

Клініко-діагностичні особливості герпесвірусних інфекцій у ВІЛ-інфікованих вагітних

В.В. Камінський, В.В. Суменко, Т.М. Аношина, Т.В. Коломійченко

Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, м. Київ

Мета дослідження: встановлення клініко-діагностичних особливостей герпесвірусної інфекції у ВІЛ-інфікованих вагітних.

Матеріали та методи. Досліджено специфічні IgM, IgG та авідність IgG. Установлено активність вірусу простого герпесу 2-го типу (ВПГ-2) у 24 жінок з 50 інфікованих (у 8 жінок – первинне інфікування, у 16 жінок – реактивація процесу). У 18 жінок спостерігалась типова клінічна картина генітального герпесу (у 6 жінок – при первинному інфікуванні і у 12 жінок – при реактивації). У 10 жінок відзначено перший клінічний епізод. Діагноз ВПГ-2 встановлювали на підставі виявлених змін статевих органів, застосовуючи кольпоскопічні та цитологічні методи. **Результати.** У ВІЛ-інфікованих вагітних спостерігалися тяжкі прояви клінічного перебігу генітального герпесу, що супроводжувалось характерною кольпо- та вульвоскопічною картиною (запальний фон, герпетичні пухирці, виразки, ерозія, гіперемія, виражений набряк, серозно-гнійні виділення, багато судин, виражена реакція на ацетатну кислоту, грубий епітеліальний рельєф з мікропапілярними голчатоподібними виростами сполучної тканини). Засвідчена доцільність експрес-діагностики (проба Тцанка, тест Шиллера). Виявлені специфічні для ВПГ цитологічні прояви: ядра епітеліоцитів збільшені, мають вигляд «годинникового скла», багатоядерні клітини, мутний неструктурований хроматин. У 40,0% пацієнок виявляли тільця Коудрі. У 40,0% ВІЛ-інфікованих пацієнок виявлена схильність до рецидивування ВПГ.

Заключення. У ВІЛ-інфікованих вагітних необхідно проводити ранню діагностику (за допомогою експрес-тестів) та адекватне своєчасне лікування ВПГ-інфекції з метою попередження перинатальних та акушерських ускладнень, внутрішньоутробного інфікування.

Ключові слова: ВІЛ, герпес, вагітність, кольпоскопія, цитологія, клініка, діагностика.

Доведено, що перебіг вагітності у ВІЛ-інфікованих часто супроводжується затримкою росту плода, низькою масою тіла при народженні, антенатальною загибеллю плода, його передчасними пологам, несвоечасним вилиттям навколоплідних вод [1]. За даними низки авторів, ці ускладнення частіше виникають внаслідок дії ВІЛ-асоційованих інфекцій, а не ВІЛ [2, 7].

Численні дослідження встановили, що у ВІЛ-інфікованих жінок у структурі асоційованих інфекцій з високою частотою виявляють інфікування вірусами герпетичної групи. ВІЛ впливає на клінічні прояви асоційованих інфекцій, які, у свою чергу, позначаються на реплікації ВІЛ та можуть прискорювати прогресування хвороби. Відомо, що віруси герпесу можуть активувати геном ВІЛ, що знаходиться в стадії провірусу, і є кофакторами прогресування ВІЛ-інфекції у СНІД [3, 4].

Клінічні прояви герпесвірусної інфекції (ГВІ) у ВІЛ-позитивних пацієнтів мають більш агресивний характер, з частими рецидивами і системними ураженнями, що ускладнює перебіг основного захворювання [5, 6].

Мета дослідження: встановлення клініко-діагностичних особливостей герпесвірусної інфекції у ВІЛ-інфікованих вагітних.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

За результатами дослідження специфічних IgM, IgG та авідності IgG встановлено активність вірусу простого герпесу 2-го типу (ВПГ-2) у 24 жінок з 50 інфікованих (у 8 жінок – первинне інфікування, у 16 жінок – реактивація процесу). При цьому у 18 жінок спостерігалась типова клінічна картина генітального герпесу (у 6 жінок – при первинному інфікуванні і у 12 жінок – при реактивації). У 10 із цих жінок відзначено перший клінічний епізод. У 5 жінок не спостерігалось клінічних проявів активації інфекційного процесу, у 2 – атипова форма ВПГ (відзначали один з проявів).

