

На правах рукописи

Зуева

Анна Григорьевна

**Характеристика онкогинекологической патологии,
обусловленной папилломавирусами, у ВИЧ-инфицированных женщин**

14.01.09 – Инфекционные болезни

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва – 2018

Диссертационная работа выполнена в Федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования "Российский университет дружбы народов"

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор **Кожевникова Галина Михайловна**

Официальные оппоненты:

Канестри Вероника Геннадьевна – доктор медицинских наук, старший научный сотрудник Специализированного научно-исследовательского отдела эпидемиологии и профилактики СПИД ФБУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Роспотребнадзора

Сундуков Александр Вадимович – доктор медицинских наук, профессор кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Минздрава России

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России.

Защита состоится « 21 » сентября 2018 года в _____ часов на заседании диссертационного совета Д 208.114.01 в ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора по адресу: 111123, г. Москва, ул. Новогиреевская, д. 3а.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора по адресу: 111123, г. Москва, ул. Новогиреевская, д. 3а и на сайте института: www.crie.ru.

Автореферат разослан « ____ » _____ 2018 года

Ученый секретарь диссертационного совета,
член-корреспондент РАН,
доктор медицинских наук,
профессор

Горелов Александр Васильевич

Актуальность темы исследования

Эпидемия ВИЧ-инфекции в России стремительно развивается. Общее число зарегистрированных россиян, инфицированных вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), составило к 31 декабря 2017 года 1 167 581 человек [Покровский В.В., Ладная Н.Н., 2017]. В последние годы в России увеличилось число случаев передачи вируса при гетеросексуальных контактах. Это привело к росту доли женщин репродуктивного возраста среди пациентов с ВИЧ-инфекцией. Доля женщин среди ВИЧ-инфицированных граждан РФ достигает 40% и более, что может серьезным образом влиять на уровень рождаемости в стране. Инфицирование ВИЧ большого числа женщин (более 410 тыс.) не может не сказаться на воспроизводстве населения в целом [Покровский В.В., Ладная Н.Н., Покровская А.В., 2017]. Это представляет серьезную проблему не только для медицины, но имеет социально-экономическое значение и оказывает влияние на демографическую ситуацию в России. Гинекологическое здоровье ВИЧ-инфицированной женщины и сохранение возможности рождения у нее здорового ребенка является приоритетным направлением в мероприятиях ВОЗ.

Известно, что ВИЧ-инфицированные женщины имеют более высокий риск папилломавирусной инфекции, чем ВИЧ-негативные женщины, а также более высокий риск персистенции и малигнизации [Ellerbrock TV, et al., 2000; Hawes SE, et al., 2003; Guiguet M, et, 2009; Abraham AG, et al., 2013]. Генотипы вируса папилломы человека (ВПЧ) с высоким онкогенным риском, то есть 16, 18, 33, 35, 52, 53, являются основной причиной рака шейки матки [Шипулина О.Ю., 2013; Munoz N. et al., 2004; Khan M.J. et al., 2005]. По мнению многих исследователей, у ВИЧ-инфицированных женщин по сравнению с общей женской популяцией чаще встречается CIN (Cervical intraepithelial neoplasia) и рак шейки матки даже после учета таких факторов риска, как возраст, сексуальное поведение и курение [Clifford G.M., et al. 2006;

Moodley J.R., et al., 2006]. По данным иностранных исследований, ВИЧ-инфицированные женщины подвергаются высокому риску хронической инфекции ВПЧ из-за нарушенной способности элиминировать вирус [Barnett D., 2008;]. У женщин с низким содержанием CD4-лимфоцитов (например, <200 клеток/мм³) регистрируется самый высокий показатель распространенности ВПЧ-инфекции, и чаще это именно типы ВПЧ высокого онкогенного риска [Duerr A., et al., 2006]. Помимо этого, ВИЧ-инфицированные женщины имеют в 10 раз чаще аномальные значения ПАП-теста по сравнению с женщинами общей популяции.

В Российской Федерации проведено много исследований по проблеме онкогинекологической патологии, обусловленной папилломавирусами, но отсутствуют сведения о распространенности и клинических особенностях этой группы заболеваний у ВИЧ-инфицированных женщин. В связи с этим для более полного понимания патологических процессов болезни и адекватного диспансерного ведения женщин целесообразно проведение исследования для определения распространенности папилломавирусной инфекции и ее клинических особенностей у ВИЧ-инфицированных женщин.

Степень разработанности темы исследования

Основанием для проведения настоящего диссертационного исследования явились научные результаты в области изучения распространенности заболеваний, вызванных ВПЧ у ВИЧ-инфицированных женщин в мире. При большом количестве зарубежных работ по этим проблемам в отечественной литературе практически отсутствуют сведения о распространенности ВПЧ у ВИЧ-инфицированных и влиянии антиретровирусной терапии (АРТ) на персистенцию ВПЧ и развитие дисплазий у ВИЧ-инфицированных женщин.

Цель исследования

Изучение эпидемиологической и клинической характеристики онкогинекологической патологии папилломавирусной этиологии для совершенствования мер ее профилактики у ВИЧ-инфицированных женщин.

Задачи исследования

1. Определить распространенность ВПЧ, включая онкогенные типы, среди ВИЧ-инфицированных женщин
2. Сравнить спектр выявляемых генотипов и миксты генотипов ВПЧ у ВИЧ-инфицированных женщин с группой контроля.
3. Определить долю женщин с дисплазиями шейки матки среди ВИЧ-инфицированных и связь дисплазии с наличием ВПЧ.
4. Сравнить уровни дисплазии шейки матки у ВИЧ-инфицированных женщин с группой контроля.
5. Изучить взаимосвязь наличия ВПЧ и уровня CD4-лимфоцитов у женщин с ВИЧ-инфекцией.
6. Оценить взаимосвязь наличия антиретровирусной терапии (АРТ) и дисплазий у ВИЧ-инфицированных женщин.

