

УДК 618.1-006 (035.3)

© Е.С. Свердлова, С.И. Кулинич

ГБОУ ДПО Иркутская государственная медицинская академия

Иркутск, Россия

АЛГОРИТМ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ ШЕЙКИ МАТКИ У ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ ЖЕНЩИН

Аннотация. ВИЧ-инфекция – модель ВПЧ проявлений при дефектном иммунном состоянии. Частота цервикальной интраэпителиальной неоплазии (ЦИН) у ВИЧ-инфицированных женщин в 3 раза выше, чем у женщин без ВИЧ и составляет 43%, рак шейки матки (РШМ) имеет место в 5% случаев. Сроки перехода ЦИН 2-3 в РШМ составляют от 6 месяцев до 2 лет. Особенностью сочетания беременности и ВИЧ является наличие «двойного иммунодефицита», что приводит к агрессивному поведению ВПЧ. Только комплексный подход к диагностике и лечению заболеваний шейки матки у ВИЧ-позитивных женщин может снизить развитие рака шейки матки в данной категории пациентов.

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, цервикальная интраэпителиальная неоплазия, иммунодефицит, вирус папилломы человека.

© E. Sverdlova, S. Kulinich

Irkutsk State Medical Academy

Irkutsk, Russia

ALGORITHM OF DIAGNOSTICS AND TREATMENT OF CERVICAL CANCER IN HIV-INFECTED WOMEN

Abstract. HIV infection is a model of HPV symptoms in the defective immune status. The frequency of cervical intraepithelial neoplasia (CIN) in HIV - infected women is 3 times higher than in women without HIV and amounts 43%, cervical cancer (CC) occurs in 5% of cases. The periods of the transition of CIN 2-3 into cervical cancer range from 6 months to 2 years. A characteristic feature of pregnancy and HIV - infection combination is the presence of "dual immunodeficiency", which leads to aggressive behavior of HPV. Only a comprehensive approach to diagnosis and treatment of diseases of the cervix in HIV-positive women can reduce the development of cervical cancer in these patients.

Keywords: HIV infection, cervical intraepithelial neoplasia, cited immunodeficiency virus, human papilloma.

Введение. Начало 21 века ознаменовалось ростом числа ВИЧ инфицированных молодых женщин, у которых при нарастании вирусной нагрузки и снижении Т-клеточного звена иммунитета в 60-90% случаев обнаруживается вирус папилломы человека, приводящий к раку шейки матки (РШМ). ВИЧ-индуцированная иммуносупрессия значительно повышает

активность вируса папилломы человека (ВПЧ). Снижение абсолютного числа CD4⁺-Т-хелперов (с 36,15 до 28,75), повышение CD8⁺-цитотоксических Т-лимфоцитов (с 24,5 до 32,3) соответственно приводящее к изменению ИРИ (с 1,47 до 0,8), наряду со снижением CD16⁺ (NK-клеток с 15,13 до 9,9), указывает на поражение клеточного звена иммунитета при сочетании ВПЧ и ВИЧ [1,3,4].

Таким образом, ВИЧ-инфекция – модель ВПЧ проявлений при дефектном иммунном состоянии.

Частота цервикальной интраэпителиальной неоплазии (ЦИН) у ВИЧ-инфицированных женщин в 3 раза выше, чем у женщин без ВИЧ и составляет 43%, рак шейки матки (РШМ) имеет место в 5% случаев. Сроки перехода ЦИН 2-3 в РШМ составляют от 6 месяцев до 2 лет.

Прогрессия ЦИН 2-3 в РШМ у женщин с ВИЧ происходит с увеличением срока гестации и после родов даже при нормальных показателях CD4⁺ (более 0,350) и низкой вирусной нагрузке (ВН) ВИЧ (менее 1000 копий/мл) при отсутствии высокоактивной антиретровирусной терапии (ВААРТ) и самостоятельных родах [1, 5, 8, 9].

