

УДК 618.2-06:618.15-006.52:616.98

DOI: 10.14427/jipai.2016.1.50

Особенности папилломавирусной инфекции у ВИЧ-инфицированных беременных

Е.И. Барановская, М.А. Кустова, С.В. Жаворонок

УО «Белорусский государственный медицинский университет», Минск, Республика Беларусь

УО «Гомельский государственный медицинский университет», Гомель, Республика Беларусь

Features of hpv infection HIV-infected pregnant women

E.I. Baranovskaya, M.A. Kustova, S.V. Javoronok

Belorussian State Medical University, Minsk, Belarus

Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

Аннотация

Цель исследования – выявить иммунологические и вирусологические особенности сочетанной инфекции, вызванной ВПЧ и ВИЧ у беременных.

Материал и методы. Обследованы 113 беременных: 61 ВИЧ-инфицированная беременная (основная группа), 52 ВИЧ-негативные беременные без патологии шейки матки и наружных половых органов (группа сравнения). Использовали методы: цитологический, гистологический, кольпоскопический, молекулярно-генетический, статистический.

Результаты. Генитальный папилломатоз диагностировали у 24,6% ВИЧ-инфицированных беременных, в том числе у одной женщины сочетание папилломатоза с CIN. ДНК ВПЧ в генитальном тракте обнаружили у 64% ВИЧ-инфицированных беременных и у 40% в группе сравнения, в обеих группах 95% имели ВПЧ высокого канцерогенного риска (ВКР), вирусная нагрузка (ВН) ВПЧ у них не отличалась. Наличие ВПЧ ВКР у ВИЧ-инфицированных женщин связано с вирусной нагрузкой ВИЧ более 500 копий/мл ($p < 0,001$) и с низким уровнем CD4-клеток в крови ($p = 0,049$). Возрастание ВН ВИЧ в крови до 15770 копий/мл к сроку родов увеличивает риск инфицирования ВПЧ ($Se = 75,0$; $Sp = 93,3$), ВН ВИЧ в крови прямо связана с ВН ВПЧ в генитальном тракте ($rs = 0,89$), а ВН ВПЧ прямо коррелирует с количеством генотипов ВПЧ ($p = 0,01$). Применение антиретровирусных лекарственных средств (АРВ-ЛС) при беременности снижает шансы инфицирования ВПЧ.

Заключение. ВПЧ-ассоциированная патология у ВИЧ-позитивных беременных зависит от ВН ВИЧ, ВН ВПЧ, канцерогенного риска генотипа ВПЧ, применения АРВ-ЛС.

Ключевые слова

Вирус папилломы человека, ВИЧ, беременность.

Summary

Research purpose – to identify the immunological and virological features of co-infection caused by HPV, and HIV in pregnant women.

Material and methods. The study included 113 pregnant women: 61 HIV-infected pregnant women (study group) and 52 HIV-negative pregnant women without cervical and external genitalia pathology (the comparison group). Used methods: cytological, histological, colposcopic, molecular genetics and statistical.

Results. Genital papillomatosis was diagnosed in 24.6% of HIV-infected pregnant women, including one woman combination of papillomatosis and CIN. HPV in the genital tract found in 64% of HIV-infected pregnant women and 40% in the control group, in both groups, 95% have a high carcinogenic risk HPV (WRC), the viral load (VL) of HPV have no different. The presence of HPV WRC in HIV-infected women is associated with a viral load of HIV, more than 500 copies/mL ($p < 0,001$) and a low level of CD4-cells in the blood ($p = 0.049$). Ascending HV HIV in the blood up to 15770 copies/mL at term birth increases the risk of HPV infection ($Se = 75,0$; $Sp = 93,3$), HV HIV in the blood is directly related to HPV in the genital tract BH ($rs = 0,89$) and HPV BH directly correlates with the number of HPV genotypes ($p = 0,01$). The use of anti-retroviral drugs (ARV drugs) during pregnancy reduces the chances of HPV infection.

Conclusion. HPV-associated pathology in HIV-positive pregnant women with HIV depends on BH, BH HPV, carcinogenic risk HPV genotypes, the use of antiretroviral drugs.

Keywords

Human papilloma virus, HIV, pregnancy.

