

внутренних желчных свищей: холецистодуоденальный, холецистогастральный, холецистободочный, холецистоеюнальный, холецистохоледохеальный (синдром Миризи). Клинические проявления билиодигестивных свищей обычно минимальны, и часто они выявляются на операции. Следствием билиодигестивного свища может быть желчнокаменная кишечная непроходимость. При этом наиболее часто конкременты обтурируют терминальный отдел подвздошной кишки или сигмовидную ободочную кишку. Патогномичным признаком свищей является эробилия, определяемая при обзорной рентгенографии. Синдром Миризи встречается в среднем в 12–1,8 % случаев, обычно проявляется ремиттирующей желтухой.

Рак желчного пузыря выявляется в среднем в 1 % холецистэктомий, у женщин встречается в три раза чаще. Риск развития рака желчного пузыря выше при склерозированном желчном пузыре (при котором даже в отсутствие камней рак наблюдается в 25 % случаев), при единичных полипах размером более 1 см в диаметре, при аномалиях соединения панкреатического протока и холедоха, при размере конкрементов более 3 см в диаметре. В 80 % представлен аденокарциномой. Характерен местный инвазивный рост в ткань печени. Метастазирует лимфогенно в панкреатические, дуоденальные и печеночные лимфатические узлы. Клиника рака желчного пузыря малоспецифична, диагноз часто устанавливается на операции. У половины больных на момент установления диагноза опухоль уже неоперабельна. Лечение хирургическое, обычно с плохим прогнозом. Пятилетняя выживаемость меньше 10 %.

Таким образом, желчнокаменная болезнь продолжает оставаться актуальной проблемой современной хирургии, требующей дальнейшего изучения для улучшения результатов ди-

агностики и лечения, в частности, минимизации объема оперативного вмешательства при ее столь разнообразных осложнениях.

#### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Гальперин, Э. И. Руководство по хирургии желчных путей / Э. И. Гальперин, П. С. Ветшев. — Видар, 2006. — 568 с.
2. Миниинвазивные вмешательства в лечении желчнокаменной болезни у больных пожилого и старческого возраста / Н. И. Глушков [и др.] // Хирургия. — 2010. — № 10. — С. 53–58.
3. Григорьева, И. Н. Основные факторы риска желчнокаменной болезни / И. Н. Григорьева // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. — 2007. — № 6. — С. 17–21.
4. Гриневич, В. Б. Желчнокаменная болезнь в молодом и детском возрасте: современные аспекты эпидемиологии, этиологии и терапевтической тактики / В. Б. Гриневич, И. В. Губонина, Ю. П. Успенский // Гастроэнтерол. — 2004. — № 2–3. — С. 6–8.
5. Гришин, И. Н. Холецистэктомия: практ. пособие / И. Н. Гришин. — Минск: Выш. шк., 1989. — 198 с.
6. Желчнокаменная болезнь / С. А. Дадвани [и др.]. — М.: Издательский дом Видар-М, 2000. — 144 с.
7. Гепатобилиарная хирургия: рук-во для врачей / В. П. Еременко [и др.]; под общ. ред. Н. А. Майстренко, А. И. Нечая. — Спб.: Специальная литература, 1999. — 268 с.
8. Завада, Н. В. Неотложная хирургия органов брюшной полости (стандарты диагностики и лечения) / Н. В. Завада. — Минск: БелМАПО, 2006. — 117 с.
9. Козырев, М. А. Заболевания печени и желчных путей: учеб. пособие / М. А. Козырев. — Минск: Бел. наука, 2002. — 247 с.
10. Королев, Б. А. Экстренная хирургия желчных путей / Б. А. Королев, Д. Л. Пиковский. — М.: Медицина, 1990. — 240 с.
11. Лобанков, В. М. Антагонизм желчнокаменной и язвенной болезни у женщин / В. М. Лобанков, А. А. Призенцов // Материалы 12-го Междунар. Славяно-Балтийского науч. форума «Санкт-Петербург – Гастро-2010» // Гастроэнтерология Санкт-Петербурга, 2010. — № 2–3. — С. 56–57.
12. Петухов, В. А. Желчнокаменная болезнь: современный взгляд на проблему / В. А. Петухов, М. Р. Кузнецов, Б. В. Болдин // Анн. хир. — 1998. — № 1. — С. 12–18.
13. 50 лекций по хирургии / В. С. Савельев [и др.]; под общ. ред. В. С. Савельева. — М.: Триада-Х, 2004. — 752 с.
14. Лапароскопическая холецистэктомия у больных с острым холециститом / А. Н. Токин [и др.] // Хирургия. — 2008. — № 11. — С. 26–30.
15. Холецистэктомия из малотравматичных доступов в лечении острого холецистита / А. И. Черепанин [и др.] // Хирургия. — 2010. — № 12. — С. 31–37.
16. *Florkemeier, V. Cholestatic liver Diseases / V. Florke-meier. — Dr. Falk Pharma GmbH, 2002. — 118 p.*
17. *Mann, Ch. V. Bailey and Love's short practice of surgery / Ch. V. Mann, R. C. G. Russel. — 21-st Ed. — Chapman and Hall Medical, 1992. — 1519 p.*
18. *Rubin, E. Cholelithiasis / E. Rubin, J. I. Farber // Pathology, 2-nd ed. — Philadelphia: J. B. Lippincott Company. — 1994. — P. 777–782.*
19. *Sabiston, D. L. Textbook of surgery. The biological basis of modern surgical practice / D. L. Sabiston, 2001. — 2158 p.*