Научная новизна исследования

При выполнении работы:

- впервые проведено исследование по определению распространенности заболеваний, вызванных ВПЧ у ВИЧ-инфицированных женщин в России, и установлено, что у пациенток с ВИЧ-инфекцией выше распространенность онкогенных типов ВПЧ по сравнению с группой контроля и достоверно чаще наблюдаются миксты генотипов.

- впервые оценена корреляция развития онкогинекологических заболеваний и уровня CD4-лимфоцитов и РНК ВИЧ, показано, что среди ВИЧ-инфицированных пациенток ВПЧ и дисплазии выявлялись достоверно чаще

только при значении уровня CD4-лимфоцитов <100 кл/мкл.

- впервые оценена взаимосвязь наличия АРТ и дисплазий у ВИЧ-инфицированных женщин.

Теоретическая и практическая значимость работы

В результате проведенной работы определена распространенность инфекции ВПЧ среди ВИЧ-инфицированных женщин и определена взаимосвязь наличия ВПЧ и гинекологической патологии у женщин с разными клинико-лабораторными характеристиками ВИЧ-инфекции. Исследование позволило получить информацию, необходимую для совершенствования системы наблюдения и оказания медицинской помощи больным ВИЧ-инфекцией.

Новые сведения о распространенности генотипов ВПЧ позволят обосновать рекомендации о внесении изменений в перечень обследований ВИЧ-инфицированных пациенток для пре-скрининга рака шейки матки и оптимизировать режим вакцинации против ВПЧ у данной категории женщин. Персонализированный подход к обследованию и медицинскому сопровождению женщин с ВИЧ-инфекцией повысит качество их жизни.

Методология и методы исследования

В исследование включено 169 больных ВИЧ-инфекцией, которые наблюдаются в клинко-диагностическом отделении СПИД Федерального бюджетного учреждения науки "Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии" Роспотребнадзора. Группу контроля составили 406 условно здоровых женщин, которые проходили обследование в Научно-консультативном клинко-диагностическом центре ФБУН ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора

Методы исследования – эпидемиологические, клинические, биохимические, серологические, иммунологические, инструментальные, молекулярно-биологические.

Для статистической обработки полученных данных использованы программы Microsoft Office Excel 2007 и Statistica 8.0. Для оценки статистической достоверности применяли метод Манна-Уитни.

Основные положения, выносимые на защиту

1. У ВИЧ-инфицированных женщин чаще наблюдаются миксты генотипов ВПЧ в отличие от группы контроля.
2. Все случаи дисплазий у ВИЧ-инфицированных женщин были связаны с выявлением ВПЧ. Среди ВИЧ-инфицированных пациенток ВПЧ и дисплазии выявлялись достоверно чаще при значении уровня CD4-лимфоцитов <100 кл/мкл
3. Не получено достоверных данных о связи приема АРТ ВИЧ-инфицированными женщинами и наличия дисплазий в исследуемой группе.

Степень достоверности и апробация результатов исследования

Степень достоверности результатов исследования определяется обследованием 169 больных ВИЧ-инфекцией и 406 практически здоровых лиц с применением современных клинико-лабораторных, иммунологических, инструментальных методов исследования и адекватной статистической обработкой данных с использованием пакета прикладных программ Microsoft Office Excel 2007 и Statistica 8.0 для Windows.

Материалы диссертации были доложены и обсуждены на совещании «О дополнительных мерах по реализации поручений Правительственной комиссии по охране здоровья граждан по вопросу предупреждения распространения ВИЧ-инфекции в Российской Федерации» (г. Суздаль, 8 – 10 декабря 2016 г.).

Внедрение в практику результатов исследования

Материалы диссертации используются в учебном процессе кафедры инфекционных болезней с курсами эпидемиологии и фтизиатрии ФГАОУ ВО "Российский университет дружбы народов" и при подготовке лекций

для врачей-инфекционистов в системе непрерывного медицинского образования.

Публикации

По материалам диссертации опубликовано 8 печатных работ, в том числе 3 статьи в изданиях, рекомендованных ВАК Российской Федерации.

Личный вклад автора

Автором сформулированы цель и задачи исследования, разработаны методология и дизайн научного исследования, выполнен сбор, статистическая обработка результатов исследования, сделаны выводы. Автор осуществлял клинико-лабораторный мониторинг пациентов, проводил анализ диагностированной онкогинекологической патологии, обусловленной папилломавирусной инфекцией у ВИЧ-инфицированных женщин. Полученные результаты проанализированы и обобщены.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 114 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, 4 глав собственных исследований, обсуждения результатов и заключения, итогов исследования, практических рекомендаций и указателя литературы, содержащего 29 отечественных и 87 зарубежных источников литературы. Работа иллюстрирована 32 рисунками, 6 таблицами и 3 клиническими примерами.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Общая характеристика пациентов и методы исследования

Работа проводилась в период с февраля 2014 года по февраль 2016 года.

В процессе работы было обследовано 575 женщин, которые составили две исследуемые группы:

1 группа – 169 пациенток (29,4%) с ВИЧ-инфекцией, состоящие на учете и пришедшие на консультацию специалистов в клинико-диагностическом отделении СПИД Федерального бюджетного учреждения

науки "Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии"
Роспотребнадзора;

2 группа (контрольная группа) – 406 здоровых женщин (70,6%), имеющих отрицательные результаты анализов на наличие ВИЧ-инфекции, пришедшие на консультацию к специалистам Научно-консультативного клинико-диагностического центра ФБУН ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора.

Для решения поставленных задач были применены следующие методы: эпидемиологический, клинико-лабораторный, инструментальный, иммунологический, молекулярно-биологический, статистический.

Критериями включения пациентов в исследование были: женский пол от рождения, наличие факта обращения в Центр СПИД в течение времени исследования, подтвержденный диагноз ВИЧ-инфекции, возраст от 18 лет и старше, отсутствие беременности, информированное согласие на участие в исследовании.

Среди 575 обследованных в основном преобладали пациентки молодого возраста до 40 лет – 63,13%. В группе ВИЧ-инфицированных женщин также преобладали лица активного детородного возраста до 40 лет (80,47%), что подчеркивает значимость наносимого этим заболеванием социально-экономического ущерба и влияния на демографическую ситуацию.

Диагноз ВИЧ-инфекции установлен на основании эпидемиологических данных, клинического обследования и подтвержден обнаружением в крови пациентов антител к вирусу иммунодефицита человека методом ИФА и иммуноблоттинга. Из 169 ВИЧ-инфицированных пациенток на момент участия в исследовании получали АРТ 129 человек (76,3%). Показания для назначения АРТ были определены согласно клиническим рекомендациям ФНМЦ ЦНИИЭ ПБ СПИД, актуальных на время проведения исследования: снижение количества CD4-лимфоцитов ниже 350 клеток в мкл, независимо от стадии и фазы болезни, наличие стадии 4Б в фазе прогрессирования, стадии

4В независимо от количества CD4 лимфоцитов и уровня РНК ВИЧ, количество CD4-лимфоцитов 350 – 500 клеток в мкл или уровень РНК ВИЧ в плазме более 100 000 копий в мл, или возраст больного старше 55 лет.

У 129 ВИЧ-инфицированных женщин терапевтическая схема включала два препарата из группы нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы (НИОТ) и либо один препарат из группы ингибиторов протеазы, усиленный ритонавиром (ИП/р) (63,57%), либо один препарат из группы ненуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы (ННИОТ) (21,71%), либо ингибитор интегразы (3,09%). На другие схемы пришлось 11,63%. Преобладающей схемой является сочетание двух препаратов из группы нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы и одного препарата из группы ингибиторов протеазы, усиленной ритонавиром.

Обследование больных в данном исследовании проводили однократно. При визите к врачу-инфекционисту осуществляли физикальный осмотр пациентки, забор крови (анализ периферической крови, определение количества CD4-лимфоцитов, РНК ВИЧ) и предлагалось пройти обследование у гинеколога Научно-консультативного клинико-диагностического центра ФБУН ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора (осмотр гинеколога, кольпоскопия, ультразвуковое исследование органов малого таза, забор мазков на ВПЧ-ПАП-тест-жидкостной).

С помощью ВПЧ-теста определяли наличие и концентрацию ДНК ВПЧ высокого онкогенного риска (ВКР), используя ПЦР в режиме реального времени с применением наборы реагентов: «АмплиСенс® ВПЧ ВКР скрин-титр-FL», "АмплиСенс® ВПЧ 16/18-FL" (ФБУН «ЦНИИ эпидемиологии», регистрационные удостоверения № ФСР 2008/02567 и № ФСР 2008/02568 от 04.05.2008). Генотипы ВПЧ определяли с помощью набора реагентов "АмплиСенс® ВПЧ ВКР генотип-FL" (ФБУН «ЦНИИ эпидемиологии», регистрационное удостоверение № ФСР 2008/02564 от 29.04.2008), который позволяет определять 12 типов ВПЧ (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58,

59). Все образцы были также протестированы на наличие ДНК ВПЧ 68 типа с помощью комплекта реагентов «ДНК-сорб-Д» (ФБУН «ЦНИИ эпидемиологии»). Для проведения ПЦР-РВ использовали «Rotor Gene 6000» (Corbett Research, Австралия).

Для статистической обработки данных использована компьютерная программа SPSS16 (допустимая ошибка $E=5\%$) и Microsoft Excel (Windows XP). Для сравнения количественных значений в контрольной и исследуемых группах в зависимости от характера распределения значений выборки использовали критерий Стьюдента и критерий Манна-Уитни. При анализе различий между группами по качественным признакам применен критерий χ^2 .

Результаты исследования

В результате проведения ВПЧ-ПАП-теста у 69 (40,8%) из 169 пациенток с ВИЧ-инфекцией был обнаружен ВПЧ. В контрольной группе ВПЧ определяли у 60 женщин (14,8%) из 406. Распространенность ВПЧ в контрольной группе статистически ниже, чем в группе ВИЧ-инфицированных ($\chi^2=46.534$; $p<0,01$).

При анализе результатов в зависимости от получения пациентками АРТ, в группе ВИЧ/АРТ у 51 пациентки (39,5%) из 129 был диагностирован ВПЧ, в группе ВИЧ/безАРТ вирус был диагностирован у 18 пациенток (45%) из 40. Распространенность ВПЧ в группе ВИЧ/АРТ и ВИЧ/безАРТ не имеет статистически достоверных различий ($\chi^2=0.377$; $p>0,05$).

В группе контроля у 46 женщин (11,3%) был зафиксирован один генотип ВПЧ, в группе ВИЧ-инфицированных женщин один генотип ВПЧ был выявлен у 38 (22,5%) ($\chi^2=11.90$; $p<0,01$).

