

Предраковые заболевания шейки матки у женщин, больных ВИЧ-инфекцией



К предраковым заболеваниям шейки матки относятся:

МАТКИ ОТНОСЯТСЯ:

- 1. Лейкоплакия шейки матки (без клеточной атипии классифицируется как кератоз или гиперкератоз, с признаками атипии – дисплазией шейки матки.)
- 2. Цервикальные интраэпителиальные неоплазии (CIN I, CIN II, CIN III) – это группа заболеваний, характеризующихся нарушением созревания, дифференцировки и стратификации многослойного плоского эпителия шейки матки.



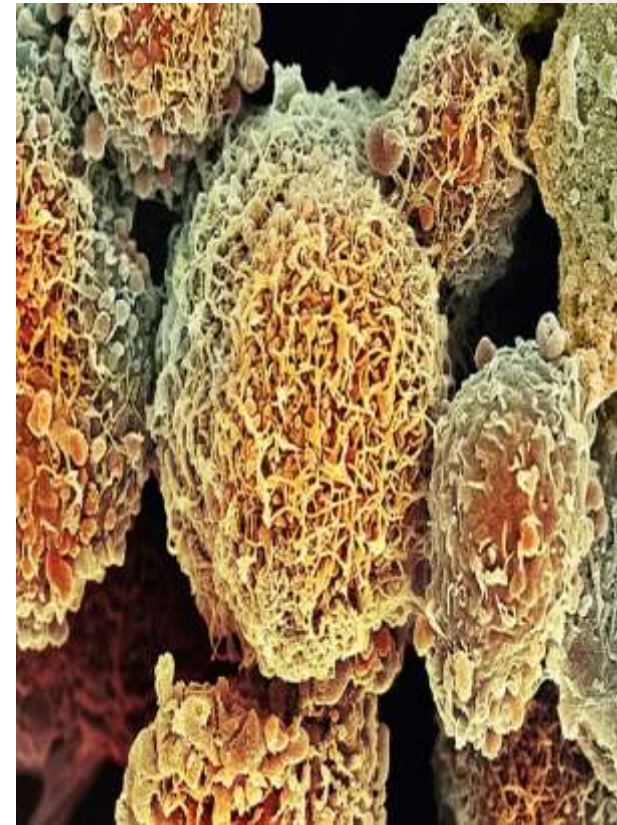
Этиология развития предраковых заболеваний шейки матки.

- **Вирус папиломы человека.**

Вирус папиломы человека относят к семейству ДНК-содержащих вирусов, обычно именуемых папилломавирусами. Вирионы имеют относительно малые размеры, простое строение; внешняя липидная оболочка отсутствует.

Папилломавирусы термостабильны, устойчивы к эфиру, хлороформу, детергентам, низким значениям pH и ультрафиолетовому облучению, инактивируются при рентгеновском облучении.

ВПЧ вызывает широкий спектр повреждений эпителия кожи и слизистых анорогенитальной области, верхних дыхательных путей, реже – полости рта, пищевода, прямой кишки, конъюнктивы глаза человека.



- Таксономически выделяют ВПЧ высокого и низкого канцерогенного риска:
- ВПЧ ВКР: 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, которые обнаруживают у 90% больных злокачественными эпителиальными опухолями шейки матки.
- К группе низкого риска относят 6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 72, 81 типы ВПЧ рода α .
- Остальные типы относят к категории неустановленного риска. Генотипы 6 и 11 ответственны за возникновение 90% случаев генитальных кондилом и рецидивирующего респираторного папилломатоза.

Жизненный цикл ВПЧ

- ВПЧ поражает клетки базального слоя эпителия, проникая через микроскопические повреждения кожи и слизистых.
- Клеточная пролиферация и дифференцировка, сопровождаемые репликацией вирусного генома, транскрипцией и трансляцией вирусных белков и сборкой вирионов, морфологически проявляются в виде койлоцитоза и появления визуально наблюдаемых папиллом и кондилом.
- Инфекционные вирусные частицы попадают в окружающую среду по мере слущивания клеток поверхностных слоев эпителия. Это характерно для папиллом и для легкой степени повреждения (дисплазии) эпителия шейки матки, вызванных ВПЧ низкого и высокого канцерогенного риска.

