УДК 616-036.65

<http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2021-13-2-72-76>

КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ РАКА ШЕЙКИ МАТКИ НА ФОНЕ ВИЧ-АССОЦИИРОВАННОЙ ИНФЕКЦИИ

© ¹О. В. Воробьева*, ²А. В. Ласточкин¹Чувашский государственный университет имени И. Н. Ульянова, г. Чебоксары, Россия²Республиканское бюро судебно-медицинской экспертизы, г. Чебоксары, Россия

Рак шейки матки занимает второе место в структуре смертности от злокачественных опухолей женской репродуктивной системы. Особый интерес представляет рак шейки матки у пациенток с ВИЧ-инфекцией, который развивается более стремительно, чем у ВИЧ-отрицательных женщин. В связи с этим *целью* нашего исследования было проанализировать клинико-морфологический случай развития рака шейки матки с ВИЧ-инфекцией и описать особенности метастазирования у молодой пациентки.

Материалы и методы. Проведено патологоанатомическое исследование, изучена сопроводительная документация (история болезни, амбулаторная карта), проведено гистологическое исследование материала (окраска гематоксилином и эозином, иммуногистохимическое исследование на CK5/14, p16, p63).

Результаты и их обсуждение. У молодой пациентки (41 год), ВИЧ-инфицированной, шейка матки выявляется с деструктивными изменениями, изъязвлением, с признаками инфильтративного роста, с прорастанием опухолевой структуры в окружающие ткани. Гистологически выставлен диагноз «плоскоклеточный неороговевающий рак шейки матки умеренной степени дифференцировки». В анализах: CD4+ -лимфоциты 18 кл/мкл. Особенность и редкость представленного клинико-морфологического случая заключаются в том, что на фоне агрессивного течения рака шейки матки отмечается отсутствие характерных метастазов, наблюдается выраженный инфильтрирующий рост и прорастание атипичных клеток в окружающие ткани с развитием тяжелых осложнений.

Ключевые слова: рак шейки матки, ВИЧ-инфекция

*Контакт: Воробьева Ольга Васильевна, olavorobeva@mail.ru

CLINICAL AND MORPHOLOGICAL CASE OF CERVICAL CANCER DUE TO HIV-ASSOCIATED INFECTION

© ¹Olga V. Vorobeva*, ²Aleksey V. Lastochkin¹I. N. Ulianov Chuvash State University, Cheboksary, Russia²Republican Bureau of Forensic Medical Examination, Cheboksary, Russia

Cervical cancer ranks second in the structure of mortality of malignant tumors of the female reproductive system. Of particular interest is cervical cancer in patients with HIV infection, which develops more rapidly than in HIV-negative women. In this regard, the purpose of our study was to analyze the clinical and morphological case of the development of cervical cancer with HIV infection and to describe the features of metastasis in a young patient.

Materials and methods. A postmortem examination was carried out, the material of the accompanying documentation (case history, outpatient card) was studied, a histological examination of the material was carried out (staining with hematoxylin and eosin, immunohistochemical examination for CK5/14, p16, p63).

Research results. In a young patient (41 years old), HIV-infected, the cervix is revealed with destructive changes, ulceration, with signs of infiltrative growth, with the growth of the tumor structure into the surrounding tissues. Squamous cell non-keratinizing cancer of the cervix of a moderate degree of differentiation was histologically exposed. In the analyzes — CD4+ lymphocytes 18 cells/μl. The peculiarity and rarity of the presented clinical and morphological case is that against the background of the aggressive course of cervical cancer, there is an absence of characteristic metastases, there is a pronounced infiltrating growth and germination of atypical cells into the surrounding tissues, with the development of severe complications.

Key words: cervical cancer, HIV infection

*Contact: Vorobyeva Olga Vasilyevna, olavorobeva@mail.ru

Конфликт интересов: авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Воробьева О.В., Ласточкин А.В. Клинико-морфологический случай рака шейки матки на фоне ВИЧ-ассоциированной инфекции // *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии*. 2021. Т. 13, № 2. С. 72–76, <http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2021-13-2-72-76>.

Conflict of interest: the authors stated that there is no potential conflict of interest.

For citation: Vorobeva O.V., Lastochkin A.V. Clinical and morphological case of cervical cancer due to HIV-associated infection // *HIV Infection and Immunosuppressive Disorders*. 2021. Vol. 13, No. 2. P. 72–76, <http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2021-13-2-72-76>.