Діагноз ВПГ-2 встановлювали на підставі виявлених змін статевих органів, застосовуючи кольпоскопічні методи, урахували дані цитологічних досліджень, підтверджували результатами імуноферментного аналізу та ПЛР.

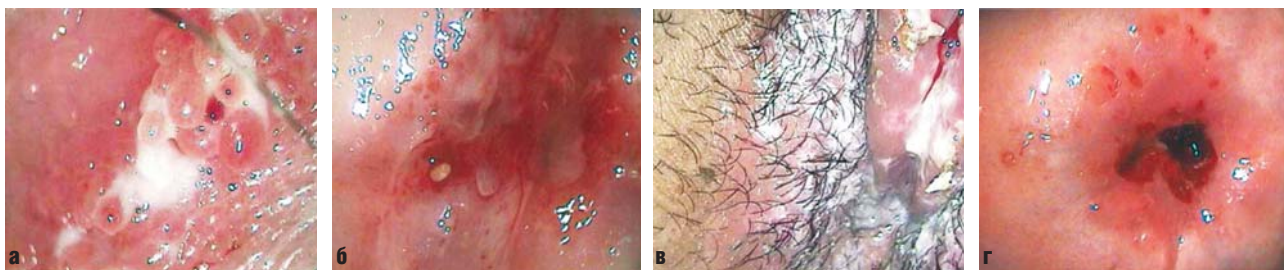
Кольпоскопію (вульвоскопію) проводять зі збільшенням у 10–20 разів. На першому етапі проводять просту кольпоскопію, під час якої здійснюють огляд слизової оболонки без діагностичних розчинів. Далі проводять розширену кольпоскопію з 3-процентним розчином ацетатної кислоти (ацетопроба), що дає можливість оцінити структуру слизової оболонки, а саме: підозрілі ділянки, наявність пухирців, виразок; звертають увагу на судини, а саме: їхнє розширення, звуження, зникнення після дії ацетатної кислоти, що характеризує запальний процес. Нормальні судини під дією ацетатної кислоти, як правило, зникають, атипові – не змінюються. Також використовували пробу Шиллера з люголем та пробу Тцанка.

Цитологічне та бактеріоскопічне дослідження проводили за загальноприйнятими методиками. Фарбування препаратів проводили за Папаніколау, Папенгеймом, Романовському–Гімзою.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

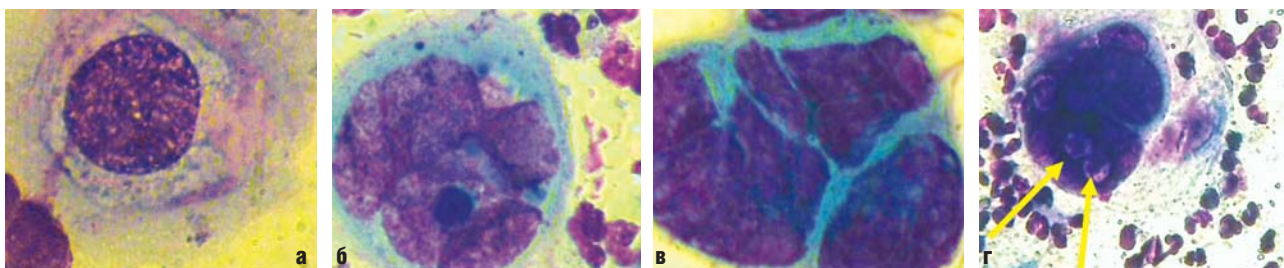
Спостерігали наступні стадії (періоди) типової клінічної форми первинного епізоду ВПГ-2: 1-й – інкубаційний період (2–7 днів); 2-й – початковий – продромальний (мінімально симптоматичний, свербіж, печіння, біль, поколювання (еритемний) – 1–2 дні; 3-й – кульмінаційний (багатосимптомний, період висипань), клінічно виражений – від 3 до 14 днів; 4-й – регресивний (репаративний, утворення кірочок, а потім ділянок гіперпигментації) – від 2 до 10 днів; 5-й – субклінічний (видужання) – до рецидиву.