Клиническая манифестация вирусной инфекции взаимосвязана с некомпетентностью иммунной системы. Этому наиболее яркой моделью может быть ВИЧ-инфекция, индикатором прогрессирования которой является иммунодефицит и развитие оппортунистических инфекций. В Республике Беларусь растет число зарегистрированных случаев ВИЧ, по данным на 01.09.2015 кумулятивное число составило 19 069, доля женщин 40%, половым путем инфицируются 60%. В возрастной группе с высоким репродуктивным потенциалом 25-29 лет заболеваемость составляет 33,0 на 100 000 человек и свой репродуктивный выбор ВИЧ-инфицированные женщины делают в пользу рождения ребенка. Физиологическая адаптация организма при беременности сопровождается иммуносупрессией, направленной на обеспечение защиты плода от иммунной агрессии материнского организма, что может изменять клиническое течение вирусной инфекции [1, 2, 3].

Частота папилломавирусной инфекции (ПВИ) у беременных варьирует в широком диапазоне [4,5,6,7,8,9,10] и характеризуется большим количественным содержанием вируса в генитальном тракте [11]. Этиологию цервикальной интраэпителиальной неоплазии (CIN) и рака шейки матки связывают с вирусом папилломы человека (ВПЧ), при инфицировании ВИЧ рак шейки матки относят к СПИД-индикаторным заболеваниям. ВИЧ- и ВПЧ-инфекция, передающиеся преимущественно половым путем, имеют схожие факторы риска инфицирования [12, 13,14].

Цель исследования – выявить иммунологические и вирусологические особенности сочетанной инфекции, вызванной ВПЧ и ВИЧ у беременных.

Материал и методы

Проведено обследование 113 беременных, из которых в группу 1 (основную) включены ВИЧ-

инфицированные беременные (N=61), в группу 2 (сравнения) включены ВИЧ-негативные беременные без патологии шейки матки и наружных половых органов (N=52). ВИЧ-инфекцию диагностировали согласно действующим нормативным документам, клинической классификации ВОЗ 2006 г. и клинико-иммунологической классификации CDC 1993 г. (табл. 1).

Клиническая стадия IV ВИЧ-инфекции была у пациентки с легочным туберкулезом в иммунологической категории С и вирусной нагрузкой (ВН ВИЧ) 472249 копий/мл при длительности заболевания 4 года без применения антиретровирусных лекарственных средств (АРВ-ЛС). Вирусный гепатит диагностирован у 17 (27,9±5,7%) ВИЧ-инфицированных беременных, из них у 16 гепатит С и у 1 гепатит В. Две пациентки продолжали потребление инъекционных наркотиков во время беременности, одна имела хронический алкоголизм. АРВ-ЛС в течение беременности принимала 51 (83,6±4,7%) пациентка, из них 47 (92,2±3,8%) с целью профилактики перинатальной передачи ВИЧ, а 4 (7,8±3,8%) женщины получали терапию ВИЧ-инфекции до беременности и продолжили ее в период гестации.

Для диагностики генитальной папилломавирусной инфекции все беременные обследованы с применением цитологического, гистологического, кольпоскопического, молекулярно-генетического методов. Учитывали наличие цервикальной интраэпителиальной неоплазии (CIN), генитального папилломатоза (ГП), цервицита, койлоцитоза. Методом ПЦР тестировали 56 ВИЧ-инфицированных и всех пациенток группы сравнения во II или III триместре беременности. В эпителии шейки матки определяли наличие ДНК ВПЧ («АмплиСенс ВПЧ ВКР генотип-FL») и вирусную нагрузку («АмплиСенс ВПЧ ВКР скрин-титр-FL») 12 генотипов, относящихся к высокому канцерогенному риску (16, 18, 31, 33,

Таблица 1. Клиническая стадия и иммунологическая категория ВИЧ-инфекции, n (P±Sp, %)

Показатель		Число беременных
Клиническая стадия ВИЧ-инфекции, N=61	I	32 (52,5±6,4)
	II	10 (16,4±4,7)
	III	18 (29,5±5,8)
	IV	1 (1,64±1,63)
Иммунологическая категория, N=38	A	8 (21,1±6,6)
	B	21 (55,3±8,1)*
	C	(23,7±6,9)

Примечания: * – статистически значимые различия с категориями A ($\chi^2=7,9$; $p=0,01$) и C ($\chi^2=6,4$; $p=0,03$)

35, 45, 39, 52, 56, 58, 59, 51) и генотипов 6 и 11 низкого канцерогенного риска («АмплиСенс ВПЧ 6/11-Ерh»).

