

ДИСПЛАЗИЯ ШЕЙКИ МАТКИ У ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ БЕРЕМЕННЫХ: ТАКТИКА ВЕДЕНИЯ И СПОСОБЫ РОДРАЗРЕШЕНИЯ

Аннотация. Беременность у женщин, инфицированных вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), сопровождается дополнительным иммунодефицитом, что в свою очередь способствует стремительному развитию патологических изменений цервикального эпителия. При ВИЧ в сочетании с дисплазией шейки матки (ЦИН), выявленными в раннем сроке беременности, важно определить риск развития рака шейки матки (РШМ) при вынашивании данной беременности. Целесообразно назначать высокоактивную антиретровирусную терапию при выявлении дисплазии шейки матки средне-тяжелой степени с 14 недель беременности. При тяжелой дисплазии, выявленной во время беременности, показано оперативное родоразрешение в плановом порядке, как способа предотвращения развития РШМ после родов наряду со снижением вероятности интранатальной передачи вируса иммунодефицита новорожденному.

Ключевые слова: ВИЧ, дисплазия шейки матки, беременность.

© E. Sverdlova, S. Kulinich

Irkutsk State Medical Academy

Irkutsk, Russia

CERVICAL DYSPLASIA IN HIV- INFECTED PREGNANT WOMEN: TACTICTS AND DELIVERY METHODS

Abstract. Pregnancy in women infected with human immunodeficiency virus (HIV), is accompanied by additional immunosuppression, which in turn contributes to the rapid development of pathological changes of the cervical epithelium.

HIV in combination with cervical dysplasia (CIN), identified at an early stage of pregnancy, makes it important to determine the risk of developing cervical cancer (CC) for carrying the pregnancy. It is advisable to administer a highly active antiretroviral therapy in detecting cervical dysplasia secondary to severe, from 14 weeks of pregnancy. In severe dysplasia, diagnosed during pregnancy, operative delivery in a planned way is necessary, as the way of preventing the development of cervical cancer after giving birth and reducing the risk of intranatal transmission of immunodeficiency to a newborn.

Keywords: HIV, cervical dysplasia, pregnancy.

В настоящее время рак шейки матки занимает второе место (после туберкулеза) 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 конец 2008 года зарегистрировано 27300 случаев ВИЧ-инфицирования, из них 13200 составили женщины репродуктивного возраста. Беременность наступила у 2800 (21,2%) и желание выносить беременность изъявили 1512 (54%) женщин [9]. В результате дополнительного обследования преинвазивный рак шейки матки (РШМ) установлен у 27 (5%), дисплазии цервикального эпителия диагностированы у 529 (35%), а вирус папилломы человека (ВПЧ) обнаружен у 968 (64%) беременных [1, 2, 4, 6].

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. Под наблюдением в специализированном кабинете патологии шейки матки на кафедре акушерства и гинекологии Иркутской государственной медицинской академии постдипломного образования врачей совместно с центром по борьбе с инфекционными заболеваниями и СПИДом в период с января 2008 по апрель 2009 гг. находились 124 ВИЧ-позитивных беременных в возрасте 22-35 лет на различных сроках гестации. С целью диагностики заболеваний шейки матки после информированного добровольного согласия всем пациенткам проводилась расширенная кольпоскопия на цифровом видеокольпоскопе SENSITEC SLC-2006, исследование цервикальных мазков на флору и атипические клетки (PaP-тест), применялись бактериологические и

бактериоскопические методы диагностики инфекций и выявление ВПЧ и хламидий методом ПЦР. 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), а также методы качественного определения РНК ВИЧ – ПЦР; методы количественного определения РНК ВИЧ – VIRAL LOAD («вирусная нагрузка»); использовалась экспресс-диагностика ВИЧ-инфекции с помощью тест-полосок: Serodia HIV-1/2, Fujirebic Inc. Иммунологическое исследование включало определение численности популяций CD4+ (Т-хелперы) и CD8+ (Т-супрессоры) лимфоцитов, их соотношение (иммунорегуляторный индекс).

Высокоактивная антиретровирусная терапия (ВААРТ) по стандартной схеме проводилась 2 или 3 препаратами с 28 недель: фосфазид 0,2 x 3 раза в день (или зидовудин) + ламивудин по 0,15 x 2 раза в день + комбинация ритонавира и лопинавира (калетра) по 2 капс x 3 раза в день. Фосфазид по 0,2 x 3 раза в день + комбинация ритонавира + лопинавира (калетра) по 2 капс. x 3 раза в день (или тимазид по 0,2 x 3 раза в день + ламивудин по 0,15 x 2 раза в день).