Початковий етап характеризувався незначною кількістю симптомів, провідним з яких були скарги на свербіж (30,0%), 20,0% жінок відчували поколювання, 20,0% – біль, у 20,0% відзначено набряк, у 10,0% – почервоніння. У 10,0% спостерігалось підвищення загальної температури тіла. Поява герпетичних пухирців з прозорим вмістом у всіх жінок, у 80,0% – виразок з чіткими краями та рівним дном свідчила про настання кульмінаційної стадії, яка у всіх жінок супроводжувалась больовим синдромом, почервонінням, гнійно-серозними виділеннями та позитивною пробєю Тцанка. Ця фаза характеризується багатосимптомністю. Переважна більшість пацієнок відзначали поколювання та свербіж, 20,0% – міалгію, 20,0% – збільшення регіонарних лімфовузлів, 40,0% – підвищення температури тіла. Майже у всіх (90,0%) спостерігались судини, які реагують на



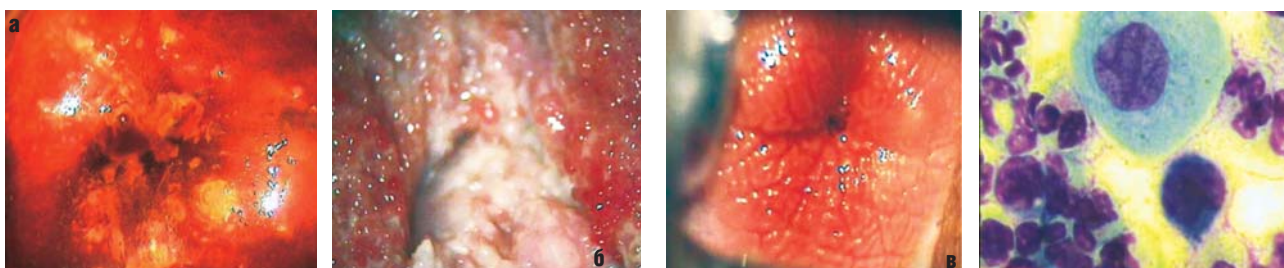
Мал. 1. Зміни, характерні для герпесу 2-го типу. Кульмінаційний період:

- а) вульвоскопія. Значна кількість великих за розміром герпетичних пухирців з прозорим вмістом, гіперемія, набряк. $\times 12$;
 б) кольпоскопія. Візуалізується значна кількість герпетичних пухирців з прозорим вмістом, гіперемія, набряк. $\times 12$;
 в) вульвоскопія. Візуалізуються виразки з чіткими краями, нерівномірний рельєф поверхні, гіперемія. $\times 12$;
 г) кольпоскопія. Виразки з чіткими краями, поодинокі пухирці, нерівномірний рельєф поверхні, гіперемія. $\times 12$



Мал. 2. Цитограма, характерна для герпесу. Кульмінаційний період (фарбування за Романовським-Гімзою. $\times 9000$):

- а) візуалізується значне збільшення ядра зі стертим малоструктурованим хроматином. $\times 900$;
 б) багатоядерні клітини, які утворюються внаслідок адгезії та напластування ядер. $\times 900$;
 в) збільшення ядер багатонуклеарних клітин з мутним неструктурованим маргинальним хроматином. $\times 900$;
 г) багатоядерні клітини з мутним неструктурованим хроматином. Наявність тілець Коудрі (стрілки). $\times 400$