Поступила 11.05.2012

УДК 616.98:578.828НIV:616-022.6-006.52

### КОИНФИЦИРОВАНИЕ ВИРУСОМ ПАПИЛЛОМЫ ЧЕЛОВЕКА ВИЧ-ПОЗИТИВНЫХ ЖЕНЩИН (обзор литературы)

О. А. Теслова

Гомельский государственный медицинский университет

**Цель.** По данным научных публикаций изучить частоту ВПЧ-инфекции половых органов у ВИЧ-инфицированных женщин, взаимное влияние, проявления и исходы у ВПЧ-ВИЧ-коинфицированных пациенток, в том числе во время беременности и после родов.

**Материал и методы.** Проведен обзор современных отечественных и зарубежных исследований по проблеме коинфицирования женщин ВПЧ и ВИЧ.

**Результаты.** В статье приведены данные о частоте ВПЧ-инфекции гениталий и характеристика типов папилломавирусов у ВИЧ-позитивных пациенток, связь ВПЧ-инфицирования с иммунными нарушениями, влияние антиретровирусной терапии на персистенцию ВПЧ в половых путях. Уделено внимание проблемам папилломавирусной инфекции у ВИЧ-инфицированных беременных и перинатальной передачи ВПЧ.

**Заключение.** ВИЧ-инфицированные женщины формируют группу повышенного риска папилломавирусной инфекции. Разработка и внедрение алгоритмов динамического гинекологического наблюдения за пациентками, ко-

инфицированными ВПЧ и ВИЧ, помогут своевременно выявлять и предотвращать развитие рака шейки матки, снижать смертность от этого заболевания. Исследования ВПЧ-ВИЧ-коинфицированных пациенток во время беременности и после родов позволят разработать меры профилактики вертикального инфицирования, установить ближайшие и отдаленные исходы для матерей и детей, прогноз развития ВПЧ- и ВИЧ-ассоциированных заболеваний.

**Ключевые слова:** вирус папилломы человека, вирус иммунодефицита человека, иммунитет, высокоактивная антиретровирусная терапия, беременность.

## CO-INFECTION WITH HUMAN PAPILLOMA VIRUS OF HIV-POSITIVE WOMEN (literature review)

O. A. Teslova

Gomel State Medical University

**Aim.** To study the prevalence of genital HPV infection in HIV-positive women and their mutual influence, their manifestations and outcomes in co-infected HPV- and HIV-positive patients, including the period during their pregnancy and after the childbirth according to scientific publications.

**Material and methods.** Present-day national and international research works on female HPV and HIV co-infection were reviewed.

**Results.** The article presents the data on genital HPV-infection prevalence and characterization of HPV types in HIV-positive patients, the relation of HPV-infection with immune disorders, the effect of antiretroviral therapy on HPV persistence in genital tracts. The problems of HPV infection in HIV-infected pregnant women and HPV perinatal transmission were also considered in the work.

**Conclusion.** HIV-positive women form a high-risk group for HPV infection. The development and implementation of algorithms for dynamic gynecological supervision in HIV and HPV co-infected patients will help to reveal and prevent cervical cancer prevalence and reduce its mortality. The examination of HPV and HIV co-infected pregnant and parturient patients will make it possible to prevent vertical transmission; determine the immediate and long-term outcomes for mothers and children, the prognosis of HPV- and HIV-associated diseases.

**Key words:** human papilloma virus (HPV), human immunodeficiency virus, immunity, highly active antiretroviral therapy, pregnancy.

### Введение

В настоящее время ежегодно возрастает число людей, живущих с ВИЧ/СПИД (ЛЖВС). По данным ЮНЭЙДС, в конце 2010 г. во всем мире оценочное число ЛЖВС составляло 34 (31,6–35,2) миллиона человек. С 2001 г. в Восточной Европе и Центральной Азии наблюдался резкий рост числа ЛЖВС; в 2010 г. их количество увеличилось на 250 %. Данная тенденция обусловлена не только приростом числа вновь инфицированных ВИЧ людей, но и увеличением продолжительности жизни ЛЖВС в эру внедрения высокоактивной антиретровирусной терапии (ВААРТ) [1]. В связи с этим особую актуальность приобретает проблема диагностики, лечения и профилактики оппортунистических заболеваний у ВИЧ-позитивных пациентов как основа снижения смертности в их среде.