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-положительных на вирус папилломы человека были обследованы 56 (45,2%) беременных, положительный результат ВПЧ скрининга получен у 52 (92,8%) и у 40

(76,9%) из них обнаружены 16 и 18 генотипы: 37 (66%) и 3 (5%) соответственно. При этом дисплазия цервикального эпителия диагностирована у 16 (39%), а рак шейки матки – у 2 (5%) ВИЧ-положительных беременных.

Нами установлены факторы, способствующие формированию дисплазий у ВИЧ-положительных беременных. К ним отнесены: половой путь передачи ВИЧ (в 66% случаев); уровень РНК ВИЧ (чем выше вирусная нагрузка, тем тяжелее степень дисплазии (рис. 1); генотип ВПЧ (рис. 2, рис. 3).

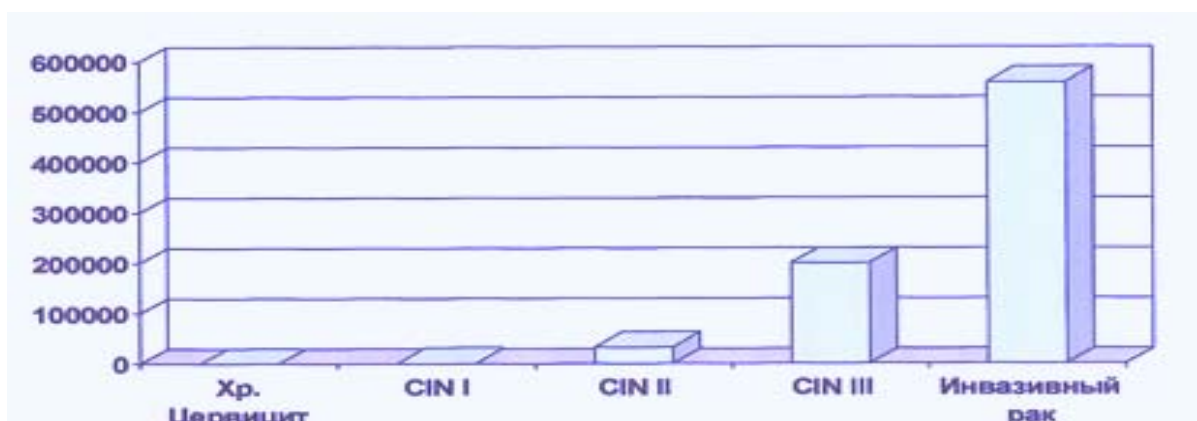
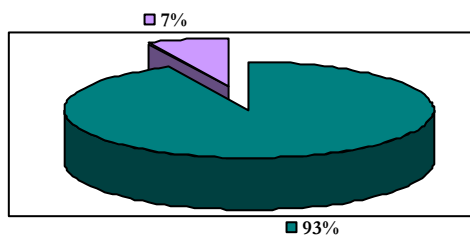
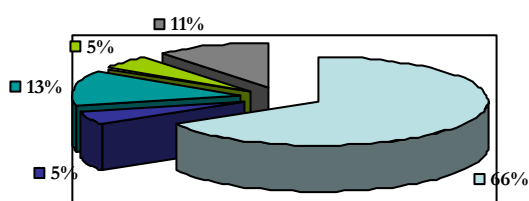


Рис. 1. Взаимосвязь уровня РНК ВИЧ с ЦИН



■ ВПЧ + ■ ВПЧ -



■ ВПЧ 16 ■ ВПЧ 18 ■ ВПЧ 31 ■ ВПЧ 45 ■ ВПЧ 52,56

Рис. 2. Результаты ВПЧ-тестирования (N=56) Рис. 3. Генотипы ВПЧ (N=56)

Кольпоскопически определены признаки ВПЧ у беременных с ВИЧ. При проведении пробы с уксусом выявлены ненормальные кольпоскопические картины: уксусно-белый эпителий (УБЭ),

распространяющийся по всему экзоцервиксу (фото 1), со слегка возвышающейся неровной (иногда бугристой) поверхностью, трещиноватый (имеющий вид «подшвы», фото 3), в основном непрозрачный с элементами грубой мозаики и пунктации (фото 2), а также расположенными хаотично атипическими сосудами разного калибра, не сокращающимися под действием уксуса (фото 4). При этом отсутствовали типичные признаки воспаления в виде отека слизистой и расширенной сосудистой сети. При проведении Шиллер-теста (до 12 недель беременности) участки УБЭ оставались непрокрашенными, а участки, покрытые многослойным плоским эпителием (МПЭ), накапливали йод в виде отдельных более темных и возвышающихся точек (фото 5).