Несколько генотипов вируса папилломы обнаружены у 14 (23,3%) обследованных женщин контрольной группы. Чаще это было сочетание двух генотипов (10 женщин, 2,5%), но встречалось и сочетание трех (4 /1%). У ВИЧ-инфицированных пациенток сочетание нескольких генотипов ВПЧ было

зафиксировано у 37 обследованных (21,9%), микст включал от двух до шести генотипов. В отличие от группы контроля у ВИЧ-инфицированных женщин чаще выявляли микст из двух генотипов – 17 (10%) женщин ($\chi^2=15.386$; $p<0,01$) и трех генотипов – 5 (3%) женщин ($\chi^2=3.016$; $p>0,05$). В группе контроля не было зафиксировано микстов из четырех и более генотипов ВПЧ в отличие от группы ВИЧ-инфицированных женщин – 15 (8,9%) женщин (рис 1)

В обеих группах нами не было обнаружено сочетания 16 и 18 генотипов ВПЧ.

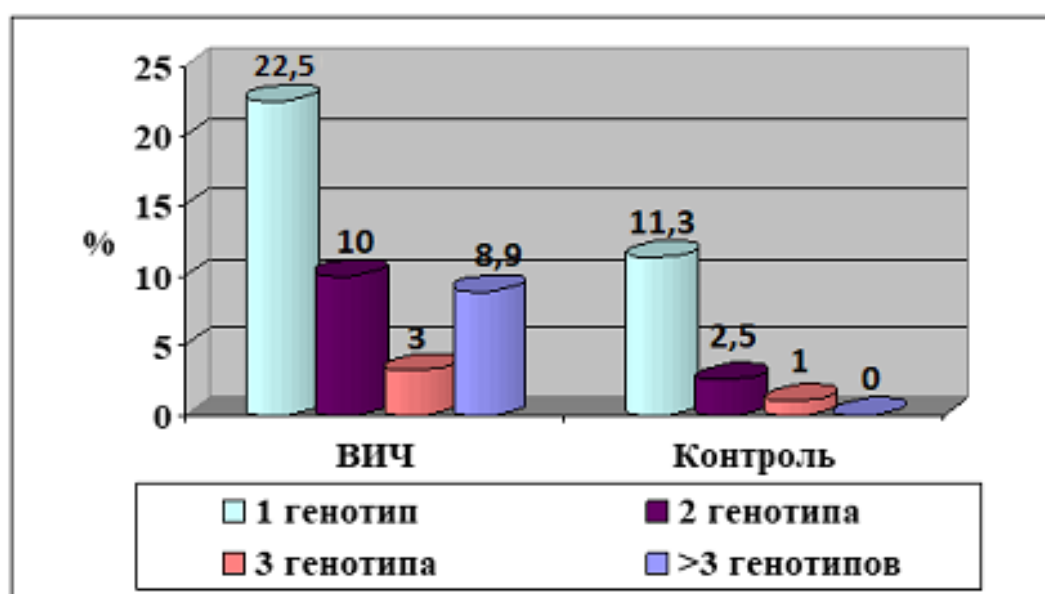


Рис.1. Доля женщин с микстами генотипов ВПЧ в группе контроля и у ВИЧ-инфицированных женщин

Было проанализировано количество случаев выявления следующих генотипов ВПЧ: 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68. Несмотря на кажущиеся отсутствие различий в количестве случаев выявления генотипа 16 в группе контроля и в группе ВИЧ-инфицированных женщин, при расчете мы получили, что различия статистически достоверны ($\chi^2=7.408$; $p<0,01$). В группе ВИЧ-инфицированных женщин чаще встречаются генотипы ВПЧ 18, 31, 35, 45, 51, 52, 56, 58, 59 и 68.

На рисунке 2 представлено распределение генотипов ВПЧ в процентном соотношении у 60 женщин группы контроля и 69 ВИЧ-инфицированных женщин. В группе ВИЧ-инфицированных женщин чаще встречаются генотипы ВПЧ 18, 31, 35, 45, 51, 52, 56, 58, 59 и 68. В группе контроля чаще встречались 33 и 39 генотипы ВПЧ. С одинаковой частотой встречался 16 генотип как в группе контроля, так и у ВИЧ-инфицированных женщин.

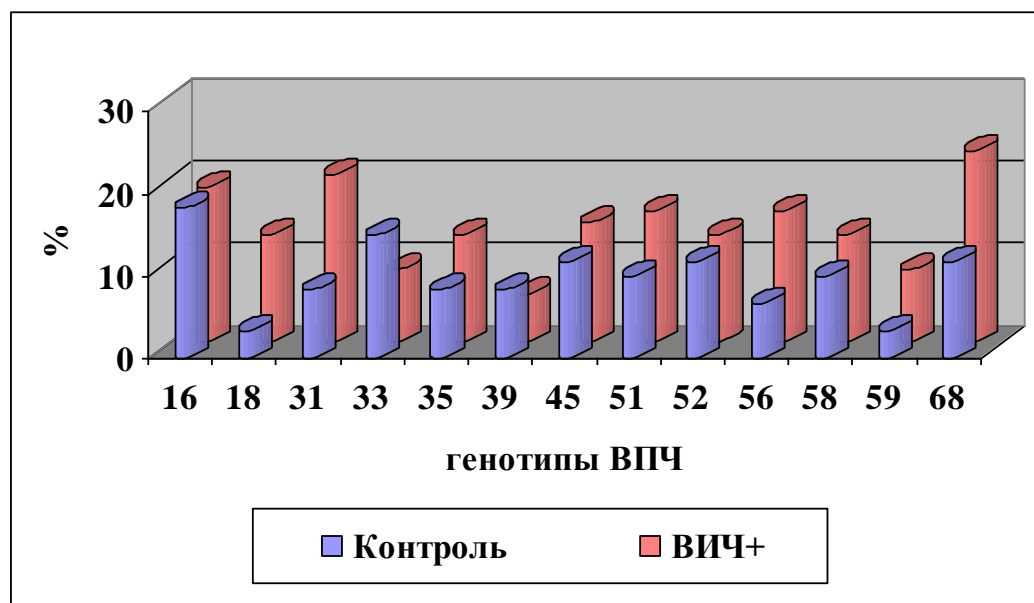


Рис.2. Частота встречаемости различных генотипов ВПЧ в исследуемых группах

Нами также было проанализировано, какой генотип чаще является ведущим генотипом в каждой исследуемой группе (рис.3).