Введение. Рак шейки матки (РШМ) занимает второе место в структуре смертности от злокачественных опухолей женской репродуктивной системы [1, 2]. Особый интерес представляет РШМ у пациенток с ВИЧ-инфекцией, который развивается более стремительно, чем РШМ у ВИЧ-отрицательных женщин [3–6]. Очевидно, что на фоне ВИЧ-инфекции возникает иммуносупрессия, значительно возрастает риск развития предраковых процессов в шейке матки и стремительно развивается squamous intraepithelial lesion. Пациентки с низким уровнем CD4+ имеют высокий риск персистенции ВПЧ в шейке матки [3, 4]. Многофакторное исследование, выполненное у 485 ВИЧ-позитивных пациенток, выявило, что при количестве CD4+ менее 200 кл/мкл в 3 раза чаще развивается РШМ и ниже процент регрессии нелеченного процесса по сравнению с уровнем CD4+ выше 500 кл/мкл. ВИЧ-инфекция может стимулировать ВПЧ-ассоциированный онкогенез на клеточном и молекулярном уровнях [2, 3]. Исследования *in vitro* показали, что ВИЧ-кодированный Tat-протеин может усиливать выраженность вирусного онкогенеза [4, 5]. Несмотря на успехи, достигнутые современной медициной (подробное описание патогенеза, клинической картины, тактики лечения), РШМ продолжает оставаться наиболее тяжелой патологией, приводящий зачастую к неблагоприятному исходу.

Цель исследования. В связи с несомненной актуальностью проблемы нашей целью явилось проанализировать клинико-морфологический случай развития рака шейки матки с ВИЧ-инфекцией и описать особенности метастазирования у молодой пациентки.

Материалы и методы. Проведено патологоанатомическое исследование, изучен материал сопроводительной документации (история болезни, амбулаторная карта), проведено гистологическое исследование материала (окраска гематоксилином и эозином, иммуногистохимическое исследование на CK5/14, p16, p63).

Результаты исследования. Больная 41 года поступила на стационарное лечение с жалобами на кровянистые выделения из половых путей, периодические сильные боли в нижних отделах живота, общую слабость, которые появились в течение 3 дней. За последние полгода наблюдалось резкое снижение массы тела. Из анамнеза известно, что пациентке был выставлен диагноз в 2019 г.: ВИЧ-инфекция, 4Б стадия (ИФА, ИБ положительный).

Из данных объективного осмотра при поступлении в стационар отмечается состояние средней тяжести, худощавого телосложения с бледностью кожных покровов. При осмотре гинекологом и урологом обнаружены кровянистые выделения из половых путей, был установлен уретральный катетер слева и справа, из мочевого пузыря выделилось около 300 мл кровянистой мочи.

В лабораторных анализах: содержание CD4+ лимфоцитов 018 кл./мкл. Отслеживаются изменения в общем анализе крови: лейкоцитоз — $15 \times 10^9/\text{л}$ ($3,98 - 10,4 \times 10^9/\text{л}$); сдвиг лейкоцитарной формулы влево, эритроциты — $1,7 \times 10^{12}/\text{л}$ ($3,9 - 4,7 \times 10^{12}/\text{л}$), гемоглобин — 53 г/л (при норме 120–147 г/л), повышение СОЭ — 54 мм/ч (0–20 мм/ч). В биохимическом анализе крови отмечается повышение показателей креатинина — 484,0 (44,0–106,0) мкмоль/л. В коагулограмме определяются признаки гиперкоагуляции (АЧТВ 41 сек при норме 23,0–34,7 сек), повышение (международного нормализованного отношения (МНО) в 4,68 раза (5,66 при норме 0,81–1,25), уровня фибриногена — в 1,8 раза (7,8 г/л), протромбинового времени — в 1,4 раза (19,2 сек). В общем анализе мочи определяются макро-, микрогематурия.

При ультразвуковом исследовании органов малого таза определяются признаки объемного образования тела матки с вторичными изменениями прорастанием в шейку матки, прямую кишку, в заднюю стенку мочевого пузыря. Выявлены признаки двустороннего уретерогидронефроза, диффузных изменений обеих почек.

Проведена консультация инфекциониста, рекомендовано лечение: бисопролол 480 мг по 20 мг/кг по 4 таблетки 4 раза в день в течение 21 дня, затем по 1 таблетке 1 раз в день до повышения уровня CD4+ клеток до 200; флуконазол 50 мг по 2 капсулы 1 раз в день до повышения уровня CD4+ клеток до 100.

