

¹ Санкт-Петербургский
клинический
научно-практический центр
специализированных видов
медицинской помощи
(онкологический)
(Санкт-Петербург, Россия)

² Санкт-Петербургский
государственный
педиатрический
медицинский университет
(Санкт-Петербург, Россия)

ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ ВИЧ-АССОЦИИРОВАННОГО РАКА ШЕЙКИ МАТКИ

М.П. Смирнова¹, А.С. Хаджимба^{1,2}, С.Я. Максимов^{1,2}, Г.С. Самедзаде¹

FEATURES OF THE CLINICAL COURSE OF HIV-ASSOCIATED CERVICAL CANCER

М.П. Смирнова¹

Врач-онколог,
гинекологическое (онкологическое)
отделение,
Санкт-Петербургский клинический
научно-практический центр
специализированных видов
медицинской помощи
(онкологический),
197758, Санкт-Петербург,
пос. Песочный,
Ленинградская ул., д. 68А.
e-mail: smirnova.mrp@gmail.com.
ORCID: 0000-0001-7387-7573.

А.С. Хаджимба^{1,2}

Доктор медицинских наук,
врач-онколог,
гинекологическое (онкологическое)
отделение;
доцент кафедры онкологии,
детской онкологии и лучевой
терапии,
Санкт-Петербургский
государственный педиатрический
медицинский университет.
e-mail: kbadzhibimba@gmail.com.
ORCID: 0000-0002-8247-0238.

С.Я. Максимов^{1,2}

Доктор медицинских наук,
профессор,
врач-онколог,
заведующий гинекологическим
отделением;
профессор кафедры онкологии,
детской онкологии
и лучевой терапии.
e-mail: s.maximov@mail.ru.
ORCID: 0000-0003-3746-0855.

Г.С. Самедзаде¹

Врач-онколог, гинекологическое
(онкологическое) отделение.
e-mail: g.samedzade@mail.ru.
ORCID: 0000-0003-4712-2972.

M.P. Smirnova¹

Oncologist,
Gynecological Department,
St. Petersburg Clinical and Practical Center
of Specialized Types of Medical Care
(Oncological),
197758, St. Petersburg, pos. Pesochniji,
Leningradskaya ul., 68A.
e-mail: smirnova.mrp@gmail.com.
ORCID: 0000-0001-7387-7573.

A.S. Kbadzhibimba^{1,2}

Doctor of Medicine, Oncologist,
Gynecological Department;
Associate Professor,
Department of Oncology, Pediatric Oncology
and Radiation Therapy,
St. Petersburg State Pediatric Medical University.
e-mail: kbadzhibimba@gmail.com.
ORCID: 0000-0002-8247-0238.

S.Y. Maksimov^{1,2}

Doctor of Medicine, Professor, Oncologist,
Head of the Gynecological Department;
Professor of the Department of Oncology,
Pediatric Oncology and Radiation Therapy.
e-mail: s.maximov@mail.ru.
ORCID: 0000-0003-3746-0855.

G.S. Samedzade¹

Oncologist,
Gynecological Department.
e-mail: g.samedzade@mail.ru.
ORCID: 0000-0003-4712-2972.

В статье проанализированы современные данные о заболеваемости, различных вариантах лечения и прогнозе рака шейки матки в сочетании с ВИЧ-инфекцией. Установлена взаимосвязь развития рака шейки матки с вирусом иммунодефицита человека. Антиретровирусная терапия у больных, получающих

стандартные виды лечения рака шейки матки, не позволяет провести их в полном объеме. Этот факт в сочетании со скомпрометированным иммунным статусом пациенток обуславливает высокую частоту прогрессирования опухоли и развития рецидивов.

Ключевые слова: рак шейки матки, ВИЧ-инфекция, иммуносупрессия.

The article analyzes current data on the incidence, various treatment options and prognosis of cervical cancer in combination with HIV-infection. The relationship between the development of cervical cancer and the human immunodeficiency virus has been established. Antiretroviral therapy in patients receiving standard treatments for cervical cancer does not allow them to be carried out in full. This fact, combined with a compromised immune status of patients, leads to a high incidence of tumor progression and relapse.

Keywords: HIV-infection, cervical cancer, immunosuppression.

Вирус папилломы человека

Рак шейки матки занимает первое место в структуре онкологической заболеваемости у женщин. Ежегодно в мире регистрируется 528 тысяч новых больных раком шейки матки (РШМ) и 266 тысяч смертей от этого заболевания. Наибольшую распространенность рак шейки матки имеет в развивающихся странах, тогда как в развитых странах частота данной патологии значительно ниже. В 2017 году в России было зарегистрировано 16423 новых случаев РШМ, т.е. на долю этой патологии в структуре заболеваемости женщин злокачественными новообразованиями пришлось 5,3% (5-ое место). В структуре смертности от онкологических заболеваний в России в 2017 году среди женщин РШМ составил 4,8%, что соответствует 10-му месту. Летальность на первом году с момента установления диагноза составила 14,6% [3]. За последние 10 лет заболеваемость выросла на 25%.

В этиологии РШМ доказана роль вируса папилломы человека (ВПЧ). Ведущими факторами риска данной патологии являются: раннее начало половой жизни, частая смена половых партнеров, курение и иммуносупрессия [14]. Первые предположения о возможной роли HPV в развитии РШМ были сделаны в середине 70-х годов XX века. HPV передается половым путем, проникая внутрь клетки слизистой оболочки. Его развитие и созревание тесно связано с процессами дифференцировки эпителиальных клеток и продвижения их к поверхности эпителиального пласта [12].

Последние десятилетия прослеживается тенденция к «омоложению» рака шейки матки. Опухоли все чаще развиваются у наиболее активных как в трудовом, так и в репродуктивном отношении женщин. Средний возраст больных раком шейки матки в 2003 году составил 53,9 года, а в 2013 году – 51,9 года. Средний возраст умерших от данного заболевания – 59,6 лет и 57,7 лет соответственно. В возрастной группе 30–39 лет данная патология стала основной причиной смерти женщин от злокачественных новообразований [1]. Следует сказать, что даже в случае излечения рак шейки матки становится причиной инвалидизации женщин.

В связи с достигнутыми несомненными успехами в лечении рака шейки матки все большее значение

приобретает изучение вопросов реабилитации и качества жизни пациенток. Возможность радикального лечения и достигаемая при этом достаточно высокая общая и безрецидивная выживаемость сопровождаются неизбежным развитием как ранних, так и поздних осложнений лечения, невозможностью сохранения репродуктивной функции. Подобная ситуация заставляет еще раз задуматься о необходимости возрождения программ скрининга и раннего выявления рака шейки матки, позволяющих прибегнуть к органосохраняющему лечению.

Вирус иммунодефицита человека

Еще одним социально значимым заболеванием является ВИЧ-инфекция. ВИЧ-инфекция – антропонозное заболевание с контактным путем передачи, вызываемое вирусом иммунодефицита человека, медленно прогрессирующее и характеризующееся поражением иммунной системы с развитием вторичных инфекций (вирусных, бактериальных, протозойных) и опухолевых поражений, которые, как правило, приводят больных к гибели [9].

Общее число зарегистрированных в России ВИЧ-инфицированных за весь период наблюдения на 1 ноября 2018 года составило 1306109 человек (исключая выявленных анонимно и иностранных граждан), что на 2,2% больше, чем за аналогичный период 2017 года), из них умерло 308072 человек. Россия занимает 1-е место в Европе и 4-е место в мире по заболеваемости ВИЧ-инфекцией.

ВИЧ-инфекция является исключительно важной медицинской проблемой, вследствие ее прогрессирующего распространения и влияния на уровень здоровья и воспроизводство населения [7]. На основании информационного бюллетеня ЦСПИД за первое полугодие 2018 года наблюдается преобладание доли полового пути инфицирования вирусом у впервые выявленных пациентов. Наметилась четкая тенденция к снижению парентерального пути передачи вируса и увеличению частоты инфицирования при гетеросексуальных контактах. Это, в свою очередь, повышает процент заболевших среди женщин репродуктивного возраста.

За последние 20 лет в некоторых странах Африки, а также в России ВИЧ-инфекция приобрела характер

пандемии. Проблема распространенности ВИЧ-инфекции несет в себе значимо большие социальные аспекты, чем кажется на первый взгляд. Половой путь передачи вируса обуславливает преимущественное заражение населения репродуктивного возраста, что приводит к росту смертности в этой возрастной группе и снижению рождаемости. Для стран с отрицательным приростом населения, таких как Россия, подобная тенденция приобретает исключительно важное значение. ВИЧ-инфицированные граждане рано теряют трудоспособность, переходят в категорию иждивенцев, а их медицинское обеспечение требует значительных экономических затрат.

К наиболее распространенным ВИЧ-индикаторным заболеваниям традиционно относят туберкулез, пневмонию, кандидозные заболевания различных локализаций. В то же время, с ВИЧ-инфекцией ассоциируется и целый ряд злокачественных опухолей, таких как саркома Капоши (1,3%), Неходжкинская лимфома (1,4%) и рак шейки матки (1%) [8]. В каждом четвертом случае эти заболевания диагностируются одновременно с ВИЧ-инфекцией.

Пациенты с сочетанной ВПЧ и ВИЧ-инфекцией

Продолжающийся рост заболеваемости раком шейки матки и ВИЧ-инфекцией неизбежно приводит к нарастанию числа больных, имеющих сочетание данных тяжелых заболеваний. Следует сказать, что несмотря на то, что на сегодняшний день разработаны эффективные программы ранней диагностики и профилактики как рака шейки матки, так и СПИДа, число больных с распространенными опухолевыми процессами и генерализованной ВИЧ-инфекцией постоянно растет. Наиболее отчетливо эта тенденция прослеживается в странах Южной Америки и Африки [13]. Не стала в этом отношении исключением и Российская Федерация. При этом отсутствуют единые подходы к планированию лечения ВИЧ-инфицированных больных раком шейки матки в зависимости от стадий указанных заболеваний, не определены возможности и ограничения использования различных методов лечения, не установлена прогностическая роль инфицирования вирусом иммунодефицита. Подобная ситуация объясняет не только несомненный научный интерес всестороннего изучения сочетаний указанных заболеваний, но и определяет его важнейшее практическое значение.

ВИЧ-позитивные женщины в значительно большей степени подвержены риску инфицирования ВПЧ и, как следствие, развитию рака шейки матки. Эта гипотеза подтверждается элементарным сравнением заболеваемости раком шейки матки в популяции и у ВИЧ-инфицированных больных. Частота выявления рака шейки матки у больных СПИДом колеблется, по данным разных авторов, от 1 до 3,9% [10]. При проведении популяционного анализа установлено, что

рак шейки матки диагностируется у 0,02% женщин [6]. Путем несложных подсчетов можно выяснить, что наличие ВИЧ-инфекции повышает вероятность развития рака шейки матки почти в 200! раз и, таким образом, может рассматриваться как самостоятельный фактор риска. Злокачественная трансформация интраэпителиального поражения у ВИЧ-инфицированных женщин происходит значительно быстрее, вследствие поражения иммунной системы. Как только количество CD4+ Т-лимфоцитов снижает до 200/мкл крови, клеточный иммунитет перестает выполнять свои функции. Снижение уровня CD4+ Т-лимфоцитов значительно ускоряет развитие неопластических процессов и оказывает существенное влияние на течение и прогноз заболевания. Данный факт обуславливает необходимость проведения цитологического скрининга рака шейки матки не реже 1 раза в 6 месяцев [2].

Единственным известным в настоящее время методом повышения показателей Т-клеточного звена иммунитета и снижения вирусной нагрузки у ВИЧ-инфицированных является высокоактивная антиретровирусная терапия (ВААРВТ), которая применяется в комплексном лечении ВИЧ-инфицированных. Применение ВААРВТ в настоящее время существенно снижает количество циркулирующих в крови вирусных частиц и увеличивает продолжительность жизни ВИЧ-инфицированных пациентов. Применяемые в настоящее время стандартные схемы ВААРВТ не лишены значительных побочных эффектов. Основным принципом лечения больных ВИЧ-инфекцией является пожизненное применение антиретровирусных препаратов, что неизбежно приводит к нарастанию проявлений гематологической, кардио-, нефро- и гепатотоксичности. Поэтому одним из важнейших условий, обеспечивающих эффективность лечения больных ВИЧ-инфекцией, является снижение побочного действия данной группы лекарственных средств [8].