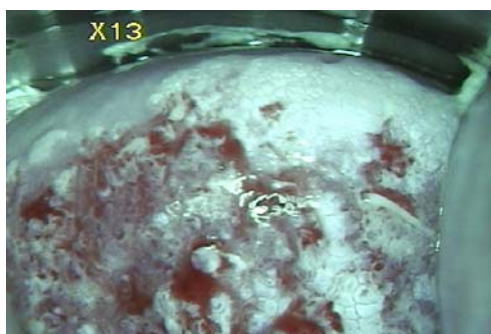


Фото 1. УБЭ + П



Фото 2. Грубая М + АС

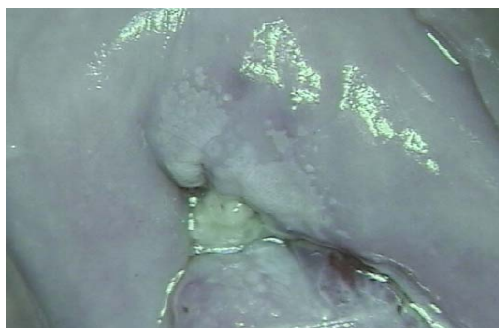


Фото 3. «Подшва» УБЭ



Фото 4. АС

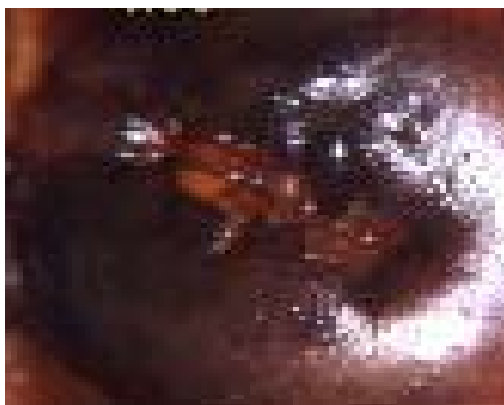


Фото 5. Шиллер-тест: признаки ВПЧ

По данным PAP-теста, проведенного всем женщинам, нормальная цитологическая картина (NIL) диагностирована у 10 (25%); атипичические клетки неясного значения, воспаление (ASCUS) – у 16 (40%); атипичические клетки низкой степени вероятности озлокачествления (LSIL) – у 8 (20%); атипичические клетки высокой степени вероятности озлокачествления (HSIL) – у 5 (12,5%) и РШМ – у 1 (2,5%) беременной (рис. 4).

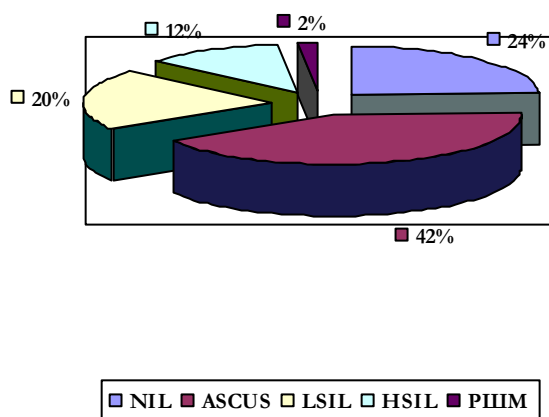


Рис. 4. PAP-тест у ВИЧ «+» беременных (N=124)

По результатам морфологического исследования биоптата шейки матки, выполненного 40 беременным, диагностирован цервицит, ассоциированный с папилломавирусной инфекцией у 22 (55%), дисплазия цервикального эпителия легкой степени (ЦИН 1) – у 8 (20%), средней степени тяжести (ЦИН 2) – у 5(12,5%), тяжелая (ЦИН 3) – у 3 (7,5%) и РШМ – у 2 (5%) беременных (рис.5).