Для статистической обработки применяли непараметрические методы. Для количественных признаков вычисляли медиану (Me) и квартили (25-й и 75-й процентиля), данные приведены в формате Me (25%;75%), группы сравнивали по количественным признакам с использованием критерия Манна-Уитни (U). Для установления направления и силы статистической связи признаков использована ранговая корреляция Спирмена (rs). Для качественных признаков вычисляли долю (P) и ошибку доли (Sp) признака, для сравнения использовали критерий хи-квадрат (χ^2), точный критерий Фишера (P), хи-квадрат с поправкой Йетса на непрерывность. Определяли отношение шансов события в одной группе к шансам этого же события в другой (ОШ) и его 95% доверительный интервал (95% ДИ). Логистический регрессионный анализ использовали для исследования связи бинарного признака с одним или несколькими количественными и/или качественными признаками, результаты представляли ОШ и его 95% ДИ для каждого из независимых признаков. Клиническую значимость уровня ВН ВПЧ и ВИЧ, показателей иммунитета оценивали при помощи ROC-анализа, данные представляли в виде AUC, ее 95% ДИ, Se (чувствительность, %), Sp (специфичность, %). Статистически значимым уровнем ошибки считали $p \leq 0,05$. Статистическая обработка данных производилась при помощи программ «Statistica 6.1» и «MedCalc 10.2.0.0».

Результаты

В группах сопоставим возраст пациенток Me=27 (23; 29,5) и Me=30 (25,5; 34) и возраст начала половой жизни Me=17 (16; 18) и 18 (16; 18,75) лет соответственно. Доля беременных с соматической патологией в группах значимо не отличалась. В анамнезе пневмонию отметили лишь ВИЧ-позитивные женщины (N=6, 9,8±3,8%, P=0,09), хронические обструктивные болезни легких были у 17 (27,9±5,7%) ВИЧ-инфицированных и 6 (11,5±4,4%) в группе сравнения ($\chi^2=3,7$; p=0,056). Хроническая инфекция мочевых путей была у 7 (11,5±4,1%) и 4 (7,7±3,7%) пациенток в 1 и 2 группе. Из болезней системы кровообращения варикозное расширение вен ног было у 4 и 6 пациенток, эссенциальная гипертензия у 3 и 1 соответственно группам. Трех ВИЧ-инфицированным пациенткам диагностировано нарушение сердечного ритма (синоаурикулярная блокада, предсердная экстрасистолия, удлинение

интервала P-Q), гемодинамически незначимые аномалии развития сердца и пролапс митрального клапана выявлены у 4 пациенток в каждой из групп. У 2 ВИЧ-позитивных беременных диагностирован псориаз. Одна ВИЧ-позитивная пациентка болела детским церебральным параличом, у одной женщины была энцефалопатия сложного генеза на фоне ВИЧ-инфекции и алкогольной зависимости.

Настоящая беременность была первой у 19 (31,1±5,9%) ВИЧ-положительных беременных и у 28 (53,9±6,9%) в группе сравнения ($\chi^2=5,1$; p=0,02), первые роды предстояли соответственно 34 (55,7±6,7%) и 36 (69,2±6,4%) пациенткам. ВИЧ-инфекция диагностирована впервые во время настоящей беременности у 34 (55,7±6,4%) женщин, причем у одной женщины диагноз выставлен лишь в III триместре. У женщин инфицированных ВИЧ до настоящей беременности длительность заболевания составила Me=5 (4; 8) лет, 16 из них в прошлом рожали с установленным диагнозом, при этом 7 из них не получали АРВ-профилактику, и у одного ребенка в последующем была диагностирована ВИЧ-инфекция. В анамнезе 16-ти рожавших ВИЧ-инфицированных пациенток один ребенок родился маловесным к сроку гестации, один ребенок с врожденным пороком сердца и гидроцефалией, умер в возрасте 3 лет, у одного ребенка в течение первого года жизни диагностирован детский церебральный паралич.

На диспансерный учет в связи с настоящей беременностью в сроке до 12 недель взяты 53 (86,9±4,3%) женщины с ВИЧ-инфекцией и 51 (98,1±1,9%) в контрольной группе (P=0,04). Хроническая анемия преимущественно легкой степени сопутствовала данной беременности у 3/4 ВИЧ-инфицированных пациенток и у половины в группе сравнения. Неспецифический вагинит в течение беременности был у 57 ВИЧ-инфицированных у 34 женщин контрольной группы, рецидивы вагинита были у 26 (42,6±6,3%) и у 7 (13,5±4,7%) соответственно ($\chi^2=10,2$; p=0,001). Значимо большая доля ВИЧ-инфицированных беременных болела вульвовагинальным кандидозом ($\chi^2=10,2$) - 37 (60,7±0,8%) против 15 (28,9±6,3) и инфекцией мочевых путей ($\chi^2=4,37$) - 13 (21,3±1,1%) против 3 (5,8±3,2). Трихомоноз диагностирован у 5 и у 1 женщины, генитальная хламидийная инфекция - у 1 и 5 беременных соответственно группам. ОРИ с фебрильной температурой тела в течение беременности отмечали 3 пациентки из группы сравнения и 5 ВИЧ-инфицированных, из которых антибактериальные средства принимала 1 пациентка.

Риск ОРИ возрастал у ВИЧ-инфицированных беременных при назначении им АРВ-ЛС позже 22 недели гестации (ОШ=3,7; 95% ДИ 1,2-11,6; $p=0,03$). Задержка роста плода диагностирована у 5 (8,2±3,5%) беременных с ВИЧ-инфекцией и у 1 (1,92±1,9%) в контрольной группе.

По результатам визуальной оценки слизистой оболочки половых путей и специальных методов исследования в группе ВИЧ-позитивных пациенток патология, ассоциированная с инфицированием ВПЧ, исключена в 44 случаях и диагностирована в 17, в том числе гениальный папилломатоз (ГП) имели 14 беременных, у одной пациентки сочетание CIN и ГП и у одной - субклинические признаки ПВИ.

ДНК ВПЧ в генитальном тракте выявили у 36 из 56 обследованных (64,3±6,4%) ВИЧ-инфицированных и у 21 из 52 (40,4±6,8%) беременных группы сравнения. Вирусная нагрузка ВПЧ измерена у 34 ВИЧ-инфицированных и 17 ВИЧ-негативных беременных и составила соответственно $Me=4,0$ (2,6; 5,3) и $Me=3,1$ (2,1; 4,1) lg копий/105 клеток, причем неопределяемый уровень ВН ВПЧ был лишь у 2 пациенток из каждой группы. Идентификация генотипа вируса не выявила значимых различий по числу инфицированных ВПЧ отдельных генотипов между группами, но количество генотипов, выявленных у пациентки прямо коррелирует с ее вирусной нагрузкой $rs=0,48$ ($p=0,01$) и $rs=0,65$ ($p=0,015$). Также установлено, что контрацепция без применения барьерных методов до настоящей беременности увеличивает риск инфицирования ВПЧ-16 (45,5±10,9%; ОШ=2,5; 1,0-6,4; $p=0,05$), ВПЧ-33 (27,3±9,7%; ОШ=3,6; 1,2-10,7; $p=0,02$), ВПЧ-39 (13,6±7,5%; ОШ=7,1; 1,3-37,5; $p=0,02$). Воспалительные заболевания органов малого таза в анамнезе связаны с инфицированием ВПЧ-35 (15,3±4,2%; ОШ=3,9; 1,3-11,9; $p=0,01$), а бесплодие в анамнезе - ВПЧ-31 (ОШ=4,9; 1,02-23,1; $p=0,046$). Не однозначно влияние АРВ-ЛС на риск инфицирования ВПЧ различных генотипов: применение нуклеотидных ингибиторов обратной транскриптазы (НИОТ) связан с высоким риском инфицирования ВПЧ-16 (ОШ=5,8; 1,1-31,1; $p=0,04$) и ВПЧ-31 (ОШ=55; 4,7-637,9; $p=0,001$), но применение ингибиторов протеаз (ИП) снижал риск инфицирования ВПЧ-31 (ОШ=0,5; 0,2-1,2; $p=0,09$), ВПЧ-35 (ОШ=0,3; 0,1-0,8; $p=0,01$) и ВПЧ-6 (ОШ=0,4; 0,2-0,9; $p=0,03$).

Определение генотипа ВПЧ показало, что в обеих группах превалировало число женщин с ВПЧ генотипа высокого канцерогенного риска (ВКР) по сравнению с женщинами с ВПЧ низко-

го канцерогенного риска (НКР) – 34 (94,4±3,8%) против 12 (33,3±7,9%) у ВИЧ-инфицированных ($\chi^2=26,3$; $p<0,0001$) и 20 (95,2±4,8%) против 1 (4,8±4,8%) в группе сравнения ($\chi^2=31,3$; $p<0,0001$). Доля женщин, имеющих только ВПЧ ВКР, составила в группах 24 (66,7±7,9%) и 20 (95,2±4,8%) человек, и только ВПЧ НКР – 2 (5,6±3,8%) и 1 (4,8±4,8%) беременная, инфицированных одновременно ВПЧ ВКР и НКР – 10 (27,8±7,5%) в группе 1 и ни одной в группе 2 ($P=0,03$). Наличие ВПЧ-ассоциированной патологии в течение настоящей беременности было значимо связано с инфицированием ВПЧ. Инфицирование только ВПЧ НКР сочеталось с доброкачественной патологией ШМ (ОШ=6,3; 95% ДИ 1,0-39,1; $p=0,048$), а ГП у беременной связан с инфицированием одновременно ВПЧ ВКР и НКР (ОШ=31,5; 95% ДИ 6,9-143,8; $p<0,0001$).

ВН ВИЧ более 500 копий/мл была у 34 пациенток, из которых значимая доля ($p<0,001$) инфицированных ВПЧ (25; 73,5±7,6%), в том числе (24; 96,0±4,0%) ВПЧ ВКР. Из 6 беременных с неопределяемым уровнем ВН ВИЧ 2 инфицированных ВПЧ. Присутствие в половых путях беременных ВПЧ ВКР также связано с низким уровнем CD4-клеток в крови, а ВПЧ НКР с увеличением ВН ВИЧ к сроку родов (табл. 2).

Пороговый уровень ВН ВИЧ в крови 15770 копий/мл на сроке гестации, близкому к физиологическим родам, увеличивает вероятность инфицирования ВПЧ (AUC=0,79; 95%ДИ 0,56-0,93; Se=75,0; Sp=93,3; $p=0,005$). Между ВН ВИЧ в крови и ВН ВПЧ в генитальном тракте беременной имеется сильная прямая корреляционная связь ($rs=0,89$; $p=0,04$). Зависимость вирусной нагрузки ВИЧ от применения АРВ-ЛС подтверждена нами данными о снижении шансов инфицирования ВПЧ у беременных, получавших зидовудин (ОШ=0,17; 0,035-0,87; $p=0,03$), и ВПЧ НКР у получавших лопинавир (ОШ=0,26; 0,07-0,9; $p=0,04$).

Наряду с установленной ВН ВИЧ в крови женщины при постановке на диспансерный учет по беременности нами во II-III триместрах была диагностирована повторно ВН ВИЧ в крови у 41 женщины, а также в соскобе эпителия шейки матки у 37 и в отделяемом из влагалища у 29 пациенток. На этих сроках в большей части исследованных образцов ВН ВИЧ была неопределяемой: 32 (78,1±6,5%) в крови, 31 (83,8±6,1%) в эпителии шейки матки, 26 (89,7±5,7%) в отделяемом из влагалища; остальных случаях ВН ВИЧ составила соответственно $Me=6466$ (3388,5; 16250), $Me=4150$ (1300; 16128) и 12996, 560, 25000 копий/мл. Не определяемый порог ВН ВИЧ во всех био-

Таблица 2. Уровень CD4-клеток, вирусная нагрузка ВИЧ в крови у беременных с папилломавирусной инфекцией гениталий, Me (25%;75%)