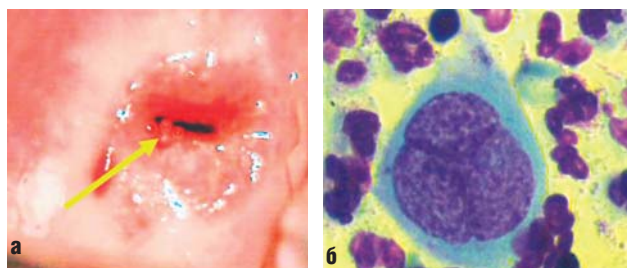
Мал. 3. Зміни, характерні для герпесу 2-го типу. Репаративний період:

- а) кольпоскопія. Візуалізується виражена гіперемія шийки матки та грубий рельєф. $\times 12$;
 б) вульвоскопія. Візуалізуються ділянки нерівномірного грубого везикулоподібного рельєфу з гіперемією. $\times 12$;
 в) кольпоскопія. Візуалізуються ділянки нерівномірного рельєфу у вигляді «буливної мостової». $\times 12$;
 г) цитограма. Фарбування за Романовським-Гімзою. $\times 600$

діагностичний розчин, та судини, які кровоточать, негативний тест Шиллера. У 60,0% відзначали грубий, зернистий, горбистий рельєф слизової оболонки та мікропапілярні сосочки (голчата гіперплазія сполучної тканини), ацето-білий епітелій. У репаративний період кількість пухирців зменшувалась (40,0%), замінюючись кірками з гіперпигментацією, що супроводжувалось больовими відчуттями у 40,0% жінок при зменшенні скарг на поколювання (10,0%) та свербіж (20,0%). Знизилась також частота інших ознак та позитивних тестів. При переході до субклінічної стадії (на 30-у добу від появи перших клінічних ознак) у ВІЛ-інфікованих вагітних спостерігалась деяка кількість клініко-діагностичних проявів генітального герпесу.

Описані клінічні ознаки супроводжувались специфічною кольпоцитологічною картиною та підтверджувались цитологічними дослідженнями.

Початковий процес на слизовій оболонці вульви та шийки матки характеризувався наявністю гіперемії різної інтенсивності, помірного набряку, напівпрозорих пухирців різної величини, малою кількістю судин, наявністю реакції на ацетатну кислоту (зв-



Мал. 4. Субклінічний період, рецидив:

- а) кольпоскопія. Візуалізуються гіперемія, мікропапілярна поверхня, маленькі пухирці (стрілка). $\times 12$;
 б) цитограма. Візуалізуються підвищена кількість лейкоцитів, епітелій дистрофічно та дегенеративно змінений, поодинокі двоядерні клітини з невеликим структурованим хроматином, деяким помутнінням ядер. Фарбування за Папаніколау. $\times 600$

ження – розширення), слабо вираженого болювого синдрому. Цитологічно період характеризувався наявністю великої кількості лейкоцитів, серед них переважали полінуклеари, наявні макрофаги, лімфоцити, гістіоцити. Епітелій дистрофічно змінений, візуалізувалися поодинокі двоядерні клітини; цитопатичних вірусних змін, характерних для герпесу, у цей період не виявлено.

У кульмінаційний період пухирців стає більше, розміри їх збільшуються (мал. 1 а, б), частина пухирців лопається, на їхньому місці утворюється виразка, справжня ерозія (мал. 2 в, г), фон запальний, гіперемія, виражений набряк, серозно-запальні виділення, багато судин, виражена реакція на ацетатну кислоту (швидке звуження – розширення), виражений болювий синдром.