Одним из немногих гинекологических СПИД-маркерных заболеваний является рак шейки матки. Исследованиями установлено, что герпесвирусы двух типов (Эпштейн-Барр и вирус герпеса 8 типа) и вирус папилломы человека вызывают развитие большинства СПИД-ассоциированных злокачественных образований, которые в свою очередь являются ведущими причинами смерти среди пациентов, находящихся на ВААРТ [2, 3].

В настоящее время в Беларуси наблюдается неуклонный рост числа ВИЧ-инфицированных. По состоянию на 1 января 2012 г. зарегистрировано 12 955 случаев ВИЧ-инфекции, темп роста за 2011 г. составил 11,9 %. Повышается доля женщин в структуре инфицированных: так, в целом по республике удельный вес женщин из общего числа ВИЧ-инфицированных составляет 39,2 % (5 075 чел.), за 2011 г. удельный вес женщин — 48,0 % (575 чел.). За период 1987–2001 гг. от ВИЧ-инфицированных матерей родилось 1 980 детей, в том числе в 2011 г. — 200. Диагноз ВИЧ-инфекции подтвержден у 198 детей, рожденных от ВИЧ-инфицированных матерей [4]. Распространенность ВПЧ-инфекции достигает 40 % в популяции белорусских женщин [5, 6], но мало данных по ВИЧ-инфицированным пациенткам [7].

### Цель работы

По данным научных публикаций изучить частоту ВПЧ-инфекции половых органов у ВИЧ-инфицированных женщин, взаимное влияние, проявления и исходы у ВПЧ-ВИЧ-коинфицированных пациенток, в том числе во время беременности и после родов.

### Материал и методы

Проведен анализ современных данных отечественных и зарубежных исследований по проблеме инфицирования женщин ВПЧ и ВИЧ.

**Основная часть.** В последние годы большое внимание уделяется вопросам ВИЧ-ассоциированных инфекций, так как они вносят наибольший вклад в заболеваемость и смертность данного контингента пациентов. Среди ВИЧ-инфицированных потребителей инъекционных наркотиков высока частота парентерально передаваемых инфекций, среди пациентов, инфицированных ВИЧ при сексуальных контактах, высока доля инфекций, передаваемых половым путем. Факты инфицирования ВИЧ и ВПЧ взаимосвязаны: так, ВИЧ-сероконверсия сопряжена с повышением частоты дисплазии шейки матки (14 % против 2 %, OR = 6,9,  $p = 0,001$ ) и инфицирования вирусом папилломы человека (8 % против 2 %) [8]. ВИЧ-инфекция сама по себе является фактором высокого риска персистенции ВПЧ в половых путях вне зависимости от возраста, расовой принадлежности, моделей сексуального поведения или наличия других инфекций, передаваемых половым путем [9]. Инфицирование ВИЧ увеличивает риск приобретения ВПЧ высокого онкогенного риска в 1,8 раза, среднего онкогенного риска — в 2,1 раза и низкого — в 2,7 раза, а наличие тяжелой иммуносупрессии повышает имеющийся риск еще в 1,9 раза. К такому выводу пришли американские ученые, обследовав 871 ВИЧ-инфицированную пациентку, в сравнении с 439 ВИЧ-негативными. Типоспецифическая персистенция ВПЧ на протяжении 3-летнего мониторинга наблюдалась у 1/5 от числа ВИЧ-негативных и более чем у половины ВИЧ-позитивных, достигая 90,2 % при тяжелой иммуносупрессии [10].

Наличие ВПЧ в гениталиях повышает риск инфицирования ВИЧ гетеросексуальным путем в 2,4 раза. Это доказали авторы мультицентрового когортного исследования «случай-контроль» в Зимбабве среди 591 пациентки: у 145 из них при последующем наблюдении диагностировано инфицирование ВИЧ, 446 оставались ВИЧ-негативными весь период наблюдения [11].

Превалентность генотипов ВПЧ у ВИЧ-позитивных пациенток схожа с таковой у ВИЧ-негативных, однако имеются и свои особенности. Мета-анализ, включавший 5 578 ВИЧ-позитивных женщин из 20 исследований, проведенных в Северной, Южной и Центральной Америке, Африке, Азии и Европе, показал, что даже при отсутствии патологии шейки матки (3 230 пациенток) в 36,3 % случаев диагностировалась моно-ВПЧ-инфекция и в 11,9 % — инфекция несколькими типами ВПЧ. Наиболее часто встречались 16, 58, 18, 52, 31 и 33 типы. Папилломавирус 16 типа был самым распространенным среди 2 053 женщин с атипичскими результатами цитологического исследования шейки матки. ВИЧ-инфицированные

женщины в большинстве своем были инфицированы множественными типами ВПЧ [12].

F. M. Buonaguro с соавторами (Италия) установил, что у ВИЧ-положительных пациенток ВПЧ-инфекция диагностируется чаще как при первичном, так и при последующих осмотрах ( $p < 0,001$ ). Папилломавирусы высокого онкогенного риска выявлены у 33,9 % ВИЧ-позитивных пациенток, тогда как среди ВИЧ-негативных этот показатель составил 13,9 %. Наиболее распространенными генотипами ВПЧ среди ВИЧ-инфицированных пациенток были 16, 81, 58, 72, 33 и 62 [13].

По данным С. М. Соггеа с соавторами, частота выявления ВПЧ среди 288 бразильских ВИЧ-инфицированных женщин составила 78,8 %. Множественное инфицирование установлено у 64,8 % из них; при этом ВПЧ высокого онкогенного риска выделены от 70,5 % [14].

Критериями включения в исследование, проведенное S. Vidella с соавторами в Испании, были: нормальные результаты цитологического исследования материала шейки матки, число CD4+ лимфоцитов менее 500/мкл и отсутствие ВААРТ. Таким образом, сформирована когорта из 93 пациенток. Доминантным генотипом был 16, за ним следовали 33, 52, 58 и 39. Частота случаев выявления ВПЧ при первичном обследовании составила 63,4 %, из них в 61,9 % обнаружены два и более генотипа ВПЧ. При повторном обследовании, которое проводилось не ранее 24 недель после первичного, спонтанное выздоровление от ВПЧ-инфекции произошло у 14 % инфицированных, персистенция ВПЧ выявлена у 86 %. Редукция числа штаммов наблюдалась у 24 %, персистенция числа штаммов — у 52 %, увеличение числа штаммов ВПЧ — у 24 %. За время наблюдения (с 1999 по 2003 гг.) у 36,2 % диагностированы цитологические аномалии в эпителии шейки матки, и обнаружена их связь с инфицированием папилломавирусами ( $p < 0,02$ ) [15].

Серийное определение генетического материала ВПЧ является дорогостоящим, поэтому интересен подход группы ученых во главе с М. J. Silverberg (США), которые для установления факта активной репликации ВПЧ исследовали сыворотки 642 ВИЧ-инфицированных женщин при каждом последующем визите с интервалом в год на антитела к ВПЧ 16 типа; контрольной группой выступали 116 ВИЧ-негативных женщин. Факторами, ассоциированными со значимым повышением титра антител в динамике, стали: у ВИЧ-позитивных — факт инфицирования ВПЧ 16 типа в настоящем или в прошлом (OR 23,4, 95 % CI 8,7–62,8;  $p < 0,001$  и OR 8,9, 95 % CI 3,6–22,2;  $p < 0,001$  соответственно) и число CD4+ лимфоцитов (OR для увеличения показателя на 100 кл./мкл

0,8, 95 % CI 0,8–0,9,  $p = 0,001$ ), для ВИЧ-негативных — перенесенная в прошлом ВПЧ-инфекция (OR 10,9, 95 % CI 1,2–98,3;  $p = 0,033$ ), курение (OR 5,0, 95 % CI 1,2–20,8;  $p = 0,029$ ) и наличие 6–10 половых партнеров (OR 9,9, 95 % CI 1,2–85,4;  $p = 0,036$ ). Вероятность повышения титра у ВИЧ-инфицированных была выше при наличии аномальных результатов цитологического исследования соскобов шейки матки (OR 1,8, 95 % CI 1,3–2,6), а также при увеличении вирусной нагрузки ВИЧ в сыворотке крови (OR на log уровня 1,6, 95 % CI 1,3–2,0). Сделан вывод, что повышение титра антител у ВИЧ-позитивных женщин чаще является результатом реактивации латентной инфекции, индуцированной иммуносупрессией, в то время как у ВИЧ-негативных повышение титра антител вызвано реинфицированием ВПЧ [16].

Сам по себе положительный ВИЧ-статус является независимым предиктором множественного ВПЧ-инфицирования, это установлено при сравнении различных факторов ступенчатым логистическим регрессионным анализом. По данным P. V. Namujji с соавторами, среди 2 053 женщин в Уганде серопозитивными к множественным типам ВПЧ были 18 %. У ВИЧ-инфицированных серопозитивность к 16, 18 и 45 типу встречалась чаще, чем у ВИЧ-негативных [17].

O. Cottier с соавторами (США) доказано, что коинфицирование 16 типом ВПЧ совместно с любым другим высокоонкогенным типом повышает риск прогрессирования дисплазии шейки матки в 1,4–2,1 раза. Это установлено при динамическом наблюдении за 169 пациентками, которым диагностирована моно-16-ВПЧ-инфекция (группа 1), а также коинфицирование 16 типом и низкоонкогенными (группа 2) либо высокоонкогенными (группа 3) типами. Через 6 мес. после первичного обследования в группе 3 частота неблагоприятных исходов составила 66,2 % против 48,6 % в группе 1 и 44,4 % в группе 2, через 12 мес. соответствующие частоты составили 60,3, 29,7 и 25,9 %, через 24 мес. — 48,5, 25,7 и 29,6 % [18].

Серопозитивность ВИЧ-инфицированных женщин к вирусу простого герпеса 2 типа ассоциирована с частотой ВПЧ-инфекции 68,3 %: из них в 64,2 % выделялись ВПЧ высокого онкогенного риска, в 58,9 % — низкого. Патологические результаты цитологического исследования соскобов шейки матки имели 91,6 % женщин, что было ассоциировано с инфицированием ВПЧ (RR = 1,43, 95 % CI 1,05–1,93;  $p = 0,02$ ) [19].

Мета-анализ данных 7 исследований среди 616 ВИЧ-инфицированных пациентов и 5 исследований среди 31 997 реципиентов трансплантатов, длительно получавших иммуносупрессивную терапию, подтвердил, что канцерогенез у ВИЧ-инфицированных обусловлен иммунодефицитом. Сре-

ди инфекционно-обусловленных раков преобладали ВПЧ-ассоциированные [20].

Прогноз развития ВПЧ-инфекции гениталий у ВИЧ-позитивных женщин во многом определяется напряженностью клеточного иммунитета. В Техасском университете R. N. Theiler соавторами обследовал 898 пациенток. Риск реактивации латентной ВПЧ-инфекции 16, 18, 31, 35 и 45 типов среди ВИЧ-позитивных небеременных женщин в 1,8–8,2 раза выше по сравнению с неинфицированными ВИЧ пациентками. Факторами, ассоциированными с реактивацией, являются иммуносупрессия тяжелой степени (при уровне CD4+ лимфоцитов менее 200 в мкл) и возраст младше 35 лет [21].

Особый интерес представляет исследование, анализирующее результаты двух больших проспективных когортных наблюдений в различных временных промежутках: 1994–1995 гг. (2 058 ВИЧ-позитивных и 568 ВИЧ-негативных пациенток) и 2002 г. (738 ВИЧ-позитивных и 406 ВИЧ-негативных пациенток). Установлено, что инфицированность ВПЧ 16 типа выше у ВИЧ-позитивных женщин с числом CD4+ лимфоцитов менее 200 в мкл и вирусной нагрузкой ВИЧ более 100 тыс. коп./мл крови (OR 4,66, 95 % CI 2,60–8,35;  $p < 0,001$ ); частота выявления у них высокоонкогенных типов еще более специфична (OR 10,82, 95 % CI 8,32–14,08;  $p < 0,001$ ). Применение сложных моделей логистической регрессии по данным 9 475 человеко-лет наблюдений за ВИЧ-позитивными и 2 708 человеко-лет — за ВИЧ-негативными пациентками показало, что, если женщина приобретает ВИЧ-инфекцию и ее иммунный статус становится менее 200 CD4+ лимфоцитов в мкл, а вирусная нагрузка ВИЧ возрастает более 100 тыс. коп./мл крови, риск клинической манифестации ВПЧ-инфекции возрастает в 9,22 раза (95 % CI 4,84–17,6) [22].

С одной стороны, проведение антиретровирусной терапии должно способствовать восстановлению иммунного статуса организма ВИЧ-инфицированного человека и элиминации ВПЧ из половых путей. С другой — в случае длительно существующей иммуносупрессии онкогенные заболевания преодолевают «латентный» порог и проявляются в более выраженных клинических стадиях. К таким диаметрально противоположным выводам пришли авторы нижеприведенных исследований.

При обследовании 146 женщин на старте ВААРТ, по данным K. N. Five с соавт., частота выявления генетического материала ВПЧ в половых путях составляла 66,4 %. ВПЧ-положительные пациентки имели меньшее содержание CD4+ лимфоцитов по сравнению с ВПЧ-отрицательными (215 против 311 кл./мкл соответственно,  $p = 0,042$ ). У женщин с более вы-

соким содержанием CD4+ лимфоцитов чаще диагностировалась моноинфекция ВПЧ ( $p = 0,049$ ). Через 96 недель с момента старта ВААРТ частота выявления ВПЧ снизилась до 49,3 %. Наиболее сильная связь элиминации ВПЧ обнаружена с увеличением содержания CD4+ лимфоцитов и снижением вирусной нагрузки ВИЧ [23].

Высокая частота инфицирования ВИЧ-положительных женщин ВПЧ повышает риск развития у них рака шейки матки в 8,9 раза, рака прямой кишки — в 68,6 раза, рака орофарингеальной области — в 1,6 раза [13]. В группе пациенток исследования O. Onibogi с соавт. введение ВААРТ повысило риск развития ВПЧ-ассоциированного аногенитального рака у 541 ВИЧ-инфицированной нигерийской женщины с 2,28 до 6,40 (95 % CI 1,31–7,44;  $p = 0,0002$ ). Авторами высказано мнение, что проведение ВААРТ увеличивает выживаемость ВИЧ-инфицированных пациентов, это, в свою очередь, позволяет аногенитальному раку преодолеть латентный период и манифестировать [24].

В когорте из 631 ВИЧ-инфицированной бразильской женщины, изученной группой врачей под руководством V. M. Pinto, частота дисплазии шейки матки составила 10,1 %. Развитию дисплазий тяжелой степени у пациенток, длительно принимавших ВААРТ, способствовали: цитологические признаки ВПЧ-инфекции (OR 68,6, 95 % CI 11,6–404,6), число CD4+ лимфоцитов менее 350/мкл (OR 24,5, 95 % CI 2,7–224,9), время, прошедшее с момента установления диагноза СПИДа более 8 лет (OR 2,9, 95 % CI 1,3–6,5). Женщины с тяжелыми дисплазиями имели более длительный «стаж» ВААРТ: более 9 лет — 76 % против 39 % — при дисплазии легкой и умеренной степени [25].

Недостаточно изученной на настоящий момент проблемой остается наличие коинфекций ВПЧ-ВИЧ у беременных. Данные немногочисленных исследований разноречивы и не позволяют сделать обоснованных выводов. Исследование, проведенное V. B. Brandao с соавторами (Бразилия), включало 3 группы пациенток: основную — из 51 ВИЧ-инфицированной беременной и 2 контрольные из 51 ВИЧ-инфицированной небеременной и 47 беременных женщин без ВИЧ. Частота ВПЧ-инфекции в основной группе составила 96 %, из них 60,4 % были инфицированы вирусами высокого онкогенного риска, в то время как частота ВПЧ-инфекции в контрольных группах составила 79,2 и 80,0 % соответственно [26].

Коллективом авторов под руководством С. Vanuga (Уганда) были обследованы 913 первородящих женщин во время беременности (в первой и второй половине), а также после родов; из них 72 были ВИЧ-положительными. Частота выявления ВПЧ-инфекции при первичном

обследовании составила 72,2 % у ВИЧ-положительных и 58,9 % — у ВИЧ-негативных женщин ( $p = 0,027$ ); частота выявления высокоонкогенных типов — 58,3 и 41,6 %, множественных типов — 45,8 и 24,5 % соответственно ( $p < 0,001$ ). Положительный ВПЧ-статус был сильно ассоциирован с положительным ВИЧ-статусом (OR 1,8, 95 % CI 1,1–3,1) [27].

Учитывая, что число беременностей является доказанным фактором риска развития рака шейки матки, H. Minkoff с соавт. (США) исследовали распространенность, выявление и число копий вируса папилломы в половых путях ВИЧ-инфицированных женщин. В результате обследования 628 пациенток установлено, что вирусная нагрузка ВПЧ значимо не различается при сравнении показателей до, во время и после беременности, но частота выявления генетического материала ВПЧ значимо ниже у беременных по сравнению с женщинами после родов как для онкогенных (RR 0,534, 95 % CI 0,390–0,732;  $p < 0,001$ ), так и для неонкогенных типов (RR 0,577, 95 % CI 0,428–0,779;  $p < 0,001$ ). Не установлено связи ВПЧ-инфицирования с числом беременностей, гестационным сроком, курением, антиретровирусной терапией и числом половых партнеров, а также различий вирусной нагрузки ВПЧ по сравнению с небеременными нерожавшими женщинами [28].

P. Lehtovirta, Raavonen J. и O. Heikinheimo (Финляндия) установлен факт, что у ВИЧ-инфицированных женщин каждое последующее родоразрешение снижает риск развития дисплазий шейки матки на 30 % ( $p = 0,02$ ) [29].

Неизученными остаются вопросы взаимного влияния ВПЧ-ВИЧ-коинфицирования на их перинатальную передачу. В зарубежной литературе найдены публикации только одного коллектива во главе с R. L. Rombaldi, занимающегося данной проблемой. Изучение перинатальной трансмиссии ВПЧ в 63 парах мать-дитя показало, что ДНК папилломавирусов выделяется от 22,4 % детей сразу после рождения, но только в 16,3 % ДНК является типоспецифичной. К концу 1 месяца жизни типоспецифичная ДНК выделялась еще от 6,1 % детей, а к концу первого полугодия жизни — еще от 2 %. Значимая корреляция наблюдалась между перинатальной трансмиссией ВПЧ и иммуносупрессией матери ( $p = 0,007$ ) [30]. Теми же авторами изучена плацентарная персистенция ВПЧ и установлено, что ДНК папилломавирусов выделялась из 24,5 % плацент ВПЧ-инфицированных матерей, но совпадение генотипов в вертикали «мать-плацента-плод» наблюдалось лишь в 10,2 % случаев. Также обнаружена прямая корреляционная взаимосвязь плацентарной персистенции ВПЧ с ВИЧ-индуцированной иммуносупрессией матери ( $p = 0,011$ ) [31].