Пути инфицирования ВПЧ

- Основным путём заражения аногенитальными бородавками (остроконечными кондиломами) является половой путь заражения.
- Презерватив не является 100% защитой от ВПЧ, т.к. инфицирование возможно через микротрещины кожи и слизистые
- Возможно заражение папилломавирусом новорождённых при родах, что является причиной возникновения ларингеального папилломатоза у детей и аногенитальных бородавок у младенцев.
- Возможно заражение бытовым путём, например, через прикосновение. Вирус папилломы человека способен существовать некоторое время в общественных местах (туалеты, бани, бассейны, спортзалы) и проникать в организм человека через ссадины и царапины на коже.
- Возможно самозаражение (аутоинокуляция) при бритье, эпиляции.



Клинические проявления

- Наиболее частыми проявлениями продуктивной вирусной инфекции, обусловленной ВПЧ низкого канцерогенного риска, являются различные варианты бородавок (подошвенные, ладонные и др.). Вместе с тем, инфицирование ВПЧ как высокого, так и низкого канцерогенного риска способно привести (как у мужчин, так и у женщин) к развитию генитальных бородавок, а также цервикальной дисплазии легкой степени (L-SIL или CIN I).
- ВПЧ высокого канцерогенного риска способны оказывать трансформирующее воздействие на клетки эпителия, что приводит к развитию предрака (дисплазии средней и высокой степени тяжести, H-SIL или CIN II, III)

Это все вирус папилломы человека!



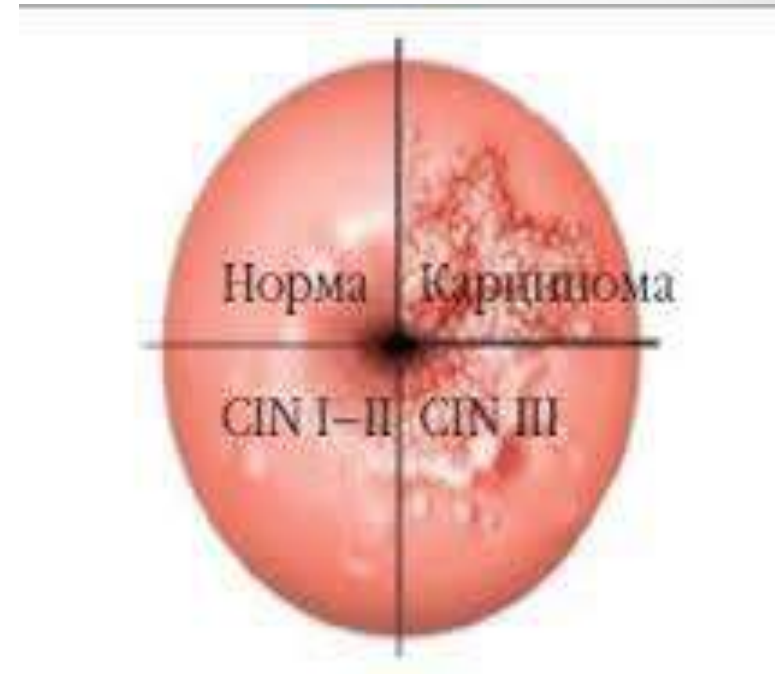
Факторы риска заражения ВПЧ:

- Раннее начало половой жизни
- Беспорядочные половые связи
- Незащищенные половые контакты
- Сопутствующие инфекции и воспалительные процессы, затрагивающие шейку матки.



Классификация:

- Гистологически к легким интраэпителиальным повреждениям – LSIL отнесены дисплазия легкой степени, соответствующая CIN 1, а также признаки ВПЧ, койлоцитоз и вирусные кондиломы шейки матки.
- Гистологически к тяжелым поражениям – HSIL – отнесены CIN II, соответствующая умеренной дисплазии, и CIN III, включающая тяжелую дисплазию и преинвазивный рак.