Цитологічна картина РПП-2 у цей період має характерні особливості. На запальному фоні (велика кількість лейкоцитів нейтрофільних та еозинофільних, лімфоїдних елементів, у тому числі плазматичних клітин, гістіоцитів, клітин фібробластичного ряду) проявляються специфічні для ВПГ зміни. Ядра епітеліоцитів значно збільшеного розміру (мал. 2 а). Наявність великої кількості багатоядерних клітин, які утворюються не внаслідок мітотичного ділення, а внаслідок адгезії та напластування ядер (мал. 2 б). Характерні особливості в ядрах: мутний (маговий) неструктурований хроматин (мал. 2 в); ядра мають вигляд ніби через матове скло; зерниста структура хроматину відсутня, ця ознака відрізняє герпесні неструктуровані хроматичні зміни від атипових клітин при дисплазії та раку зі структурованим хроматином. Спостерігається набухання ядер, вони мають вигляд «годинникового скла». Слід відзначити наявність багатоядерних клітин краєвого (маргінального) хроматину. Ще одна яскрава ознака герпесної інфекції – це внутрішньоядерні тільця із світлим ореолом, які мають назву тільця Коудрі (мал. 2 г), ці ознаки у наших дослідженнях виявляли у 40,0% пацієнток.

У репаративний період у більшості пацієнток відзначено зменшення або відсутність болювого синдрому, зменшення гіперемії, малу кількість або відсутність судин, відсутність реакції на ацетатну кислоту (звуження – розширення), відсутність пухирців, епітелізацію виразки без грубого рельєфу, поодинокі маленькі виразки, відсутність сполучнотканної голчатої реакції.

У частини ВІЛ-інфікованих пацієнток (40,0%) все ще відзначали наявність виразок, колір червоний, рельєф нерівномірний з піднесеними ділянками (мал. 3 а, б), у частині ділянок ураження – грубий епітеліальний рельєф (мал. 3 в – шийка матки у вигляді «булижної мостової») з мікропапілярними голчатоїдними виростами сполучної тканини.

Цитологічно період характеризується невеликою кількістю лейкоцитів, більшість з яких представлені лімфоїдними та макрофагальними елементами, цитопатичні вірусні зміни, характерні для герпесу, у цей період у більшості пацієнток не виявляли, репаративні зміни в клітинах слабо виражені.

У 40% пацієнток зберігався цитологічний фон, характерний для герпетичних змін, а саме: наявність лейкоцитів, макрофагів (мало), поодинокі дво- та багатоядерні клітини з невеликим порушенням структури хроматину, помутніння хроматину, репаративні зміни в клітинах яскраво виражені (мал. 3 г).

Субклінічний період (через місяць після появи перших симптомів) у більшості пацієнток вульво- та кольпоскопічно характеризувався плоским рівномірним рельєфом поверхні слизової оболонки, слабо-червоним білуватим кольором, відсутністю ацето-білих зернистих піднесених ерозивних пухирцевих ділянок. У 10,0% пацієнток виявляли слабозернистий рельєф, який можна пояснити нормальною тератенізацією слизової оболонки вульви. У частини пацієнток (40,0%) вульвоскопія та кольпоскопія характеризувались більш різноманітною картиною, колір був різний – від білого до червоного, поверхня у деяких ділянках була піднесена, мікропапілярна, круглозерниста; у 10,0% у 1-й зоні шийки матки при кольпоскопії відзначали маленькі пухирці (мал. 4 а).

Цитологічно цей період у більшості пацієнток характеризува-

вся наступною картиною: плоский епітелій без порушення структури, цитоплазма і ядер, хроматин у ядрах добре структурований, відсутність дво- та багатоядерних клітин, епітелій вульви без гіпер- та парадискератозу, лейкоцити поодинокі. Однак у частини жінок відзначено збільшену кількість лейкоцитів, епітелій дистрофічно та дегенеративно змінений, наявні поодинокі двоядерні клітини з невеликим структурованим хроматином, деяким помутнінням ядер, що характерно для ризику рецидиву (мал. 4 б).