Проведенное симптоматическое лечение: антибактериальное (Ceftriaxone (1 г) + Sol. (solution) Sodium chloride 0,9% 100 мл (1 фл.), внутривенно капельно по 1 фл. (флакон) 2 раза в день — 10 дней); антикоагулянтное (Heparin 5000 МЕ/мл 5 мл, подкожно по 5000 ЕД 4 раза в день — 5 дней); токолитическое (Sodium chloride 0,9% 250 мл (1 фл.) + Potassium chloride (3 амп.) + Magnesium sulfate (1 амп.), внутривенно капельно по 1 комплексу 3 раза в день).

На шестые сутки стационарного лечения выявляется отрицательная динамика, отмечается резкое ухудшение состояния, происходит внезапная остановка дыхания и кровообращения, констатируется биологическая смерть.

При патологоанатомическом исследовании определяются признаки двустороннего уретерогидронеф-

кость, просветы мочеточников расширены до 2,0 см. На месте впадения мочеточников в мочевой пузырь отмечается прорастание в них и в заднюю стенку мочевого пузыря опухолевой ткани со стороны шейки матки, которая не имеет четких границ, серо-красного цвета, признаки прорастания до мышечного слоя задней стенки мочевого пузыря и циркулярно охватывает устья мочеточников. Шейка матки с деструктивными изменениями, отмечается диффузное ее изъязвление, с признаками инфильтративного роста в окружающие ткани, с прорастанием в тело матки со стороны серозной оболочки, в стенку прямой кишки, с поражением адвентициальной оболочки и мягкие ткани малого таза, в заднюю стенку мочевого пузыря с поражением обоих мочеточников. Гистологически определяется плоскоклеточный неороговевающий рак шейки матки умеренной степени дифференцировки, с инфильтрирующим ростом (рис. 1, 2). В клетках опухоли выявляется интенсивная экспрессия CK5/14, p16, ядерная экспрессия p63. Лимфатические узлы без особенностей.

Со стороны других внутренних органов выявлялся отек головного мозга, с перичеллюлярным и периваскулярным отеком (рис. 3); в легких опре-

Рис. 1. Плоскоклеточный неороговевающий рак шейки матки (комплексы атипичных клеток, врастающие в подлежащую ткань). Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 10×40

Fig. 1. Squamous non-keratinized cancer of the cervix (complexes of atypical cells that grow into the underlying tissue). Hematoxylin and eosin stain. 10×40

роза: в почках отмечается расширение чашек и лоханок. Почечная паренхима с двух сторон истончена до 0,9 см, на разрезах пестрая с признаками воспаления, определяется пристеночная мутная, серая жид-

Рис. 2. Плоскоклеточный неороговевающий рак шейки матки (скопление атипичных клеток, врастающих в подлежащую ткань за счет разрушения базальной мембраны). Окраска гематоксилином и эозином. 10×40

Fig. 2. Squamous non-keratinized cervical cancer (accumulation of atypical cells growing into the underlying tissue due to destruction of the basement membrane). Hematoxylin and eosin stain. 10×40

делялась гомогенная розовая масса в просвете альвеол, что характерно для отека легких (рис. 4).

Выставлен патологоанатомический диагноз. **Основное заболевание:** ВИЧ-инфекция, 4Б ста-

дия (ИФА, ИБ положительный), фаза прогрессирования. Вторичные заболевания: ВИЧ ассоциированный плоскоклеточный неороговевающий РШМ умеренной степени дифференцировки, с прораста-

Рис. 3. Периваскулярный и перичеселлюлярный отек головного мозга. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 10×40

Fig. 3. Perivascular and pericellular edema of the brain. Hematoxylin and eosin stain. 10×40

нием в тело матки, мочевого пузыря, мочеточники, прямую кишку, мягкие ткани малого таза. T4N0M0. **Осложнения основного заболевания:** Отек головного мозга. Отек легких. Двусторонний уретерогидронефроз, обусловленный прорастанием в нижние трети обоих мочеточников. Анемия тяжелой степени тяжести (общий анализ крови: эритроциты $1,7 \times 10^{12}/л$, гемоглобин 53 г/л).