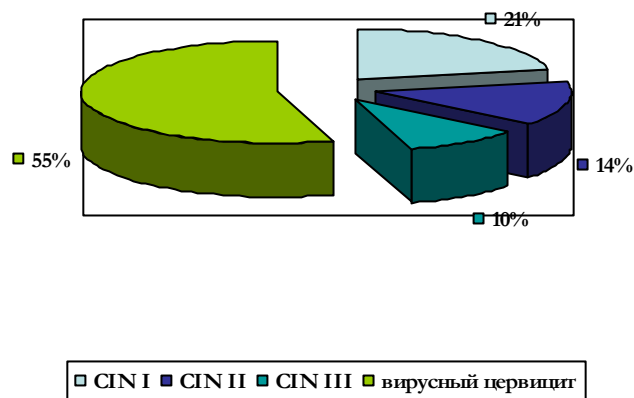


Рис. 5. Результаты морфологического исследования биоптата шейки матки у ВИЧ «+» беременных (N = 42)

В одном случае выявленной тяжелой дисплазии (ЦИН 3) в сроке 8 недель и уровне РНК ВИЧ более 98 тыс. копий/мл с содержанием CD 4 менее 100 клеток – беременность была прервана по медицинским показаниям (фото 6). У другой беременной ЦИН 3 диагностирована в 24 недели, уровень РНК ВИЧ составил более 73.000 копий/мл и CD 4 менее 0,250; с 28 недели назначена ВААРТ, через 2 недели показатели стали прогрессивно улучшаться: РНК ВИЧ до 15.000 и CD 4 до 300 клеток. Беременность доношена до 37 недель, женщина родоразрешена путем планового кесарева сечения (фото 7).



Фото 6. Бер. 8 нед. ЦИН 3



Фото 7. Бер. 24 нед. ЦИН 3

Нами установлено, что прогрессия цервикальной дисплазии происходит при отсутствии антиретровирусной терапии. При повторных

осмотрах беременные, не получавшие ВААРТ (отказ от приема препаратов) при диагностированной ЦИН, имели прогрессию патологических изменений на шейке матки к сроку родов. Как известно, при проведении ВААРТ уменьшается вирусная нагрузка, повышается уровень CD 4 (табл.1; 1.2) и, как показано нами, кольпоскопически и морфологически отсутствует прогрессия атипичных цервикальных процессов (фото 8, 9).



Фото 8. Бер. 14 нед. ЦИН 2

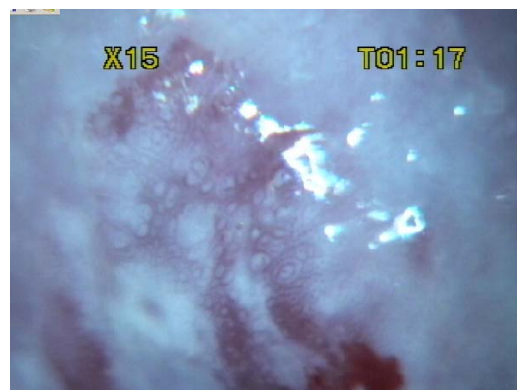


Фото 9. Бер. 32 нед. ЦИН 2

Таблица 1

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 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

Выводы

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 только морфологически. При ВИЧ в сочетании с ЦИН, выявленными в раннем сроке беременности, важно определить риск развития РШМ и на консилиуме, включающем акушера-гинеколога, инфекциониста, эпидемиолога и заместителя главного врача по лечебной работе, принять решение о возможности сохранения беременности. Антиретровирусную терапию при выявлении ЦИН 2-3 степени целесообразнее назначать с 14 недель беременности. При ЦИН 3, диагностированной во время беременности, показано плановое кесарево сечение, как способа

предотвращения развития РШМ после родов наряду со снижением вероятности интранатальной передачи ВИЧ.

Список литературы:

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: рук-во 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.: ГОЭТАР-Мед, 2010. – 192 с.
6. *Прилепская В.Н.* Патология шейки матки и генитальные инфекции – М.: МЕДпресс-информ, 2008. – 384 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. *Свердлова Е.С.* 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.

Свердлова Елена Семеновна – к.м.н., доцент; 664079, Иркутск, м/р Юбилейный 100, ГБОУ ДПО ИГМАПР, кафедра акушерства и гинекологии, тел. (3952) 602-603; e-mail: elena_sverdlova@mail.ru

Кулинич Светлана Ивановна – д.м.н., профессор; 664079, Иркутск, м/р Юбилейный 100, ГБОУ ДПО ИГМАПР, кафедра акушерства и гинекологии, тел. (3952) 33-57-45; e-mail: eremeeva71@mail.ru

ГБОУ ДПО «Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования».