

УДК: 616-018:618.1-002.5:618.14-002.28:618.14-002.27:618.14-007.23:618.147

СЕКЦІЙНЕ ВИЯВЛЕННЯ ПАТОЛОГІЧНИХ ПРОЦЕСІВ ЖІНОЧОЇ СТАТЕВОЇ СИСТЕМИ ЗА НАЯВНОСТІ ІМУНОДЕФІЦИТНИХ СТАНІВ

Литвиненко М.В.

Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна

Наявність імунодефіцитного стану у жінок репродуктивного віку може привести до розвитку коморбідної патології, у тому числі у жіночій статевій системі. Враховуючи достатньо часту асоціальну поведінку таких жінок, вчасна діагностика та прижиттєве виявлення уражень не завжди можливі або мають суттєві недоліки. Тому нами була поставлена мета: дослідити наскільки відрізняється виявлення патологічних станів жіночої статевій системи при наявності ВІЛ-інфекції, хронічного алкоголізму, їх одночасної наявності та при їх відсутності за результатами секційних досліджень. Було проведено аналіз розтинів померлих жінок з наявністю імунодефіциту інфекційного та неінфекційного генезу. За результатами встановлено, що наявність ВІЛ-інфекції, хронічного алкоголізму, їх комбінації характеризуються частішим розвитком у органах жіночої статевій системи патологічних процесів інфекційної природи, непласичної перебудови, неспецифічних запальних процесів.

Ключові слова: ВІЛ-інфекція, шийка матки, розтин, опортуністична інфекція, туберкульоз.



Цитуйте українською: Литвиненко МВ. Секційне виявлення патологічних процесів жіночої статевій системи за наявності імунодефіцитних станів. Експериментальна і клінічна медицина. 2022;91(2):8с. In press. <https://doi.org/10.35339/ekm.2022.91.2.lmv>

Cite in English: Lytvynenko MV. Sectional detection of pathological processes of the female reproductive system in the presence of immunodeficiency states. Experimental and Clinical Medicine. 2022; 91(2):8p. In press. <https://doi.org/10.35339/ekm.2022.91.2.lmv> [in Ukrainian].

Вторинний імунодефіцитний стан (ВІС) можна визначити як минуше або стійке порушення функції клітин або тканин імунної системи, викликане факторами, не властивими імунній системі. До цієї групи факторів входять фактори навколишнього середовища, ліки та різноманітні умови [1; 2]. За останні п'ять десятиліть найбільш дослідженим вторинним імунодефіцитом є синдром набутого імунодефіциту

(СНІД), спричинений інфекцією вірусу імунодефіциту людини (ВІЛ). Відомо, що ВІЛ-інфіковані особи, які отримують антиретровірусну терапію, зберігають функцію своєї імунної системи, і у них не розвивається СНІД, хоча хронічне запалення зазвичай присутнє і сприяє розвитку супутніх захворювань [1; 2].

Іншим поширеним станом, який може привести до розвитку ВІС є хронічний алкоголізм, причому проведення

мета-аналізу показує суттєве погіршення перебігу патологічного стану при наявності одночасно залежності від алкоголю та ВІЛ-інфекції [3; 4]. Особливої уваги потребують жінки репродуктивного віку [5; 6], оскільки наявність цих двох патологічних станів одночасно може призвести до появи додаткових хвороб, у тому числі у жіночій статевій системі (ЖСС) [7; 8]. Враховуючи достатньо часту асоціальну поведінку таких жінок, вчасна діагностика та прижиттєве виявлення уражень не завжди можливі або мають суттєві недоліки, зокрема у зв'язку з пізнім зверненням до лікаря, недостатній обсяг обстежень [9; 10]. Тому нами була поставлена **мета**: дослідити наскільки відрізняється виявлення патологічних станів жіночої статевої системи при наявності ВІЛ-інфекції, хронічного алкоголізму, їх одночасної наявності та при їх відсутності за результатами секційних досліджень.

Матеріал і методи

Для вирішення поставленої мети нами проведено аналіз розтинів 4796 померлих жінок, проведених у Одеській області у період з 2009 о 2022 роки. Серед усіх випадків відібрані померли, які були розподілені на чотири групи: група з наявністю ВІЛ-інфекцією (ВІЛ-інфекція була верифікована за допомогою імуноферментного аналізу сироватки (ELISA) з підтвердженням вестерн-блоттингом); хронічного алкоголізму (на підставі анамнезу та встановлення алкогольного цирозу печені); група комбінації ВІЛ-інфекції та хронічного алкоголізму; група порівняння складалася з осіб жіночої статі без наявності супутньої патології репродуктивних органів та будь-яких ознак алкогольної інтоксикації. Тютюнопаління, використання контрацептивів, вік першого статевого акту, соматична патологія пов'язана (або не пов'язана) з вживан-

ням алкоголю, кількість вагітностей при формуванні груп не враховувалися. Серед досліджуваного матеріалу нами виявлено 98 випадків, які ми мали можливість віднести до групи комбінації ВІЛ-інфекції та хронічного алкоголізму (найменша кількість у порівнянні з іншими групами). Відповідно, до трьох інших груп нами були відібрано також по 98 випадків, при цьому відбір з більшої кількості відбувався рандомним шляхом [11].

У процесі виконання математичного аналізу отриманих результатів розрахунки виконували за допомогою пакета «Microsoft Excel 201». Статистичну обробку результатів дослідження проводили за загальноприйнятими методиками з використанням пакету Statistica 6.0. Достовірними вважалися результати при $p < 0,05$ [12].

Усі дослідження проведені згідно з Гельсінською декларацією (6 видання, перегляд 2008 р., Сеул) та Універсальної декларації біоетики та прав людини (2006 р.), та за правилами, затвердженими комісією з етики Одеського національного медичного університету (протокол № 3 від 17 жовтня 2011 р.).

Результати

Розподіл спектру морфологічно підтверджених та (або) виявлених патологічних процесів при проведенні аутопсійних досліджень по групах представлено у *таблиці*.

Обговорення

Вторинні імунодефіцитні стани зустрічаються набагато частіше, ніж первинні імунодефіцити [13], та є результатом впливу безлічі факторів, які можуть вражати організм зі здоровою імунною системою, такі як інфекційні агенти, лікарські препарати, метаболічні розлади, умови навколишнього середовища. За результатами нашого дослідження виявлено, що його наявність, обумовлена ВІЛ-інфекцією, хронічним

Таблиця. Патологічні процеси жіночої статеві системи

Патологічні процеси	ВІЛ-інфекція/ СНІД та хронічний алкоголізм	ВІЛ-інфекція	Хронічний алкоголізм	Конт- рольна група
Актиномікоз матки та придатків	5	2	-	-
Дисемінація туберкульозу в матку та придатки	16	10	6	-
Аспергільоз матки та придатків	2	-	-	-
Дисемінований кандидоз	30	22	16	5
Дисемінований кріптококкоз	5	2	1	-
Лейоміома матки	39	37	29	36
Лімфома	3	-	-	-
Цистаденкарцинома яєчників	2	-	-	-
Плоскоклітинний рак шийки матки	10	3	-	-
Пельвіоперитоніт	13	9	4	1
Гострі неспецифічні сальпінгоофорити	22	15	8	1
Хронічні неспецифі- чні сальпінгоофорити	8	10	17	2
Гості неспецифічні ендометрити	12	11	5	2
CIN епітелію шийки матки	23	15	8	2
Склеро-кістозний синдром	5	6	23	2
Гіперплазія ендометрію	2	-	-	6
Атрофія ендометрію	28	18	20	3

Примітки: CIN – Cervical Intraepithelial Neoplasia (цервікальна інтраепітеліальна неоплазія).

алкоголізмом, їх комбінацією веде до появи у органах жіночої статеві системи патологічних процесів інфекційної природи, непластичної перебудови.

Наявність актиномікозу матки та придатків, туберкульозу статевих орга-

нів, аспергильозу, дисемінованого кандидозу, кріптококкозу суттєво вище у групах пов'язаних з ВІЛ-інфекцією. Ці дані збігаються з літературними джерелами та нашими раніше опублікованими даними щодо вторинної інфекції

у ВІЛ-інфікованих [14; 15], у тому числі в Україні [16; 17]. Проте більшість джерел вказують на ко-інфекцію саме туберкульозу, у той час як нами встановлена наявність й інших опортуністичних інфекцій. А виявлення аспергильозу в групі ВІЛ-інфекції та алкоголізму взагалі слід віднести до казуїстичних випадків, які потребують окремого розгляду, оскільки, хоча даний мікоз й розвивається у хворих з вираженим імунодефіцитом, що супроводжується нейтропцією, випадки опису уражень статевих системи залишаються поодинокими.

Слід враховувати, що туберкульоз жіночих статевих шляхів характеризується різноманітними проявами. Його діагностика для раннього початку лікування залишається клінічною проблемою, оскільки його лабораторна діагностика складна через малобацилярний характер захворювання та обмеження доступних діагностичних тестів. Зважаючи на складні проблеми діагностики туберкульозу жіночої статевих системи, лікарі схильні до надмірного лікування емпіричними протитуберкульозними препаратами у випадку підозри на цей стан. З одного боку, виявлення 32 випадки туберкульозу за нашими даними є тривожною ознакою, що потребує розробки додаткових профілактичних заходів для осіб з імунодефіцитом, але з іншого боку, слід мати на увазі токсичність протитуберкульозних ліків, оскільки це може бути фактором, що сприяє збільшенню захворюваності на мультирезистентний туберкульоз. Тому одним з напрямків прогресу в діагностиці туберкульозу є зменшення складності, підвищення надійності і точності лабораторних тестів для діагностики туберкульозу жіночих статевих органів [18].

Переважає більшість вагінальних грибкових інфекцій викликана видами *Candida*. Однак випадки вагініту, викли-

каного цвіллю, надзвичайно рідкісні. *Aspergillus protuberus* раніше був відомий як член *Aspergillus* секції *Versicolores*, який може викликати опортуністичні інфекції у пацієнтів з ослабленим імунітетом [19]. На жаль в обох випадках виявлених нами діагноз було встановлено тільки під час розтину. При гістологічному дослідженні шийки та порожнини матки встановлена наявність грибкових структур у вигляді розгалужених септованих гіф разом з конідиальними формами. Після цього матеріал було направлено до бактеріологічного центру, де була встановлена наявність *Aspergillus spp.*

Супутня інфекція видів *Aspergillus* може мати зв'язок з непластичною трансформацією [20], що пояснюється опортуністичним характером інфекції в стані імунодефіциту через основне злоякісне захворювання. Наявність плодових тіл і гіф видів *Aspergillus* може бути прижиттєво встановлена в звичайних мазках Папаніколау. Але таке дослідження у хворих з імунодефіцитом має проводитися регулярно, що, на жаль, не завжди вдається при асоціальній поведінці хворих.

Вчасність та регулярність проведення цитологічних досліджень важлива й для ранньої діагностики непластичної трансформації шийки матки. На нашу думку кількість встановлених CIN епітелію та раку шийки матки має бути підставою для обов'язкового проведення тесту Папаніколау у хворих з імунодефіцитом. Слід додати, що наші дані відносно більш високих показників непластичної трансформації ЖСС збігаються з літературними джерелами щодо більш високого рівня злоякісних пухлин у хворих з імунодефіцитом [21; 22].

При цьому найбільшій увазі приділяється розвитку цервікального раку. Також дане дослідження демонструє, що асоційована ВІЛ-інфекція має вели-

кий ризик розвитку раку шийки матки. Наші результати узгоджуються зі звітом ВООЗ, який показав, що жінки, які живуть з ВІЛ, мають у 6 разів більше шансів захворіти на рак шийки матки порівняно з жінками без ВІЛ [23]. Насправді ВІЛ є причиною приблизно 5 % усіх випадків раку шийки матки в усьому світі та є основною причиною смерті серед жінок, які живуть з ВІЛ [24]. Хоча механізм, за допомогою якого ВІЛ підвищує ризик розвитку раку шийки матки, до кінця не вивчений, дослідження показують, що імуносупресія, спричинена ВІЛ, призводить до неможливості контролювати експресію вірусу папіломи людини (ВПЛ) і виробництво онкобілків Е6 і Е7 ВПЛ. Цей процес може бути пов'язаний із підвищеною персистенцією ВПЛ, як наслідок імуносупресії, пов'язаної з ВІЛ. На жаль, відсутність даних щодо контамінації померлих з ВПЛ було одним з обмежень у нашому дослідженні. Також нам важко вказувати на патогенетичні ланки розвитку інших неопластичних процесів ЖСС, проте наші дані показують їх більш високий рівень у досліджених групах [25].

Література

1. Tuano KS, Seth N, Chinen J. Secondary immunodeficiencies: An overview. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2021;127(6):617-26. DOI: 10.1016/j.anai.2021.08.413
2. Ballow M, Sanchez-Ramon S, Walter JE. Secondary Immune Deficiency and Primary Immune Deficiency Crossovers: Hematological Malignancies and Autoimmune Diseases. *Front Immunol.* 2022;13:928062. DOI: 10.3389/fimmu.2022.928062. PMID: 35924244.
3. Baliunas D, Rehm J, Irving H, Shuper P. Alcohol consumption and risk of incident human immunodeficiency virus infection: a meta-analysis. *Int J Public Health.* 2010;55(3):159-66. DOI: 10.1007/s00038-009-0095-x. PMID: 19949966.
4. Rehm J, Probst C, Shield KD, Shuper PA. Does alcohol use have a causal effect on HIV incidence and disease progression? A review of the literature and a modeling strategy for quantifying the effect. *Popul Health Metr.* 2017;15(1):4. DOI: 10.1186/s12963-017-0121-9. PMID: 28183309.
5. Mendez-Ruiz MD, Villegas-Pantoja MA, Alarcón-Luna NS, Villegas N, Cianelli R, Peragallo-Montano N. Prevention of alcohol consumption and transmission of human immunodeficiency virus: randomized clinical trial. *Rev Lat Am Enfermagem.* 2020;28:e3262. DOI: 10.1590/1518-8345.3393.3262. PMID: 32401905.

Крім більш високого рівня наявності опортуністичних інфекцій та наявності пухлинних процесів слід звернути увагу на високу кількість неспецифічних запальних процесів як гострого, так і хронічного характеру. У той же час саме наявність запальних процесів ЖСС може бути визначальною для перебігу вагітності не тільки материнського організму, але й появи патологічних процесів у новонароджених від таких матерів [26].

Таким чином, слід визначити, що ЖСС за наявності імунодефіциту потребує пильної уваги, враховуючи поширеність даної проблеми [27; 28] та її наслідки [29; 30].

Висновки

За результатами нашого дослідження виявлено, що наявність ВІЛ-інфекції, хронічного алкоголізму, їх комбінації характеризується частішим розвитком у органах жіночої статеві системи патологічних процесів інфекційної природи, непластичної перебудови, неспецифічних запальних процесів.

Конфлікт інтересів відсутній.