CD4-клетки и ВН ВИЧ	Результат ПЦР-исследования на ДНК ВПЧ					
	ВПЧ+ (N=36)	ВПЧ (N=20)	ВПЧ ВКР+ (N=34)	ВПЧ ВКР- (N=12)	ВПЧ НКР+ (N=12)	ВПЧ НКР- (N=12)
Уровень CD4-клеток при первичном обследовании, кл/мкл,	254 (160; 467) n=26	394 (286; 561,8) n=9	247* (159,3; 471) n=25	407,5 (294; 495) n=10	166 (111,3; 573) n=7	285,5 (225,5; 475) n=28
Уровень CD4-клеток в 34-36 нед. гестации, кл/мкл	381 (272,5; 622,8) n=19	427 (310; 771) n=12	444,5 (280; 639) n=18	422 (284,3; 751) n=13	475,5 (215; 878) n=8	422 (298; 610) n=23
ВН ВИЧ при первичном обследовании, копий/мл	20786 (5576,3; 36520,3) n=25	10781 (7997,8; 59971,5) n=9	20484 (5457,5; 36294) n=24	10970,5 (8420; 51870) n=10	22760,5 (5220; 34607) n=6	14673,5 (7451; 47065) n=28
ВН ВИЧ в 34-36 нед. гестации, копий/мл	11428 (5000; 32487) n=16	4060 (986,8; 13947) n=7	8420 (5000; 30364,5) n=15	6269 (1088,5; 27174,5) n=8	32487# (15854; 71268,5) n=8	5528 (1981,8; 12946,5) n=15

Примечания:

- 1) * – значимо в сравнении с отсутствием ВПЧ ВКР (U=71; p=0,049);
2) # – значимо в сравнении с отсутствием ВПЧ НКР (U=24,5; p=0,02)

логических средах связан с приемом беременной АРВ-ЛС: в крови (ОШ=0,15; 0,03-0,75; p=0,02), шейке матки (ОШ=0,05; 0,007-0,43; p=0,01), во влагалище (ОШ=0,06; 0,004-0,88; p=0,04). ВН ВИЧ в соскобе эпителия шейки матки >500 копий/мл ассоциирована с ВПЧ НКР (ОШ=6,8; 0,9-45,8; p=0,05).

У всех пациенток группы сравнения беременность закончилась в физиологический срок, среди ВИЧ-инфицированных женщин у 7 (11,5±4,1%) были преждевременные роды (P=0,03), срок гестации составил соответственно Me=277 (275; 280,5) и Me=266 (262; 269) дней (U=206,0; p<0,0001). ВИЧ-инфицированные женщины родоразрешены преимущественно (90,2±0,4%) кесаревым сечением. Плановое кесарево сечение лишь у 6 пациенток выполнено по акушерским показаниям, у 43 показания обусловлены ВИЧ-инфекцией: вирусная нагрузка (ВН) ВИЧ более 500 копий/мл (n=19), отсутствие данных о ВН ВИЧ (n=16), ко-инфекция вирусным гепатитом С (n=8). Экстренное кесарево сечение 6 ВИЧ-позитивным женщинам выполнено на сроках гестации 224-257 дней в связи с преждевременным разрывом плодных оболочек, начавшимися родами, преэклампсией.

Обсуждение

ВИЧ-позитивные женщины делают свой репродуктивный выбор в пользу вынашивания и рождения ребенка лишь при повторной беременности (p=0,02), при настоящей беременности у 13% была поздняя явка в женскую консультацию. В половине случаев (55,7±6,4%) ВИЧ-инфекцию диагностируют в женской консультации при взятии пациентки на диспансерный учет по беременности, у инфицированных до настоящей беременности длительность заболевания составила Me=5 (4; 8) лет. Эти данные могут давать основание считать, что ВИЧ-инфицированные женщины избегают обращения за медицинской помощью. Вместе с тем лишь половина беременных имели бессимптомное течение ВИЧ-инфекции в I клинической стадии (52,5±6,4%) и иммунологической категории В (55,3±8,1%). Из сопутствующих беременностям заболеваний у ВИЧ-позитивных женщин наиболее частым был рецидивирующий неспецифический вагинит (42,6±6,3%), вульвовагинальный кандидоз (60,7±0,8%), инфекция мочевых путей (21,3±1,1%), которые могут быть индикаторами некомпетентности иммунной системы и являть фоном для активации вирусной инфекции.