Особенности ведения женщин с целью профилактики и

раннего выявления рака шейки матки

- Рак шейки матки у ВИЧ инфицированных женщин является ВИЧ ассоциированным заболеванием.
- Согласно принятым в России критериям (Приказ Минздравсоцразвития России от 17 марта 2006г. №166), случай СПИДа регистрируется, если у больного ВИЧ-инфекцией диагностируются хотя бы одно из перечисленных ниже заболеваний (при отсутствии других причин для их развития):
- Кандидоз трахеи, бронхов, легких
- Кокцидиоидомикоз (диссеминированный или внелегочный)
- **Рак шейки матки инвазивный**
- Криптококкоз внелегочный и т.д.

Особенности ВПЧ персистенции у ВИЧ инфицированных женщин:

- 1. Выше распространенность ВПЧ в популяции.
- 2. Выше распространенность онкогенных типов ВПЧ.
- 3. Более высокая вирусная нагрузка ВПЧ.
- 4. Выше вероятность инфицирования одновременно несколькими типами ВПЧ.
- 5. Прогрессирование ВПЧ-ассоциированных поражений эпителия происходит быстрее.
- 6. Рак шейки матки выявляется в более молодом возрасте!

Факторы риска развития рака шейки матки у ВИЧ-инфицированных женщин:

- **1.Состояние иммуносупрессии.**
- **2.Курение;**
- **3.Раннее начало половой жизни (17 лет и моложе), частая смена половых партнеров.**
- **4.ИППП**

- *Согласно клиническим рекомендациям «Цервикальная интраэпителиальная неоплазия, эрозия и эктропион шейки матки» от 2020 г. каждая женщина должна проходить скрининг на рак шейки матки:*
- 21-65 лет онкоцитология шейки матки не реже 1 раза в 3 года
- У женщин старше 30 лет при ВПЧ «-» контроль каждые 5 лет; при ВПЧ «+» ежегодный контроль + онкоцитология
- Онкоцитология в возрасте менее 21года, при половой жизни более 3х лет

НО! ВИЧ-инфицированным

женщинам необходимо:

- **1. Контроль онкоцитологии 1 раз в год**
- **2. Контроль ВПЧ 1 раз в год**
- **3. При аномальных результатах цитологии необходимо проведение кольпоскопии, при необходимости проведение биопсии с шейки матки.**

Клинический случай:

- Женщине 33 года, состоит на учете в ГБУЗ НО «НОЦ СПИД» с 2015 года, на протяжении 6 лет АРВТ не получала, анализ крови на вирусную нагрузку и иммунный статус не сдавала, у гинеколога не наблюдалась.
- Пришла к инфекционисту в тяжелом состоянии после перенесенной коронавирусной инфекции, было назначено АРВТ.
- РНК ВИЧ от мая 2021г – 190000 к/мл
- CD4 от мая 2021г – 4 кл/мкл (норма 500-1200 кл/мкл)
- В октябре 2021г пришла на прием к гинекологу с жалобами на боли в нижних отделах живота тянущего характера, боли во время половой жизни, а также кровянистые выделения после полового акта, жалобы беспокоили на протяжении 2х недель.

При осмотре:

- шейка матки изъязвленная, контактная, обильно кровит, выделения желто-зеленые, обильные, жидкие, с запахом.
- Обследования:
- ПЦР качества на ВПЧ

Обнаружены: **16, 18, 39, 45, 56** типы

- 2. Онкоцитология:
- **Цитологическая картина хронического воспалительного процесса с реактивными изменениями клеточного состава. Косвенные признаки ВПЧ-инфекции. Обильная смешанная бактериальная флора. Обнаружены вне- и внутриклеточные диплококки. ASC-H, HPV.**

(ASC-H – атипичные клетки плоского эпителия, не позволяющие исключить HSIL)



- Женщина была взята на обследования для дальнейшего проведения биопсии с шейки матки, для установления точного диагноза, но женщина на обследования в октябре не пришла, следующая явка была в декабре 2021года.
- Прием АРВТ бросила. РНК ВИЧ от октября 2021г – 160000к/мл, CD4 – 53 кл/мкл.