Комбинированная антиретровирусная терапия (ВААРВТ) перевела ВИЧ-инфекцию из разряда болезней с быстрым смертельным исходом в разряд поддающихся контролю хронических заболеваний.

Значительно увеличившаяся за последние годы продолжительность жизни больных СПИДом может служить еще одним объяснением наблюдаемому росту числа онкологических заболеваний, выявляемых в этой группе пациентов.

Планирование лечения рака шейки матки у ВИЧ-инфицированных пациенток не отличается от общепринятых стандартов [6]. Но, тем не менее, значительные коррективы в него вносит наличие выраженной сопутствующей патологии и постоянно принимаемые этими больными антиретровирусные препараты. Помимо этого, снижение иммунорегуляторного статуса (соотношения числа CD4+ и CD8+ Т-лимфоцитов в периферической крови) пациенток вынуждает

клиницистов выбирать менее агрессивную тактику лечения.

Проведение химиолучевого лечения оказывается затруднено ввиду высокой гематологической токсичности противоопухолевых препаратов, многократно усиливаемой приемом высокоактивной антиретровирусной терапии. Женщины, получающие АРВТ, чаще всего начинают лечение химиопрепаратами в редуцированных дозах в связи с наличием уже имеющихся побочных эффектов. По той же причине в целом ряде случаев не удается провести и радикальный курс лучевого лечения. Проведение хирургического лечения также сопряжено с повышенными рисками вмешательства, связанными с сопутствующими заболеваниями и иммунным статусом пациенток.

Немаловажным моментом является и частое сочетание ВИЧ-инфекции с вирусными гепатитами. Распространенность гепатита С среди ВИЧ-инфицированных пациентов варьирует от 33% до 59% [10]. У лиц, употребляющих наркотические средства, данный показатель возрастает до 80–90%. До появления ВААРВТ поздние осложнения хронического заболевания печени встречались редко, поскольку больные умирали от последствий вызванного ВИЧ тяжелого иммунодефицита. В настоящее же время терминальная стадия хронического заболевания печени стала одной из ведущих причин смерти ВИЧ-инфицированных пациентов.

Планирование лечения онкологических заболеваний у данной категории больных оказывается еще более сложной задачей.

Вероятность развития рецидива у ВИЧ-инфицированных женщин после завершения лечения оказывается значительно выше, чем у пациенток с неотягощенным анамнезом. Рецидивирование SIL у ВИЧ-положительных обусловлено общим количеством Т-лимфоцитов и CD4+. У женщин, имеющих число CD4 клеток меньше 50 на микролитр крови, отмечается более высокий риск рецидива [6]. Если же говорить об инвазивных формах рака шейки матки, то при лечении подобных больных чаще всего удается добиться лишь временной стабилизации процесса.

Заключение

ВИЧ-инфицированные пациентки характеризуются более высокой частотой выявления ВПЧ, что в сочетании со сниженным противоопухолевым иммунитетом приводит почти к 200-кратному увеличению заболеваемости раком шейки матки. При этом, чем выше степень иммуносупрессии и ниже уровень клеток CD4+, тем агрессивнее ведет себя опухоль, по сравнению с аналогичными вич-отрицательными больными.

Возможности традиционных лечебных воздействий у ВИЧ-инфицированных пациенток оказываются существенно ограничены. Все выше сказанное приводит к неудовлетворительным результатам лечения рака шейки матки у больных СПИДом и диктует необходимость поиска новых путей профилактики, ранней диагностики и оптимизации существующих программ комбинированного и комплексного лечения.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список литературы