Чаще всего ведущими генотипами в контрольной группе были 16, 33, 45, а реже встречались 18 и 59 генотипы. В группе ВИЧ-инфицированных женщин чаще всего наблюдались 16, 18, 31 и 45 генотипы, 59 генотип в отличие от контрольной группы встречался существенно чаще, в то время как 33, 51 и 52 генотипы встречались реже. Данные отличия статистически значимы при сравнении частоты встречаемости 18 генотипа в группе контроля и группе ВИЧ-инфицированных женщин ($\chi^2=3.879$; $p<0,05$).

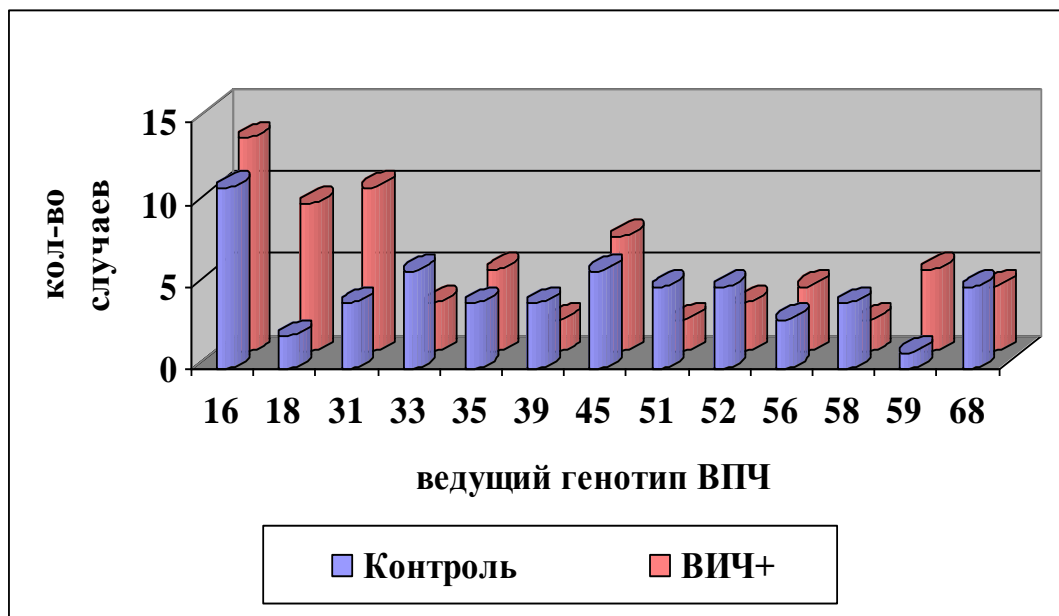


Рис.3. Ведущий генотип ВПЧ в группе контроля и ВИЧ+

При сравнении генотипов 16, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68 генотипов в группе контроля и группе ВИЧ-инфицированных женщин статистически значимых отличий не выявлено ($p > 0,05$). В группе контроля и группе ВИЧ-инфицированных женщин 16 и 18 генотипы ВПЧ всегда были лидирующими в случае наличия микстов из генотипов ВПЧ.

Таким образом, установлено, что в группе пациенток с ВИЧ-инфекцией распространенность онкогенных типов ВПЧ в 2,76 раз выше по сравнению с группой контроля.

Проведен анализ частоты изменений цитограммы по результатам ПАП-теста в исследуемых группах. Из 406 женщин контрольной группы цитограмма по результатам ПАП-теста не соответствовала норме у 18 обследованных (4,4%). В группе ВИЧ-инфицированных женщин изменения цитограммы по результатам ПАП-теста были зафиксированы у 23 (13,6%) пациенток из 169 женщин. Данные различия статистически достоверны ($\chi^2 = 13,585$; $p < 0,01$).

При анализе распределения ASC-US (Atypical squamous cells of undetermined significance) в группе контроля и группе ВИЧ-инфицированных женщин различий не выявлено ($\chi^2 = 0,139$; $p > 0,05$).

(рис.4). В группе контроля изменение цитогаммы ASC-US существенно преобладало, чем CIN1 (Cervical intraepithelial neoplasia grade 1) и CIN2 (Cervical intraepithelial neoplasia grade 2). В группе ВИЧ-инфицированных женщин мы наблюдали примерно одинаковое количество исследуемых изменений цитогаммы. При сравнении частоты выявления CIN1 и CIN2 в группе контроля и группе ВИЧ-инфицированных выявлено статистически достоверное увеличение данных изменений в группе ВИЧ-инфицированных женщин ($\chi^2=6.337$; $p<0,05$ и $\chi^2=8.501$; $p<0,01$).