Особенностью сочетания беременности и ВИЧ является наличие «двойного иммунодефицита», что приводит к агрессивному поведению ВПЧ [2].

Цель исследования: разработать алгоритм диагностики и лечения заболеваний шейки матки у ВИЧ-инфицированных женщин.

Материалы и методы. Проведенные на кафедре акушерства и гинекологии ГБОУ ДПО ИГМАПО исследования за период с 2006 по 2011 гг. показывают, что прогрессия ЦИН происходит при отсутствии противовирусной терапии. Повторные осмотры беременных, не получавших ВААРТ (отказ от приема препаратов) при диагностированной ЦИН, показали прогрессию патологических изменений на шейке матки к сроку родов. Как известно, на фоне ВААРТ уменьшается вирусная нагрузка, повышается

уровень CD 4+. Доказательства отсутствия прогрессии ЦИН были получены при кольпоскопических и цитологических исследованиях.

Результаты и обсуждение. К факторам, способствующим формированию ЦИН у ВИЧ-позитивных относятся: половой путь передачи ВИЧ (66% случаев); высокое количество РНК ВИЧ, онкогенные генотипы ВПЧ и отсутствие ВААРТ.

Выраженность аномальных кольпоскопических картин, соответствие цитологическим заключениям и тяжесть дисплазии находятся в прямой зависимости от вирусной нагрузки ВИЧ, которая колеблется от 912 РНК – копий/мл (при ЦИН 1) до 928 000 (при инвазивном раке). Если количество CD4+ менее 0,200, а вирусная нагрузка превышает 30.000, то любая малая хирургическая манипуляция не приносит долгосрочно хороших результатов.

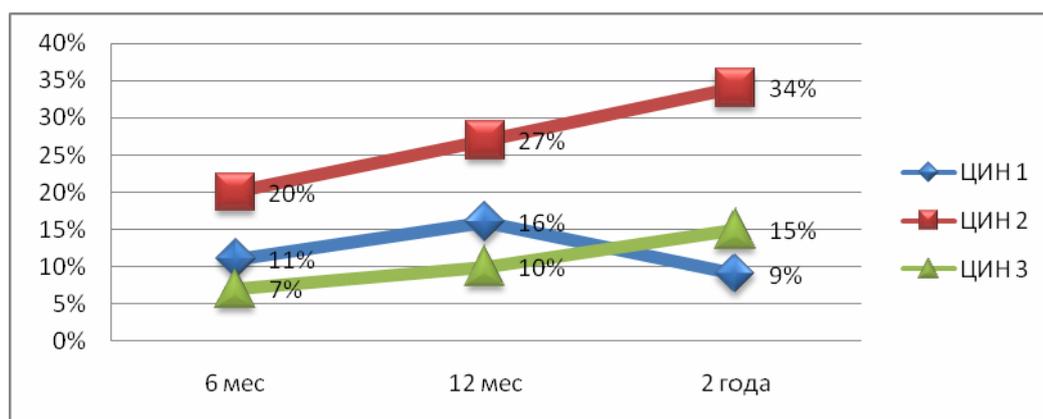


Рис. 1. Прогрессия ЦИН у женщин, инфицированных ВИЧ и ВПЧ при отсутствии ВААРТ

В наших наблюдениях (рис. 1 и 2) на фоне проводимой ВААРТ вырос процент ЦИН 1 до 13%, снизился процент ЦИН 2-3 до 5%. Легкие и тяжелые интраэпителиальные поражения на фоне ВААРТ стабилизировались и не прогрессировали в РШМ на стадии ЦИН 2 у 11,2% и ЦИН 3 – у 4% ВИЧ-позитивных женщин. В тех случаях, когда не проводилась ВААРТ, процесс перехода из дисплазии средней степени в пре- и инвазивный рак составил от 6 месяцев до 1 года – у 15% пациенток.