1. Аксель Е.М. Статистика злокачественных новообразований женской половой сферы // Онкогинекология. – 2012. – № 1. – С. 18–23.
2. Дианова Т.В., Свердлов Е.С. Комплексное лечение предраковых заболеваний шейки матки у ВИЧ-инфицированных женщин // Онкология репродуктивных органов: от профилактики и раннего выявления к эффективному лечению: материалы I Нац. конгр. – Москва, 2016. – С. 70–71.
3. Под ред. Каприна А.Д., Старинского В.В., Петровой Г.В. Состояние онкологической помощи населению России в 2018 году // М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2019 – илл. – 236 с.
4. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Состояние онкологической помощи населению России в 2018 году // М.: ФГБУ «МНИОИ им.П.А. Герцена» Минздрава России. – 2015. – 250 с.
5. Костин А.А., Старинский В.В., Самсонов Ю.В., Асратов А.Т. Анализ статистических данных о злокачественных новообразованиях, ассоциированных с вирусом папилломы человека // ФГБУ «НМИЦ» Минздрава России; МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ» Минздрава России. М., 2016
6. Краснополский В.И., Гафуров Ю.Т., Сундуков А.В., Назаренко Т.А. Диагностика и лечение гинекологических заболеваний у ВИЧ-инфицированных больных: методические рекомендации // М., 2014. – 53 с.
7. Латышева И.Б., Воронин Е.Е. ВИЧ-инфекция у женщин в РФ // Актуальные вопросы ВИЧ-инфекции: материалы междунар. науч.-практ. конф. – Санкт-Петербург, 2016. – С. 9–12.
8. Ладная Н.Н., Покровский В.В., Дементьева Л.А., Симашев Т.И., Литина Е.С., Юрин О.Г. Развитие эпидемии ВИЧ-инфекции в Российской Федерации в 2015 году // Актуальные вопросы ВИЧ-инфекции: материалы между-нар. науч.-практ. конф. – Санкт-Петербург, 2016. – С. 4–9.
9. Пак С.Г., Волчкова Е.В., Кокорева Л.Н., Алленов М.Н. Инфекционные болезни с курсом по ВИЧ (клиника, лечение, паллиативная помощь): учебник // М.: Практическая медицина. – 2017. – 336 с.

10. *Рассохин В.В., Некрасова А.В.* ВИЧ и онкология // Междисциплинарное решение проблемы, материалы научно-практической конференции с международным участием «ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии». – 5–6 сентября 2019 года, Санкт-Петербург.

11. *Сухих Г.Т., Приленская В.Н.* Профилактика рака шейки матки: руководство для врачей // М.: МЕД пресс-инфо. – 2012. – 190 с.

12. *Ferlay J., Ervik M., Lam F., Colombet M., Mery L., Piñeros M., Znaor A., Soerjomataram I., Bray F.* Global Cancer Observatory: Cancer Today. – Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. – 2018.

13. *Houlihan C.F., Larke N.L., Watson-Jones D., Smith-McCune K.K., Shiboski S., Gravitt P.E. et al.* Human papillomavirus infection and increased risk of HIV acquisition // A systematic review and meta-analysis. – AIDS. – 2012. – Vol. 26, № 17. – P. 2211–2222.

14. *Theiler R.N., Farr S.L., Karon J.M., Paramsothy P., Viscidi R., Duerr A. et al.* High-risk human papillomavirus reactivation in human immunodeficiency virus-infected women: risk factors for cervical viral shedding // Obstet Gynecol. – 2010. – Vol. 115, № 6. – P. 1150–1158.

15. *Papasavvas E., Surrey L.F., Glencross D.K., Azzoni L., Joseph J., Omar T. et al.* High-risk oncogenic HPV genotype infection associates with increased immune activation and T-cell exhaustion in ART-suppressed HIV-1-infected women // Oncoimmunology. – 2016. – Vol. 5, № 5. – P. e1128612.

16. *Houlihan C.F., Larke N.L., Watson-Jones D., Smith-McCune K.K., Shiboski S., Gravitt P.E. et al.* Human papillomavirus infection and increased risk of HIV acquisition // A systematic review and meta-analysis. – AIDS. – 2012. – Vol. 26.