В декабре направлена на консультацию к онкологу, рекомендовано:

- Биопсия с шейки матки;
- МРТ малого таза с контрастом (МР-картина объемного образования шейки матки (с-г) (41*34мм) с распространением на влагалище, в параметральную клетчатку. Лимфаденопатия внутренних подвздошных л/узлов с обеих сторон(вторичного характера))
- УЗИ брюшной полости и почек
- Цистоскопия
- Ректоскопия (деформация (сдавление извне?) прямой кишки.)
- УЗИ шейных, надключичных, подмышечных и паховых л/узлов (Больше данных за реактивную гиперплазию л/у шеи, надключичных л/у и паховых л/у с обеих сторон)
- Рентгенография легких или КТ грудной клетки (б/п)
- УЗИ молочных желез (б/п)
- ОАК, БХ-анализ крови
- SCC (антиген плоскоклеточной карциномы) (анализ не предоставлен)

- На данный момент женщина прошла обследования для проведения биопсии с шейки матки, направлена в стационар.
- Прием АРВТ не возобновила.
- РНК ВИЧ от февраля 2022г – 79000к/мл; CD4 от февраля 54 кл/мкл.

Выводы:

- При отсутствии приема АРВТ, низком иммунитете, ежегодного контроля онкоцитологии предраковые процессы шейки матки у ВИЧ – инфицированных женщин очень быстро переходят в рак, в данном случае уже инвазивный рак.

- Женщине 43 года, состоит на учете в ГБУЗ НО «НОЦ СПИД» с 2001 года, прием АРВТ регулярный с 2018 года, последний прием у акушера-гинеколога 2009г.
- В сентябре 2021г. Пришла с жалобами на отсутствие менструаций, проведен осмотр, забор мазков и УЗИ (беременность 7-8 недель – женщина в сохранении беременности не заинтересована)
- РНК ВИЧ от сентября < 58 к/мл;
- CD4 от сентября 2021г – 564 кл/мкл
- Обнаружены ВПЧ ВКР: 16, 51, 52 типы
- Проведены обследования для проведения м/а.
- По результатам онкоцитологии: HSIL.
- Женщина направлена на м/а, биопсию и выскабливание шейки матки.
- Результат биопсии: Фрагменты многослойного плоского эпителия, с CIN III, без подлежащих тканей. Железисто-фиброзный полип цервикального канала.



- Пациентка направлена на консультацию к онкогинекологу, назначено:
- - Радиоволновая конизация шейки матки.
- В ноябре 2021г проведено оперативное лечение.
- Гистология: плоскоклеточное интраэпителиальное поражение шейки матки тяжелой степени (HSIL, CIN III, cr in situ)
- В январе при контроле онкоцитологии повторно обнаружен HSIL.
- Женщина направлена на реконизацию шейки матки в феврале 2022г.

Выводы:

- Регулярный осмотр и контроль мазков у гинеколога, не смотря на низкую вирусную нагрузку и хороший иммунитет.
- Процесс перехода c-r in situ в инвазивный рак у приверженных женщин намного медленнее, чем у женщин Вне АРВТ.
- Регулярный контроль онкоцитологии, особенно у женщин с отягощенным анамнезом позволяет своевременно выявить рецидив.

- Женщине 25 лет, выявлена как ВИЧ-инфицированная в 2020 году во время беременности в сроке 21-22 недели, назначено АРВТ, путь заражения наркотический.
- Во время беременности на учете в ЖК состояла, обследования проходила исправно, АРВТ принимала регулярно.
- Онкоцитология была без особенностей.
- РНК ВИЧ перед родами в 2020г < 58 к/мл, CD4 – 710 кл/мкл.
- В августе 2020г. у женщины произошли естественные роды в сроке 38 недель.
- После родов женщина прием АРВТ прервала, в НОЦ СПИД не обращалась, в ЖК не наблюдалась.