К заболеваниям, ассоциированным с папилломавирусной инфекцией, относят генитальный папилломатоз, предрак и рак шейки матки. Генитальный папилломатоз выявлен у 24,6% ВИЧ-инфицированных беременных, в том числе у одной пациентки сочетание папилломатоза с предраком шейки матки. Доля ВИЧ-инфицированных беременных с выявленной ДНК ВПЧ в генитальном тракте ($64,3 \pm 6,4\%$), в том числе ВПЧ отдельных генотипов, статистически значимо не отличалась от беременных группы сравнения ($40,4 \pm 6,8\%$), так же не различалась вирусная нагрузка ВПЧ ($Me=4,0$ (2,6; 5,3) и $Me=3,1$ (2,1; 4,1) lg копий/ 10^5 клеток). Наличие ВПЧ-ассоциированной патологии в течение настоящей беременности было значимо связано с инфицированием ВПЧ. Известно, что рак шейки матки развивается из предрака, которому предшествует доброкачественная фоновая патология. По нашим данным инфицирование только ВПЧ НКР сочеталось с доброкачественной патологией шейки матки (ОШ=6,3; 95% ДИ 1,0-39,1; $p=0,048$), а генитальный папилломатоз у беременной связан с инфицированием одновременно ВПЧ ВКР и НКР (ОШ=31,5; 95% ДИ 6,9-143,8; $p<0,0001$).

Независимо от ВИЧ-принадлежности пациентки у ВПЧ-инфицированных преимущественно (95%) получены ВПЧ генотипа высокого канцерогенного риска (ВКР). Наличие ВПЧ ВКР у ВИЧ-инфицированных женщин связано с ВН ВИЧ более 500 копий/мл ($p<0,001$) и с низким уровнем CD4-клеток в крови ($p=0,049$). Возрастное ВН ВИЧ в крови с пороговым уровнем 15770 копий/мл к сроку родов увеличивает риск инфицирования ВПЧ с высокой чувствительностью и специфичностью ($Se=75,0$; $Sp=93,3$; $p=0,005$), причем ВН ВИЧ в крови прямо связано с ВН ВПЧ в генитальном тракте ($rs=0,89$; $p=0,04$), а вирусная нагрузка прямо коррелирует с количеством генотипов ВПЧ ($p=0,01$).

Применение АРВ-ЛС при беременности с целью профилактики перинатальной трансмиссии ВИЧ снижает вирусную нагрузку ВИЧ и улучшает компетентность иммунной системы. Эффект применения полного курса АРВ-ЛС доказан значимым снижением ВН ВИЧ до неопределяемого уровня в крови у $78,1 \pm 6,5\%$, в эпителии шейки матки у $83,8 \pm 6,1\%$, в вагинальном секрете

у $89,7 \pm 5,7\%$. Не полный курс с поздним назначением беременным АРВ-ЛС после 22 недели гестации увеличивал риск ОРИ (ОШ=3,7; 95% ДИ 1,2-11,6; $p=0,03$). Также у беременных снижены шансы инфицирования ВПЧ при использовании зидовудина (ОШ=0,17; 0,035-0,87; $p=0,03$), и ВПЧ НКР у получавших лопинавир (ОШ=0,26; 0,07-0,9; $p=0,04$). Для АРВ разных фармакологических групп установлено, что применение нуклеотидных ингибиторов обратной транскриптазы связано с высоким риском инфицирования ВПЧ-16 (ОШ=5,8; 1,1-31,1; $p=0,04$) и ВПЧ-31 (ОШ=55; 4,7-637,9; $p=0,001$), но применение ингибиторов протеаз снижало риск инфицирования ВПЧ-31 (ОШ=0,5; 0,2-1,2; $p=0,09$), ВПЧ-35 (ОШ=0,3; 0,1-0,8; $p=0,01$) и ВПЧ-6 (ОШ=0,4; 0,2-0,9; $p=0,03$).

Выводы

Беременность у ВИЧ-позитивных женщин характеризуется воспалительными заболеваниями нижнего отдела половых путей с длительным рецидивирующим течением, ВПЧ-ассоциированной патологией. Характер патологии связан с канцерогенным риском генотипа ВПЧ: риск доброкачественной патологии шейки матки возрастает в 6 раз при инфицировании с ВПЧ низкого канцерогенного риска, риск генитального папилломатоза выше в 31 раз при сочетании ВПЧ ВКР и ВПЧ НКР.