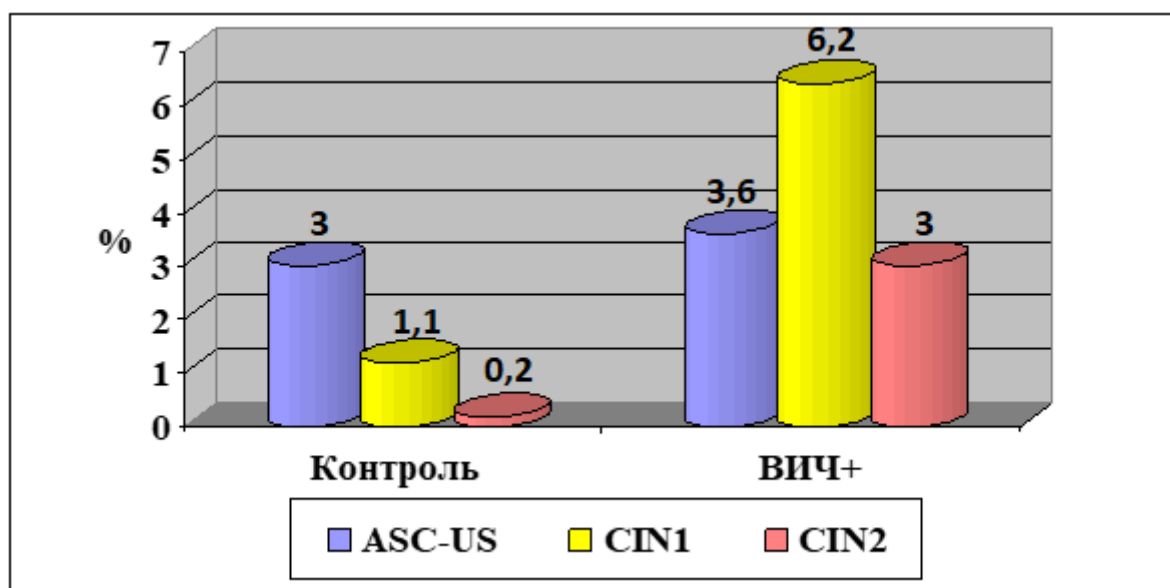


Рис. 4. Частота изменений по результатам ПАП-теста в исследуемых группах при диагностированном ВПЧ

При сравнение уровня CD4-лимфоцитов группах с наличием ВПЧ и без ВПЧ, среди 100 ВИЧ-инфицированных женщин с отсутствием ВПЧ у 18 (18%) женщин был зафиксирован уровень CD4-лимфоцитов 100 – 350 клеток/мкл, а у остальных 82 (82%) женщин уровень CD4-лимфоцитов был более 350 клеток/мкл (рис.5). Среди 69 ВИЧ-инфицированных женщин с ВПЧ у 18 (26,1%) женщин был зафиксирован уровень CD4-лимфоцитов 100 – 350 клеток/мкл, а у 46 (66,7%) женщин уровень CD4-лимфоцитов был более 350 клеток/мкл. В этой группе также было зафиксировано 5 (7,2%) женщин с уровнем CD4-лимфоцитов менее 100 клеток/мкл, чего не было

в группе ВИЧ-инфицированных женщин без ВПЧ. Различия статистически достоверны при уровне CD4-лимфоцитов менее 100 клеток/мкл ($\chi^2=7.467$; $p<0,01$) и более 350 клеток/мкл ($\chi^2=5.224$; $p<0,05$). Это означает, что среди пациенток с ВПЧ было достоверно больше тех, у кого CD4-лимфоцитов менее 100 и достоверно меньше, у кого более 350кл/мкл.

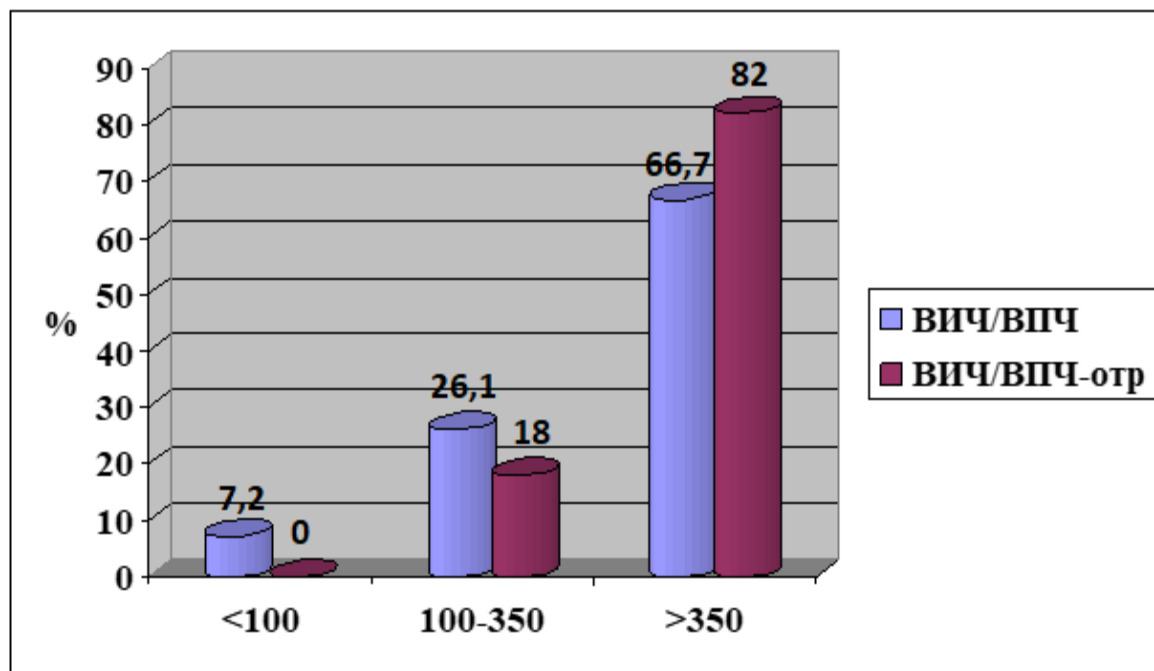


Рис. 5. Распределение ВИЧ-инфицированных женщин в зависимости от уровня CD4-лимфоцитов и наличия ВПЧ

Среди 107 ВИЧ-инфицированных женщин с отсутствием атипичных изменений по данным расширенной кольпоскопии у 24 (22,4%) женщин уровень CD4-лимфоцитов был в пределах 100 – 350 клеток/мкл, а у остальных 83 (77,6%) женщин уровень CD4-лимфоцитов был более 350 клеток/мкл .