- В 2021г у женщины повторная беременность, на учет в ЖК состояла с 21- 22 недель, на приеме у гинеколога и инфекциониста НОЦ СПИД не была.
- В сроке беременности 22-23 недели обратилась в ЖК с жалобами на кровянистые выделения из половых путей в сроке беременности 2-23 недели. Проведено дополнительное клинико-лабораторное обследование, направлена на консультацию в ГБУЗ НО «НОКОД». По результатам дообследования рекомендована биопсия шейки матки.
- Женщина направлена в ОПЦ для проведения биопсии шейки матки.
- Результат биопсии: плоскоклеточный рак шейки матки с инфильтрацией на фоне беременности 26 недель.
- В ОПЦ проведен контроль вирусной нагрузки (РНК ВИЧ от сентября 2021г – 140000 к/мкл). Женщине назначено и предоставлено АРВТ в ОПЦ.

- После выписки из ОПЦ, женщина на прием к онкологам не поехала, обследования проходить не стала. АРВТ хоть и получила, но не принимала.
- В октябре 2021г поступила в ОПЦ с жалобами на боли в поясничной области, на одышку в состоянии покоя, сухой кашель мало продуктивный, беременность 30-31неделя.
- Проведена консультация инфекциониста, выставлен диагноз: ВИЧ-инфекция IV В стадии, прогрессирование вне АРВТ. Рак шейки матки T1N0M0. Внегоспитальная двусторонняя пневмония, тяжелого течения. Пневмоцистная пневмония? ДН II-III. ХГС с неизвестной репликативной активностью, низкая ферментативная активность. Тромбоцитопения. Остеохондроз поясничного отдела позвоночника. Сепсис?.
- Рекомендовано: прием АРВТ; продолжить прием противовоспалительной терапии с учетом чувствительности к АБ, под контролем СРБ.

- В тот же день в связи с ухудшением состояния женщины, проведено экстренное кесарево сечение в сроке 30-31 неделя.
- Пациентка переведена в отделение реанимации ГКБ №13, где скончалась на следующие сутки.
- **Выводы:**
- 1. Непрерывный прием АРВТ после первой беременности привел бы к улучшению показателей женщины, и у нее в дальнейшем не было бы таких осложнений, как пневмоцистная пневмония.
- 2. Регулярное посещение гинеколога и контроль онкоцитологии позволили бы во время выявить и пролечить онкологию шейки матки.

Профилактика ВПЧ и рака шейки матки

- **Первичная профилактика:** вакцинация против вируса папилломы человека (ВПЧ), ориентированная на подростков в возрасте 9-13 лет до начала половой жизни
- **Вторичная профилактика:** доступность скрининга с последующим лечением выявленного предрака шейки матки
- **Третичная профилактика:** доступ к лечению РШМ и ведение женщин любого возраста, включая хирургическое вмешательство, химиотерапию, лучевую терапию и паллиативную помощь

Вакцинопрофилактика:

- Единственным методом надеждой профилактики развития рака и предраковых заболеваний шейки матки считается вакцинация против онкогенных штаммов ВПЧ девочек и мальчиков в возрасте 9-13 лет, двукратное введение вакцины с интервалом 6 месяцев. При вакцинации старше 15 лет рекомендовано трехкратное введение вакцины.



- ***NB! Очень важно начать вакцинацию до начала половой жизни, для того, чтобы в последующем иметь защитные клетки в организме при возможной встрече с ВПЧ при начале половой жизни, особенно это касается ВИЧ + детей, которые подвержены воздействию ВИЧ инфекции с рождения.***
- 1. Для женщин и мужчин с ВИЧ инфекцией независимо от их возраста рекомендована вакцинация тремя дозами, поскольку иммунный ответ на вакцинацию может быть ослаблен.
- 2. Вакцинация против ВПЧ безопасна и иммуногенна для широкого круга лиц с ВИЧ-инфекцией
- 3. Иммунный ответ сильнее у лиц с более высоким числом CD4 и подавленной вирусной нагрузкой РНК ВИЧ.

Заключение.

- Прогноз условно благоприятен и зависит от стадии, на которой было выявлено заболевание.
- От заражения ВПЧ до рака шейки матки проходит от 7 до 15 лет, при регулярном посещении гинеколога и правильной тактике лечения – заболевание раком шейки матки 100% предотвратимое.

Благодарю за внимание!