Заключение. У ВИЧ-положительных пациенток имеется риск развития неоплазии и онкогенная трансформация возникает в короткие сроки — 6–12 мес, в связи с важностью раннего выявления предопухолевых процессов в шейке матки им необходим динамический контроль состояния здоровья. Доказано исключительное значение зоны трансформации и эндоцервикальных крипт шейки матки как мишени для поражения ВПЧ высокого канцерогенного риска (ВКР) и места возникновения предракового состояния и РШМ. В условиях ВПЧ-инфекции ВКР стволовые клетки под цилиндрическим эпителием эктопии и ее крипт, а затем —

канала и эндоцервикальных крипт подвергаются плоскоклеточной метаплазии, дисплазии с чрезмерной пролиферативной способностью и развитием цервикальной интраэпителиальной неоплазии.

Рис. 4. Отечная жидкость в альвеолах. Окраска гематоксилином и эозином. 10×90

Fig. 4. Edematous fluid in the alveoli. Hematoxylin and eosin stain. 10×90

Как известно, ВИЧ поражает клетки крови человека, имеющие на поверхности CD4-рецепторы (Т-лимфоциты, макрофаги и дендритные клетки). Инфицированные Т-лимфоциты гибнут из-за разрушения вирусом, апоптоза и уничтожения цитотоксическими Т-лимфоцитами. При уменьшении показателей CD4+ Т-лимфоцитов ниже 200 кл/мкл, система клеточного иммунитета перестает защищать организм [3, 4]. Исследования выявили, что нелеченая неоплазия шейки матки с большей частотой переходит в инвазивный рак. Вне зависимости от степени дифференцировки РШМ характерным является метастазирование (лимфогенное, гематогенное) [2, 3]. Особенность и редкость представленного клинико-морфологического случая, а также важность для клинического опыта заключаются в том, что на фоне агрессивного течения РШМ отмечается отсутствие характерных метастазов, наблюдается выраженный инфильтрирующий рост и прорастание атипичных клеток в окружающие ткани с развитием тяжелых осложнений.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Садовникова В.Н., Вартапетова Н.В., Карпушкина А.В. Эпидемиологическая характеристика ВИЧ-инфекции у женщин // *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. 2011. № 6. С. 4–10 [Sadovnikova V.N., Vartapetova N.V., Karpushkina A.B. Epidemiological characteristics of HIV infection in women. *Epidemiology and vaccination*, 2011, No. 6, pp. 4–10 (In Russ.)].
2. Chaturvedi A.K., Madeleine M.M., Biggar R.J., Engels E.A. Risk of human papillomavirus-associated cancers among persons with AIDS // *J. Natl. Cancer Inst.* 2009. Vol. 101, No. 16. P. 1120–1130.

3. Heard I. Prevention of cervical cancer in women with HIV // *Curr. Opin HIV AIDS*. 2009. Vol. 4, No. 1. P. 68–73.
4. Pantanowitz L., Michelow P. Review of human immunodeficiency virus (HIV) and squamous lesions of the uterine cervix // *Diagn. Cytopathol.* 2011. Vol. 39, No. 1. P. 65–72.
5. Kim D.H., Jarvis R.M., Allwood J.W., Batman G., Moore R.E., Marsden-Edwards E., Hampson L., Hampson I.N., Goodacre R. Raman chemical mapping reveals site of action of HIV protease inhibitors in HPV16 E6 expressing cervical carcinoma cells // *Anal. Bioanal. Chem.* 2010. Vol. 398, No. 7–8. P. 3051–3061.
6. Tawe L., MacDuffie E., Narasimhamurthy M. Human papillomavirus genotypes in women with invasive cervical cancer with and without human immunodeficiency virus infection // *Molecular Cancer Biology*. 2019. <https://doi.org/10.1002/ijc.32581>.

Поступила в редакцию/Received by the Editor: 22.10.2019 г.

Авторство:

Вклад в концепцию и план исследования, вклад в сбор данных, вклад в анализ данных и выводы, вклад в подготовку рукописи — О.В.Воробьева, А.В.Ласточкин.

Сведения об авторах:

Воробьева Ольга Васильевна — доцент кафедры общей и клинической морфологии и судебной медицины федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Чувашский государственный университет имени И.Н.Ульянова»; 428045, Чебоксары, Московский пр., д. 45; ORCID 0000–0003–3259–3691; e-mail: olavorobeva@mail.ru;

Ласточкин Алексей Вениаминович — старший преподаватель кафедры общей и клинической морфологии и судебной медицины федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Чувашский государственный университет имени И.Н.Ульянова»; 428045, Чебоксары, Московский проспект, д. 45; врач-патологоанатом высшей квалификационной категории бюджетного учреждения «Республиканское бюро судебно-медицинской экспертизы» Министерства здравоохранения Чувашии; ORCID 0000–0001–5681–0246.