Среди 62 ВИЧ-инфицированных женщин с атипичными изменениями по данным расширенной кольпоскопии у 12 (19,4%) женщин был зафиксирован уровень CD4-лимфоцитов 100 – 350 клеток/мкл, у 45 (72,6%) женщин уровень CD4-лимфоцитов был более 350 клеток/мкл. В этой группе также было зафиксировано 5 случаев атипичных изменений (8%) при уровне CD4-лимфоцитов менее 100 клеток/мкл, чего не было в группе

ВИЧ-инфицированных женщин с отсутствием атипичных изменений по данным кольпоскопии. Различия статистически достоверны при уровне CD4-лимфоцитов менее 100 клеток/мкл ($\chi^2= 8.892$; $p<0,01$).

Изучены изменения при расширенной кольпоскопии у ВИЧ-инфицированных женщин в зависимости от наличия вируса папилломы человека (рис.6).

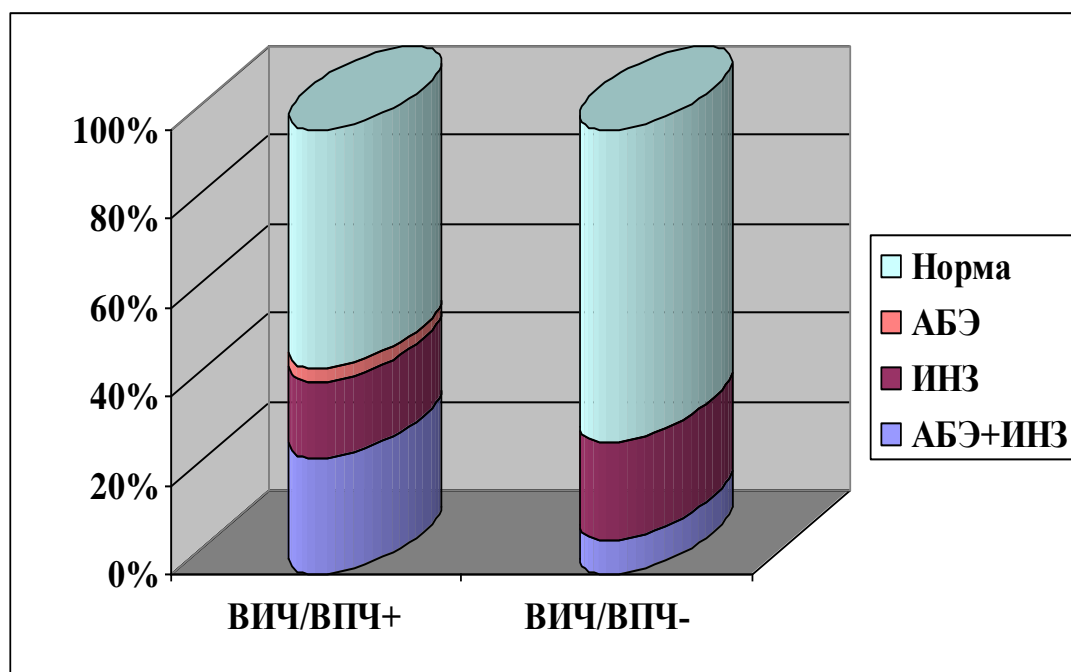


Рис.6. Изменения при расширенной кольпоскопии у ВИЧ-инфицированных женщин в зависимости от наличия ВПЧ

В группе ВИЧ-инфицированных женщин с диагностированным ВПЧ при проведении расширенной кольпоскопии не обнаружено атипичных изменений у 37 пациенток (53,6%), у 2 пациенток (2,9%) был выявлен ацетобелый эпителий (АБЭ), у 12 (17,4%) – иоднегативная зона (ИНЗ), у 18 (26,1%) – АБЭ+ИНЗ. В группе ВИЧ-инфицированных женщин без вируса папилломы человека при проведении расширенной кольпоскопии не обнаружено атипичных изменений у 70 пациенток (70%), у 8 (8%) – АБЭ+ИНЗ, и у 22 пациенток (22%) – ИНЗ. При сравнении частоты отсутствия атипичных изменений в группе ВИЧ/ВПЧ+ и ВИЧ/ВПЧ- статистически

достоверное увеличение данных изменений у ВИЧ-инфицированных женщин без ВПЧ ($\chi^2=4.714$; $p<0,05$). При сравнении частоты выявления АБЭ+ИНЗ в группе ВИЧ/ВПЧ+ и ВИЧ/ВПЧ мы обнаружили статистически достоверное увеличение данных изменений у ВИЧ-инфицированных женщин с ВПЧ ($\chi^2=10.260$; $p<0,01$), в то время как при сравнении частоты выявления ИНЗ различий не было выявлено ($\chi^2=0.540$ $p>0,05$).

При сравнении частоты выявления CIN1, CIN2 и NILM у ВИЧ-инфицированных женщин с АБЭ+ИНЗ и ИНЗ различий не было выявлено (соответственно $\chi^2=1.381$, $p>0,05$; $\chi^2=1.750$, $p>0,05$ и $\chi^2=3.265$; $p>0,05$).

Были проанализированы изменения при расширенной кольпоскопии в зависимости от получения АРТ.