На основании вышеизложенного сделаны **выводы:**

1. Риск гетеросексуального приобретения ВПЧ выше в среде ВИЧ-положительных пациенток, так же как и риск заражения ВИЧ у ВПЧ-инфицированных женщин. В связи с этим ВИЧ-инфицированные женщины формируют группу повышенного риска папилломавирусной инфекции, а ВПЧ-инфицированных пациенток следует тестировать на ВИЧ с целью ранней диагностики коинфицирования.

2. Прогноз развития папилломавирусной инфекции у ВИЧ-положительных пациенток неблагоприятный, определяется высокой распространенностью у них высокоонкогенных генотипов ВПЧ, множественным инфицированием, и связан, в первую очередь, с состоянием системного иммунитета. В настоящее время в Беларуси нет алгоритмов динамического гинекологического наблюдения за ВПЧ-ВИЧ-коинфицированными пациентками с иммуносупрессией тяжелой степени, в том числе за принимающими ВААРТ, не разработаны методики их дифференцированного обследования и лечения. Разработка и внедрение таких алгоритмов помогут своевременно выявлять патологию шейки матки, предотвращать развитие рака шейки матки и снижать смертность от этого заболевания.

3. Перинатальные аспекты коинфицирования ВПЧ-ВИЧ мало изучены, нет подходов к обследованию ВИЧ-экспонированных и ВИЧ-инфицированных детей, к наблюдению за женщинами после родов. Исследования в среде ВПЧ-ВИЧ-коинфицированных пациенток во время беременности и после родов позволят установить ближайшие и отдаленные исходы для матерей и их детей, прогноз развития ВПЧ- и ВИЧ-ассоциированных заболеваний женщин и детей, разработать меры профилактики вертикального инфицирования.

#### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Доклад ЮНЭЙДС к Всемирному дню борьбы со СПИДом, 2011: Как прийти к цели «ноль»: Быстрее. Разумнее. Лучше // Объединенная программа, Организации Объединенных Наций по ВИЧ/СПИДу (ЮНЭЙДС) [Электронный ресурс]. — 2011. — Режим доступа: [http://www.unaids.org/en/media/unaids/contentassets/documents/unaidspublication/2011/JC2216\\_WorldAIDSday\\_report\\_2011\\_ru.pdf](http://www.unaids.org/en/media/unaids/contentassets/documents/unaidspublication/2011/JC2216_WorldAIDSday_report_2011_ru.pdf). — Дата доступа: 06.02.2012.
2. Blattner, W. A. HIV and viral associated malignancy / W. A. Blattner // 12th Annual International Meeting of the Institute of Human Virology, Italy, Oct. 4–8, 2010. / University of Maryland School of Medicine; board of advisors: K. Kennedy-Townsend [et al.]. — Tropea, 2010. — P. 41.
3. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer / N. Munoz [et al.] // The New England Journal of Medicine. — 2003. — Vol. 348. — P. 518–527.
4. Эпидемиологическая ситуация по ВИЧ-инфекции в Республике Беларусь на 1 января 2012 года // Единый белорусский вэб-портал по ВИЧ/СПИДу [Электронный ресурс]. — 2011. — Режим доступа: <http://www.aids.by/news/detail.php?ID=14092>. — Дата доступа: 07.02.2012.
5. Семёнов, Д. М. Клиническая картина и эпидемиология папилломавирусной инфекции у женщин репродуктивного возраста в Республике Беларусь / Д. М. Семёнов // Охрана материнства и детства. — 2006. — № 1–7. — С. 98–103.
6. Вергейчик, Г. И. Эпидемиологические и молекулярно-генетические особенности генитальной папилломавирусной инфекции у женщин, проживающих в Республике Беларусь / Г. И. Вергейчик, Ж. А. Стрибук, В. Ф. Еремин // Российский онкологический журнал. — 2010. — № 6. — С. 15–19.
7. Клиническое течение папилломавирусной инфекции на фоне беременности / М. А. Кустова [и др.] // Труды молодых

ученых 2010: сб. науч. работ / БГМУ; под общ. ред. С. Л. Кабака. — Минск, 2010. — С. 63–66.

