А., Биткина О.А. Папилломавирусная инфекция. — М., 2006. — 80 с.
2. Кондриков Н.И. Патология матки. — М.: Практическая медицина, 2008. — 334 с.
3. Коханевич Е.В. и др. Патология шейки и тела матки: Руководство для врачей / Под ред. Е.В. Коханевич-Нежин: Гидромакс, 2009. — 352 с.
4. Минкина Г.Н. Мониторинг цервикальных интраэпителиальных неоплазий // Патология шейки матки и генитальные инфекции / Под ред. В.Н. Прилепской. — М.: МЕДпресс-информ, 2008. — С. 8-15.
5. Покровский В.В. ВИЧ-инфекция и СПИД. — М.: ГЭОТАР-Мед, 2010. — 192 с.
6. Прилепская В.Н. Патология шейки матки и генитальные инфекции — М.: МЕДпресс-информ, 2008. — с.
7. 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.
8. Сverdlova E.C. Заболевания шейки матки: алгоритмы диагностики и технологии лечения: Монография / Под ред. С.И. Кулинич. — Иркутск: Изд-во ОАО «Иркутская областная типография №1», 2010. — 124 с.
9. Сячина Е.А. Эпидемиологические и клинико-лабораторные аспекты ВИЧ-инфекции в Иркутской области: Дис... канд. мед. наук. — Иркутск, 2005. — 142 с.
10. Хмельницкий О.К. Цитологическая и гистологическая диагностика заболеваний шейки и тела матки. — СПб., 2000. — 151 с.
11. Agarossi A., Casolati E. Human papillomavirus (HPV) e human immunodeficiency virus (HIV) // Ital. J. Gynaecol. and Obstet. — 2006. — Vol. 18, №1. — P. 32-36.

**Информация об авторах:** 664079, Иркутск, м/р Юбилейный 100,  
тел. (3952) 602-603; e-mail: elena\_sverdlova@mail.ru, tany\_dianova@mail.ru.  
Свердлова Елена Семеновна — к.м.н., доцент,  
Дианова Татьяна Валерьевна — аспирант,  
Кулинич Светлана Ивановна — заведующая кафедрой, профессор, д.м.н.