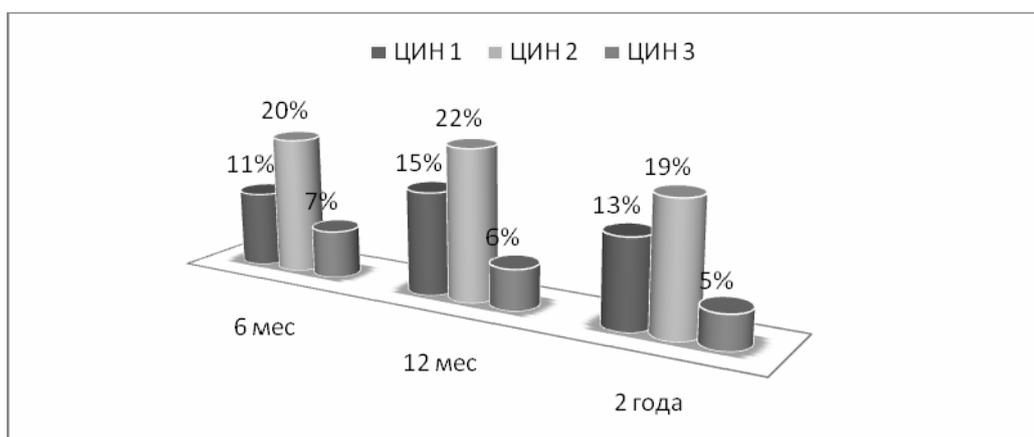


Рис. 2. Регресс ЦИН у женщин, инфицированных ВИЧ и ВПЧ, получающих ВААРТ

Проведя анализ патологии шейки матки у ВИЧ-инфицированных женщин (обследовано более 700 пациентов) с целью ранней диагностики необходимо использовать диагностический алгоритм, включающий: осмотр шейки матки в зеркалах, цитологическое исследование мазков из цервикального канала, расширенную кольпоскопию, ВПЧ-тестирование методом полимеразноцепной реакции (ПЦР) с определением генотипа вируса, обследование на инфекции, передаваемые половым путем (ИППП): ПЦР на хламидии, бактериологическое исследование: качественный и количественный состав микрофлоры влагалища, цервикального канала, микробиологическое исследование посева отделяемого цервикального канала и влагалища с определением чувствительности к антибиотикам, диагностику микоплазмоза, уреаплазмоза, бактериального вагиноза. Для уточнения диагноза необходимо морфологическое исследование биоптатов шейки матки и соскоба стенок цервикального канала. Для определения ВИЧ-статуса необходимы исследования Т-клеточного звена иммунитета и вирусной нагрузки ВИЧ.

Лечение заболеваний шейки матки у ВИЧ-инфицированных женщин должно включать в себя антиретровирусную терапию, препараты, воздействующие на активность ВПЧ и хирургическое лечение на этапе ЦИН

1 – лазер или аргон (бесконтактно, бескровно, безопасно), на этапе ЦИН 2, 3 – только иссечение патологически измененных тканей с захватом здорового эпителия на 2-3 мм шире очага поражения с помощью радиопетли, что способствует предотвращению перехода дисплазии в рак шейки матки.

Назначение ВААРТ беременным при выявлении ЦИН 2-3 степени необходимо с 12-14 недель даже при нормальных показателях Т-клеточного иммунитета (более 0,350) и низкой ВН ВИЧ (менее 1000 копий/мл) [6; 10]. У небеременных пациенток с числом CD4+ менее 0,200 и вирусной нагрузкой более 30.000 перед проведением хирургического лечения ЗШМ необходимо на первом этапе назначить ВААРТ для стабилизации иммунного статуса [7; 10]. Установлено, что назначение ВААРТ тормозит активность ВПЧ и тем самым отодвигает сроки реализации его онкопрограммы. ЦИН 2-3 в сочетании с ВПЧ более 10^5 копий/мл является показанием к назначению высокоактивной антиретровирусной терапии, не только против ВИЧ, но и в качестве профилактики РШМ [2; 3].