8. Psychosocial, medical, and gynecologic complications in a cohort of HIV-infected women from an underserved minority community in Los Angeles, California / D. Ogunyemi [et al.] // Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes. — 2006. — Vol. 41, № 2. — P. 255–257.
9. Incidence of and risk factors for genital human papillomavirus infection in women drug users / D. Dev [et al.] // Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes. — 2006. — Vol. 41, № 4. — P. 527–529.
10. Prevalence, incidence, and type-specific persistence of human papillomavirus in human immunodeficiency virus (HIV)-positive and HIV-negative women / L. Ahdieh [et al.] // The Journal of Infectious Diseases. — 2001. — Vol. 184. — P. 682–690.
11. The association between cervical human papillomavirus infection and HIV acquisition among women in Zimbabwe / S. H. Averbach [et al.] // AIDS. — 2010. — Vol. 24, № 7. — P. 1035–1042.
12. Human papillomavirus types among women infected with HIV: a meta-analysis / G. M. Clifford [et al.] // AIDS. — 2006. — Vol. 20, № 18. — P. 2337–2344.
13. Buonaguro, F. M. HPV-related cancers in HIV-infected subjects / F. M. Buonaguro, L. Buonaguro, M. L. Tornesello // 12th Annual International Meeting of the Institute of Human Virology, Italy, Oct. 4–8, 2010. / University of Maryland School of Medicine; board of advisors: K. Kennedy-Townsend [et al.]. — Tropea, 2010. — P. 82.
14. Prevalence and multiplicity of HPV in HIV women in Minas Gerais, Brazil / C. M. Correa [et al.] // Revista da Associação Médica Brasileira. — 2011. — Vol. 57, № 4. — P. 425–430.
15. Epidemiological data of different human papillomavirus genotypes in cervical specimens of HIV-1-infected women without history of cervical pathology / S. Videla [et al.] // Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes. — 2009. — Vol. 50, № 2. — P. 168–175.
16. Serological detection of human papillomavirus type 16 infection in human immunodeficiency virus (HIV)-positive and high-risk HIV-negative women / M. J. Silverberg [et al.] // Clinical and Vaccine Immunology. — 2006. — Vol. 13, № 4. — P. 511–519.
17. Risk of seropositivity to multiple oncogenic human papillomavirus types among human immunodeficiency virus-positive and -negative Ugandan women / P. B. Namujju [et al.] // Journal of General Virology. — 2011. — Vol. 92, № 12. — P. 2776–2783.
18. Clinical follow-up of women infected with human papillomavirus-16, either alone or with other human papillomavirus types: identification of different risk groups / O. Cottier [et al.] // American Journal of Obstetrics & Gynecology. — 2009. — Vol. 200. — P. 286.e1–286.e6.
19. Prevalence of human papillomavirus genotypes and associated cervical squamous intraepithelial lesions in HIV-infected women in Botswana / I. J. Macleod [et al.] // Journal of Medical Virology. — 2011. — Vol. 83, № 10. — P. 1689–1695.
20. Incidence of cancers in people with HIV/AIDS compared with immunosuppressed transplant recipients: a meta-analysis / A. E. Grulich [et al.] // Lancet. — 2007. — Vol. 370, № 9581. — P. 59–67.
21. High-risk human papillomavirus reactivation in human immunodeficiency virus-infected women: risk factors for cervical viral shedding / R. N. Theiler [et al.] // Obstetrics & Gynecology. — 2010. — Vol. 115, № 6. — P. 1150–1158.
22. Marginal and mixed-effects models in the analysis of human papillomavirus natural history data / X. Xue [et al.] // Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention. — 2010. — Vol. 19, № 1. — P. 159–169.
23. Prevalence and persistence of cervical human papillomavirus infection in HIV-positive women initiating highly active antiretroviral therapy / K. H. Fife [et al.] // Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes. — 2009. — Vol. 51. — P. 274–282.
24. Onigbogi, O. Prevalence of human papillomavirus (HPV) infection among HIV-positive women in the pre-HAART and HAART era in a Nigerian clinic / O. Onigbogi // 11th Annual International Meeting of the Institute of Human Virology, USA, Sep. 11–13, 2008. / University of Maryland School of Medicine; board of advisors: K. Kennedy-Townsend [et al.]. — Baltimore, 2008. — P. 61.
25. Cervical cytology and histopathologic abnormalities in women living with AIDS in Sao Paulo, Brazil / V. M. Pinto [et al.] // Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes. — 2011. — Vol. 57, Suppl. 3. — P. 212–216.
26. Frequency and types of human papillomavirus among pregnant and non-pregnant women with human immunodeficiency virus infection in Recife determined by genotyping / V. B. Brandao [et al.] // Memórias do Instituto Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro. — 2009. — Vol. 104, № 5. — P. 755–763.
27. Prevalence, incidence and clearance of human papillomavirus infection among young primiparous pregnant women in Kampala, Uganda / C. Banura [et al.] // International Journal of Cancer. — 2008. — Vol. 123. — P. 2180–2187.
28. Relationship of pregnancy to human papillomavirus among human immunodeficiency virus-infected women / H. Minkoff [et al.] // Obstetrics & Gynecology. — 2006. — Vol. 108, № 4. — P. 953–960.
29. Lehtovirta, P. Risk factors, diagnosis and prognosis of cervical intraepithelial neoplasia among HIV-infected women / P. Lehtovirta, J. Paavonen, O. Heikinheimo // International Journal of STD & AIDS. — 2008. — Vol. 19, № 1. — P. 37–41.
30. Perinatal transmission of human papillomavirus DNA / R. L. Romaldi [et al.] // Virology Journal. — 2009. — Vol. 6. — P. 83–94.
31. Transplacental transmission of human papillomavirus / R. L. Romaldi [et al.] // Virology Journal. — 2008. — Vol. 5. — P. 106–119.