ВИСНОВКИ

Проведеними дослідженнями встановлено, що у ВІЛ-інфікованих вагітних спостерігаються тяжкі прояви клінічного перебігу генітального герпесу, що супроводжується характерною кольпо- та вульвоскопічною картиною. Засвідчена доцільність експрес-діагностики (у кульмінаційний період у 100% пацієнток – позитивна проба Тцанка і негативний або слабопозитивний тест Шиллера).

Діагноз генітального герпесу підтверджувався специфічними для ВПГ цитологічними проявами: ядра епітеліоцитів значно збільшеного розміру, мають вигляд «годинникового скла», багатоядерні клітини, мутний неструктурований хроматин. У 40,0% пацієнток виявляли тільця Коудрі, що також специфічно для ВПГ. У 40,0% ВІЛ-інфікованих пацієнток виявлена схильність до рецидивування ВПГ (наприкінці 1-го місяця).

Отримані результати свідчать про те, що у ВІЛ-інфікованих вагітних необхідно проводити ранню діагностику (за допомогою експрес-тестів) та адекватне своєчасне лікування ВПГ-інфекції з метою попередження перинатальних та акушерських ускладнень, внутрішньоутробного інфікування.

Клинико-диагностические особенности герпесвирусной инфекции у ВИЧ-инфицированных беременных В.В. Каминский, В.В. Суменко, Т.М. Аношина, Т.В. Коломийченко

Цель исследования: установление клинико-диагностических особенностей герпесвирусной инфекции у ВИЧ-инфицированных беременных.

Материалы и методы. По результатам исследования специфических IgM, IgG и avidности IgG установлена активность вируса простого герпеса 2-го типа (ВПГ-2) у 24 женщин из 50 инфицированных (у 8 женщин – первичное инфицирование, у 16 женщин – реактивация процесса). У 18 женщин наблюдалась типичная клиническая картина генитального герпеса (у 6 женщин – при первичном инфицировании и у 12 женщин – при реактивации). У 10 женщин отмечено первый клинический эпизод. Диагноз ВПГ-2 устанавливали на основании выявленных изменений половых органов, применяя кольпоскопические и цитологические методы.

Результаты. У ВИЧ-инфицированных беременных наблюдались тяжелые проявления клинического течения генитального герпеса, что сопровождалось характерной кольпо- и вульвоскопической картиной (воспалительный фон, герпетические пузырьки, язвы, эрозия, гиперемия, выраженный отек, серозно-гнойные выделения, много сосудов, выраженная реакция на ацетатную кислоту, грубый эпителиальный рельеф с микропапиллярными игольчатообразными выростами соединительной ткани). Показана целесообразность экспрес-диагностики (проба Тцанка, тест Шиллера). Выявлены специфические для ВПГ цитологические проявления: ядра эпителиоцитов увеличенного размера, имеют вид «часового стекла», многоядерные клетки, мутный неструктурированный хроматин. У 40,0% пациенток выявляли тельца Коудри. У 40,0% ВИЧ-инфицированных пациенток выявлена склонность к рецидивированию ВПГ.

Заключение. У ВИЧ-инфицированных беременных необходимо проводить раннюю диагностику (с помощью экспрес-тестов) и адекватное своевременное лечение ВПГ-инфекции с целью предупреждения перинатальных и акушерских осложнений, внутриутробного инфицирования.

Ключевые слова: ВИЧ, герпес, беременность, кольпоскопия, цитология, клиника, диагностика.

Clinical and diagnostic features of herpes infections in HIV-infected pregnant women**V.V. Kaminskiy, V.V. Sumenko, T.M. Anoshina, T.V. Kolomyichenko**

The objective: to establish clinical and diagnostic features of herpes infections in HIV-infected pregnant women.

Patients and methods. According to the study of specific IgM, IgG and IgG avidity established activity of herpes simplex virus (HSV) type 2 in 24 of the 50 infected women (8 primary infection, 16 – reactivation process). In 18 women observed a typical clinical picture of genital herpes (6 – in the primary infection and 12 – for reactivation). In 10 women celebrated the first clinical episode. HSV-2 diagnosis was based on identified changes genitals using colposcopic and cytological methods.