Наблюдение за ВИЧ-позитивными беременными осуществляется в 2 этапа. Первый этап – это обследование при взятии беременной на учет: цитологическое исследование цервикальных мазков, расширенная кольпоскопия, обследование на ИППП, ПЦР ВПЧ с определением генотипа, количество CD 4+ и ВН ВИЧ, решение вопроса о возможности вынашивания беременности.

Второй этап включает: выделение групп ВИЧ-инфицированных беременных в зависимости от выявленной патологии шейки матки и активное их ведение с профилактикой вертикальной передачи ВИЧ, лечением ИППП при хронических цервицитах, динамическом кольпоскопическом и цитологическом наблюдении в каждом триместре при выявлении ЦИН. При подозрении на рак шейки матки морфологическое исследование биоптата шейки матки проводится в любом сроке гестации. Для предотвращения прогрессии ЦИН 2-3 ВААРТ начинается с 12-14 недель гестации, а

родоразрешение осуществляется в плановом порядке в сроке 37-38 недель беременности путем оперативного родоразрешения [6; 9].

Выводы

С момента диагностики ВИЧ всем женщинам целесообразно проводить цитологический скрининг не реже 1 раза в 6 месяцев после предварительного лечения генитальных инфекций. Для данного контингента женщин не менее важным является ВПЧ-тестирование с определением вирусной нагрузки, которое нужно выполнять ежегодно из-за риска развития цервикальной интраэпителиальной неоплазии и РШМ. Обнаружение методом ПЦР ДНК вируса папилломы человека требует повторения цитологического исследования, проведения кольпоскопии не реже 1 раза в 6 месяцев и, по показаниям, биопсии шейки матки для морфологической оценки состояния цервикального эпителия, чтобы не пропустить развития инвазивного РШМ. Методы воздействия на цервикальный эпителий зависят, в первую очередь, от характера (степени) поражения, но и от показателей иммунного статуса. При низких показателях Т-клеточного звена иммунитета и высокой вирусной нагрузке никакая хирургическая манипуляция не будет иметь достоверно положительных результатов. Только комплексный подход к диагностике и лечению заболеваний шейки матки у ВИЧ-позитивных женщин может снизить развитие рака шейки матки в данной категории пациентов (5,7,10).

Список литературы:

1. ВИЧ-инфекция (клиника, диагностика и лечение) / *В.В. Покровский, Т.Н. Ермак [и др.]*. – М.: ГЭОТАР-МЕД, 2000. – 496 с.
2. *Зароченцева Н.В.* Особенности местного иммунитета шейки матки и беременность // *Российский вестник акушера-гинеколога*. – 2007. – №1. – С. 19–22.
3. *Кицак В.Я.* Папилломавирусная инфекция: современное состояние проблемы // *Вестн. последиплом. мед. образ.* – 2005. – № 1. – С. 55.
4. *Мелехова М.Ю.* Вирусные поражения гениталий у женщин. – М., 2005. – 66 с.
5. *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.

6. *Новикова О.Н., Фанасков С.В.* Беременность и роды у ВИЧ-инфицированных по данным МУЗ ГБ №1 г. Прокопьевска // Амбулаторно-поликлиническая практика – платформа женского здоровья: мат. Всерос. науч.-практ. конф. (30 марта – 3 апреля 2009 г., Москва). – М., 2009. – С. 194–195.

7. *Покровский В.В.* Клинические рекомендации. ВИЧ-инфекция и СПИД. – М.: ГЭОТАР-медиа, 2006. – 128с.

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

9. Репродуктивное здоровье ВИЧ-инфицированных женщин // Профилактика ВИЧ-инфекции, гепатитов В и С, выявление и лечение больных с ВИЧ: Приоритетный национальный проект в сфере здравоохранения. – М., 2006. – 114 с.

10. *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.

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», Иркутск.