Прогрессирование ВИЧ-инфекции следует относить к фактору риска инфицирования ВПЧ ВКР и развития предрака и рака шейки матки, что подтверждено наличием ВПЧ ВКР при вирусной нагрузке ВИЧ более 500 копий/мл и низким уровне CD4-клеток в крови, прямой корреляцией ВН ВПЧ в генитальном тракте с ВН ВИЧ в крови ($rs=0,89$) и ВН ВПЧ с количеством генотипов ВПЧ ($p=0,01$), а возрастание ВН ВИЧ в крови с пороговым уровнем 15770 копий/мл к сроку родов увеличивает риск инфицирования ВПЧ с высокой чувствительностью ($Se=75,0$) и специфичностью ($Sp=93,3$).

Применение АРВ-ЛС при беременности с целью профилактики перинатальной трансмиссии ВИЧ имеет протективный эффект относительно ВПЧ-ассоциированной патологии, так как при снижении вирусной нагрузки ВИЧ и улучшении компетентности иммунной системы уменьшается шанс инфицирования ВПЧ.

Литература

1. Шмагель К.В., Чернышев В.А. Иммуитет беременной женщины. М.: Медицинская книга, 2003, 226с.
2. Зароченцева Н.В. Особенности местного иммунитета шейки матки и беременность. Российский вестник акушера-гинеколога 2007; №1: 19–22.
3. Бурьяк Д.В. Особенности иммунного статуса у пациенток с генитальной папилломавирусной инфекцией. Медицинская панорама 2009; № 8 (104): 18-21.
4. Hahn H.S. et al. Distribution of maternal and infant human papillomavirus: risk factors associated with vertical transmission. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2013; №169(2): 202–206.
5. Yamasaki K. et al. Epidemiology of human papillomavirus genotypes in pregnant Japanese women. J Hum Genet. 2011; №56(4): 313–315.
6. Conde-Ferrázquez L. et al. Human papillomavirus infection and spontaneous abortion: a case-control study performed in Mexico. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2013; №170(2): 468–473.
7. Domža G. et al. Human papillomavirus infection in pregnant women. Arch Gynecol Obstet. 2011; №284(5): 1105–1112.
8. Castellsagué X. et al. Human Papillomavirus (HPV) infection in pregnant women and mother-to-child transmission of genital HPV genotypes: a prospective study in Spain. BMC Infect Dis. 2009; №9: 74.
9. Pereira S.M. et al. Simultaneous Chlamydia trachomatis and HPV infection in pregnant women. Diagnostic Cytopathology. 2010; Vol. 38 (6): 397–401.
10. Aydin Y. et al. Prevalence of human papilloma virus infection in pregnant Turkish women compared with non-pregnant women. Eur J Gynaecol Oncol. 2010; №31(1): 72–74.
11. Jin Y. et al. Analysis of human papilloma virus infection of women in early pregnancy and postpartum. Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao. 2011; №31(4): 709–710.
12. Firnhaber C. et al. Association between cervical dysplasia and human papillomavirus in HIV seropositive women from Johannesburg South Africa. Cancer Causes Control. 2010; №21(3): 433–443.
13. Zhang Y.X. et al. Epidemiologic risk profile of human papillomavirus infections in human immunodeficiency virus-positive Chinese women. Jpn J Infect Dis. 2011; № 64(5): 411–416.
14. Banura C. et al. Infection with human papillomavirus and HIV among young women in Kampala, Uganda. J Infect Dis. 2008; № 197(4): 555–562.

Сведения об авторах:

Барановская Елена Игоревна (Baranovskaya A. I.) – д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии УО «БГМУ». Адрес: 220005, ул. Красная, д. 17-А, кв. 34, г. Минск. М.т. (8-029)676-81-37. E-mail: elena_baranovska@mail.ru

Кустова Марина Александровна (Kustova M.A.) - ассистент кафедры акушерства и гинекологии УО «ГТМУ», Адрес: 246013, ул. Праменистая, д.16, г. Гомель. М.т. (8-029)645-14-17. E-mail: kustova_marina@list.ru

Жаворонок Сергей Владимирович (Zhavaranak S. V.) - д.м.н., профессор кафедры инфекционных болезней УО «БГМУ» М.т. (8-029)655-33-87 E-mail: zhavoronok.s@mail.ru

Поступила 08.02.2016 г.