Results. In HIV-infected pregnant women have severe manifestations of the clinical course of genital herpes, which was accompanied by a

characteristic colposcopic picture (an inflammatory background, herpes blisters, ulcers, erosion, hyperemia, marked edema, serous-inflammatory discharge, many vessels, severe reaction to acetic acid, rough terrain with epithelial mikropapillary needle-like outgrowths of the connective tissue). The expediency of rapid diagnostics (Tzanck sample, Schiller test). There were specific for HSV cytologic appearance: the nucleus of epithelial cells increased size, have the form of hour-glass, multi-cell, muddy unstructured chromatin. In 40.0% of patients were identified Cowdry inclusions. In 40.0% of HIV-infected patients revealed a tendency to recurrence of HSV.

Conclusion. In HIV-infected pregnant women need early diagnosis (using rapid tests) and adequate timely treatment of HSV infection for the prevention of perinatal and obstetric complications, intrauterine infection.

Key words: HIV, herpes, pregnancy, colposcopy, cytology, clinical, diagnostics.

Сведения об авторах

Каминский Вячеслав Владимирович – Кафедра акушерства, гинекологии и репродуктологии Национальной медицинской академии последипломного образования имени П.Л. Шупика, 04210, г. Киев, пр. Героев Сталинграда, 16

Суменко Владимир Васильевич – Кафедра акушерства, гинекологии и репродуктологии Национальной медицинской академии последипломного образования имени П.Л. Шупика, 04210, г. Киев, пр. Героев Сталинграда, 16

Аношина Татьяна Николаевна – Кафедра акушерства, гинекологии и репродуктологии Национальной медицинской академии последипломного образования имени П.Л. Шупика, 04210, г. Киев, пр. Героев Сталинграда, 16

Коломийченко Татьяна Васильевна – Кафедра акушерства, гинекологии и репродуктологии Национальной медицинской академии последипломного образования имени П.Л. Шупика, 04210, г. Киев, пр. Героев Сталинграда, 16; тел.: (067) 954-48-63

СПИСОК ЛИТЕРАТУРИ

1. Фризе К. Инфекционные заболевания беременных и новорожденных / К. Фризе, В. Кахель. – М.: Медицина, 2003. – 423 с.
2. Вплив перинатальних факторів на швидкість прогресування ВІЛ-інфекції в дітей / Л.І. Чернишова, Ю.С. Степановський, І.В. Раус, О.В. Юрченко // Перинатология и педиатрия. – 2012. – № 4 (52). – С. 8–13.
3. Кузьмин В.Н. Генитальный герпес в акушерстве и гинекологии – проблема и пути решения / В.Н. Кузьмин // Гинекология. – 2010. – № 4. – С. 4–7.
4. ВИЧ-инфекция, вторичные и сопутствующие заболевания. Тематический архив / Под ред. Н.А. Белякова, В.В. Рассохина, Е.В. Степановой. – СПб: Балтийский медицинский образовательный центр, 2014. – 368 с.
5. Вепрык Т.В., Матейко Г.Б. Герпетическая инфекция у ВИЧ-инфицированных пациентов // Современные проблемы науки и образования. – 2013. – № 5. – С. 365.
6. Исакова В.А. Урогенитальная герпесвирусная инфекция / В.А. Исакова, В.Г. Чайцев. Под ред. Е.В. Соколовского. – СПб., 2000. – С. 75–182.
7. Шейка матки, влагалище, вульва. Физиология, патология, кольпоскопия, эстетическая коррекция Руководство для практикующего врача / Под ред. Роговской С.И., Липовой Е.В. – М.: Статус презенс, 2014. – 835 с.
8. The Role of Co-Infections in Mother-to-Child Transmission of HIV / C.C. King, S.R. Ellington, A.P. Kourtis // Current HIV Research. – 2013. – № 11. – P. 10–23.

Статья поступила в редакцию 13.07.2016