В группе ВИЧ-инфицированных женщин, получающих АРТ, при проведении расширенной кольпоскопии не обнаружено атипических изменений у 83 пациенток (64,3%), в группе ВИЧ-инфицированных женщин, не получающих АРТ, при проведении расширенной кольпоскопии не обнаружено атипических изменений у 24 пациенток (60%). При сравнении частоты выявления АБЭ+ИНЗ и ИНЗ в группе ВИЧ/АРТ и группе ВИЧ/без АРТ не было выявлено различий ($\chi^2=2.038$; $p>0,05$ и $\chi^2=0.854$; $p>0,05$).

Итоги исследования

1. Распространенность ВПЧ у ВИЧ-инфицированных женщин составляет 40,8% при распространенности ВПЧ в женской популяции без ВИЧ-инфекции - 14,8% .
2. У пациенток с ВИЧ-инфекцией в 2,76 раза выше распространенность онкогенных типов ВПЧ по сравнению с группой контроля и достоверно чаще наблюдаются миксты генотипов ВПЧ.
3. Доля женщин с дисплазиями шейки матки среди ВИЧ-инфицированных женщин составила 13,6%. Все случаи дисплазий у ВИЧ-инфицированных женщин связаны с выявлением ВПЧ.

4. У ВИЧ-инфицированных женщин в 2,5 раза чаще выявлялись CIN1 и CIN2 в сравнении с группой контроля, где преимущественными изменениями было ASC-US.
5. Среди ВИЧ-инфицированных пациенток ВПЧ и дисплазии выявлялись достоверно чаще при значении уровня CD4-лимфоцитов <100 кл/мкл и достоверно реже при уровне CD4-лимфоцитов > 350 кл/мкл.
6. Не получено достоверных данных о связи приема АРТ ВИЧ-инфицированными женщинами и наличия дисплазий в исследуемой группе.

Практические рекомендации

1. Учитывая результаты исследования по распространенности онкогенных генотипов ВПЧ у ВИЧ-инфицированных пациенток, необходимо расширить спектр ВПЧ-теста для пре-скрининга рака шейки матки в этой когорте
2. Рекомендуется рассмотреть вопрос об оптимизации режима вакцинации против ВПЧ у ВИЧ-инфицированных женщин с использованием 9-валентной вакцины в связи с полученными данными о разнообразии актуальных генотипов ВПЧ в обследованной группе.

Перспективы дальнейшей разработки темы

Учитывая значение инфекции ВПЧ в развитии онкологических заболеваний у больных ВИЧ-инфекцией, теоретический и практический интерес представляют исследования по изучению онкогинекологической патологии у женщин на разных стадиях болезни в зависимости от глубины иммунодефицита, сроков назначения и длительности АРТ. Определение влияния различных генотипов ВПЧ на формирование гинекологической патологии и состояние детородной функции женщин позволит оптимизировать

тактику ведения больных ВИЧ-инфекцией, улучшит качество их жизни. Изучения данной проблематики следует провести на большей по численности когорте больных.

Список печатных работ по теме диссертации

1. **Попова А.А., Степанова (Зуева) А.Г., Покровская А.В. Онкогинекологическая патология папилломавирусной этиологии у ВИЧ-инфицированных женщин. Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы, 2015; № 1. С. 53 – 55**
2. **Попова А.А, Покровская А.В, Козырина Н.В, Коннов В.В, Зуева А.Г. Использование ВИЧ-инфицированными женщинами презервативов как средства профилактики распространения ВИЧ. Инфекционные болезни, 2016. Т. 14. № S1. С. 235 – 236**
3. Попова А.А., Шипулина О.Ю., Кравченко А.В., Деулина М.О., Дмитриюкова М.Ю., Романюк Т.Н., Коннов В.В., Зуева А.Г. Распространение вируса папилломы человека у женщин с ВИЧ-положительным и ВИЧ-негативным статусом. Материалы научно-практической конференции «Современные аспекты профилактики, диагностики и лечения ВИЧ-инфекции», 17 – 18 ноября 2016, Журнал инфектологии. Том 8 № 4, 2016. С. 50
4. Попова А.А., Шипулина О.Ю., Кравченко А.В., Деулина М.О., Дмитриюкова М.Ю., Романюк Т.Н., Зуева А.Г. Частота выявления вируса папилломы человека и связанных с ним патологий шейки матки у женщин с ВИЧ-положительным и ВИЧ-негативным статусом. Сборник трудов IX Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Молекулярная диагностика 2017», 18 – 20 апреля 2017, Москва. С. 108 – 109
5. Попова А.А., Шипулина О.Ю., Кравченко А.В., Деулина М.О., Дмитриюкова М.Ю., Романюк Т.Н., Зуева А.Г. Частота выявления вируса папилломы человека у женщин с ВИЧ-положительным статусом и данные

- расширенной кольпоскопии. Сборник трудов IX Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Молекулярная диагностика 2017», 18 – 20 апреля 2017, Москва. С. 109 – 110
6. Попова А.А., Шипулина О.Ю., Деулина М.О., Дмитриюкова М.Ю., Романюк Т.Н., Зуева А.Г. Взаимосвязь выявления вируса папилломы человека и бактериального вагиноза у женщин с ВИЧ-положительным статусом. Материалы 9-го ежегодного всероссийского конгресса по инфекционным болезням с международным участием, 2017, С. 224
7. Попова А.А., Шипулина О.Ю., Кравченко А.В., Деулина М.О., Зуева А.Г. Частота патологий шейки матки папилломавирусной этиологии у ВИЧ-положительных и ВИЧ-негативных женщин. Материалы 9-го Ежегодного всероссийского конгресса по инфекционным болезням с международным участием, 2017, С. 224
- 8. Коновалов А.С., Ходяков А.В., Зуева А.Г., Хайруллина Г.Х. Современные методы диагностики инфекций, передаваемых половым путем. Трудный пациент. 2018. том 16, №4. с.54 - 57.**