References

1. *Axel E.M.* Malignant female sex tumor statistics. *Oncogynecology*. 2012; 1: 18-23. (In Russ)
2. *Dianova T.V., Sverdlova E.S.* Complete treatment of pre-cancer diseases in HIN-positive women. *Oncology of reproductive organs: from prevention and early detection to effective treatment: materials 1st of National Congress*. Moscow, 2016; 70-71. (In Russ)
3. Edited by *Kaprin A.D., Starinskiy V.V., Petrov G.V.* States of Oncological assistance for the population of Russia in 2018. Moscow, Herzen Institute, NMRC Radiology of the Ministry of Health of Russia, 2019; 236. (In Russ)
4. *Kaprin A.D., Starinskiy V.V., Petrov G.V.* Status of oncological assistance to the population of Russia in 2018. Herzen Institute, NMRC Radiology of the Ministry of Health of Russia, 2015; 250. (In Russ)
5. *Kostin A.A., Starinskiy V.V., Samsonov Y.V., Asratov A.T.* Analysis of statistics on malignant tumors associated with the human papilloma virus. Herzen Institute, NMRC Radiology of the Ministry of Health of Russia, 2016. (In Russ)
6. *Krasnopolskiy V.I., Gafurov Y.T., Sundukov A.V., Nazarenko T.A.* Diagnostic and treatments of gynecological diseases in infected patients: methodological recommendations. Moscow. 2014; 53. (In Russ)
7. *Latysheva I.B., Voronin E.E.* Women HIV-infection in Russia. Relevant questions HIV infections. Materials from the St. Petersburg International Science Practice Conference. 2016; 9-12. (In Russ)
8. *Ladnaya N.N., Pokrovskiy V.V., Demetyeva L.A., Simashev T.I., Lipina E.S., Yurin O.G.* Development of the HIV-epidemic in the Russian Federation in 2015. Relevant questions of HIV-infection: Materials from the St. Petersburg International Science Practice Conference. 2016; 4-9. (In Russ)
9. *Pak S.G., Volochkova E.V., Kokoreva L.N., Allenov M.N.* Infectious diseases with a course on HIV (clinical manifestations, treatment, palliative aid): textbook Moscow. Practical Medicine, 2017; 336. (In Russ)
10. *Rassobin V.V., Nekrasova A.V.* HIV and oncology. Interdisciplinary solution. Materials from the St. Petersburg International Science Practice Conference with international participation. HIV infection and immunoprogessio, 5-6 September 2019. St. Petersburg. (In Russ)
11. *Subib G.T., Prilepskaya V.N.* Cervical cancer prevention: a guide for doctors. Moscow. MED press info. 2012; 190. (In Russ)
12. *Ferlay J., Ervik M., Lam F., Colombet M., Mery L., Piñeros M., Znaor A., Soerjomataram I., Bray F.* Global Cancer Observatory: Cancer Today. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. 2018.
13. *Houlihan C.F., Larke N.L., Watson-Jones D., Smith-McCune K.K., Shiboski S., Gravitt P.E. et al.* Human papillomavirus infection and increased risk of HIV acquisition. A systematic review and meta-analysis. *AIDS*. 2012; 26(17): 2211-2222. doi: 10.1097/QAD.0b013e328358d908.
14. *Theiler R.N., Farr S.L., Karon J.M., Paramsothy P., Viscidi R., Duerr A. et al.* High-risk human papillomavirus reactivation in human immunodeficiency virus-infected women: risk factors for cervical viral shedding. *Obstet Gynecol*. 2010; 115(6): 1150-1158. doi: 10.1097/AOG.0b013e3181e00927.
15. *Papasavvas E., Surrey L.F., Glencross D.K., Azzoni L., Joseph J., Omar T. et al.* High-risk oncogenic HPV-genotype infection associates with increased immune activation and T-cell exhaustion in ART-suppressed HIV-1-infected women. *Oncoimmunology*. 2016; 5(5): e1128612. doi: 10.1080/2162402X.2015.1128612.
16. *Houlihan C.F., Larke N.L., Watson-Jones D., Smith-McCune K.K., Shiboski S., Gravitt P.E. et al.* Human papillomavirus infection and increased risk of HIV acquisition. A systematic review and meta-analysis. *AIDS*. 2012 Nov 13; 26(17): 2211-22. doi: 10.1097/QAD.0b013e328358d908.