6. Szabo G, Saha B. Alcohol's Effect on Host Defense. *Alcohol Res.* 2015;37(2):159-70. PMID: 26695755.
7. Lytvynenko M. Features of endometrial structure in alcohol-abused HIV-infected individuals. *Inter Collegas.* 2021;8(1):52-8. DOI: 10.35339/ic.8.1.52-58.
8. Lytvynenko MV. Tuberculosis of genitals in HIV-infected women. *Inter Collegas.* 2015;2(3):311-6. DOI: 10.35339/ic.2.3.311-316.
9. Woolf-King SE, Maisto SA. Alcohol use and high-risk sexual behavior in subSaharan Africa: a narrative review. *Arch Sex Behav.* 2011;40(1):17-42. DOI: 10.1007/s10508-009-9516-4. PMID: 19705274.
10. Bello B, Moultrie H, Somji A, Chersich MF, Watts C, Delany-Moretlwe S. Alcohol use and sexual risk behaviour among men and women in inner-city Johannesburg, South Africa. *BMC Public Health.* 2017;17(Suppl 3):548. DOI: 10.1186/s12889-017-4350-4. PMID: 28832283.
11. Gargin V, Radutny R, Titova G, Bibik D, Kirichenko A, Bazhenov O. Application of the computer vision system for evaluation of pathomorphological images. *Proceedings of the 2020 IEEE 40th International Conference on Electronics and Nanotechnology (ELNANO).* P. 469-73. DOI: 10.1109/ELNANO50318.2020.9088898.
12. Myers JL, Well AD. *Research Design and Statistical Analysis* (2nd ed.). USA: Lawrence Erlbaum Associates; 2003. 508 p.
13. Forouzanfar MH, Alexander L, Anderson HR, Bachman VF, Biryukov S, Brauer M, et al. Global, regional, and national comparative risk assessment of 79 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks in 188 countries, 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet.* 2015;386:2287-323. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)00128-2. PMID: 26364544.
14. Méndez-Samperio P. Diagnosis of Tuberculosis in HIV Co-infected Individuals: Current Status, Challenges and Opportunities for the Future. *Scand J Immunol.* 2017;86(2):76-82. DOI: 10.1111/sji.12567. PMID: 28513865.
15. Francini B, Cánepa MC, Lamonica C, Capece P, Posse G, Sanguineri V, et al. Histoplasmosis diseminada. Una infección oportunista en pacientes con infección por VIH. Experiencia en el Hospital Nacional Prof. A. Posadas, 2011-2017 [Disseminated histoplasmosis. An opportunistic infection in HIV positive patients Experience in the Hospital Nacional Prof. A. Posadas, 2011-2017]. *Rev Chilena Infectol.* 2018;35(6):671-9. DOI: 10.4067/S0716-10182018000600671. PMID: 31095188. [In Spanish].
16. Stepanova TV, Nedospasova OP, Golubchykov MV. Analysis of tuberculosis/HIV co-infection trends in Ukraine in 2008–2017. *Wiad Lek.* 2019;72(5 cz 1):903-7. PMID: 31175793.
17. Lytvynenko MV, Narbutova TY, Vasylyev VV, Gargin VV. Indicators of proliferative activity of endometrium in women with immunodeficiency. *Azerbaijan Med J.* 2021(2):53-60. Available at: <https://repo.odmu.edu.ua/xmlui/handle/123456789/11781>
18. Munne KR, Tandon D, Chauhan SL, Patil AD. Female genital tuberculosis in light of newer laboratory tests: A narrative review. *Indian J Tuberc.* 2020 Jan;67(1):112-20. DOI: 10.1016/j.ijtb.2020.01.002. PMID: 32192604.
19. Borsa BA, Özgün G, Houbraken J, Ökmen F. İmmün kompetan bir hastada *Aspergillus protuberus*'un neden olduğu ilk inatçı vajinit olgusu [The first case of persistent vaginitis due to *Aspergillus protuberus* in an immunocompetent patient]. *Mikrobiyol Bul.* 2015;49(1):130-4. DOI: 10.5578/mb.8397. PMID: 25706739. [In Turkish].

20. Gupta P, Goyal S, Kaushal M. Concomitant Aspergillus Species Infection and Squamous Cell Carcinoma Diagnosed on Pap Smear. *Turk Patoloji Derg.* 2016;32(1):54-6. DOI: 10.5146/tjpath.2013.01198. PMID: 24272933.
21. Rojas Rojas T, Poizot-Martin I, Rey D, Duvivier C, Bani-Sadr F, Cabie A, et al. Incidence of cervical, breast and colorectal cancers between 2010 and 2015 in people living with HIV in France. *PLoS One.* 2022;17(3):e0261069. DOI: 10.1371/journal.pone.0261069. PMID: 35333883.
22. Grabar S, Hleyhel M, Belot A, Bouvier AM, Tattevin P, Pacanowski J, et al. Invasive cervical cancer in HIV-infected women: risk and survival relative to those of the general population in France. Results from the French Hospital Database on HIV (FHDH)-Agence Nationale de Recherches sur le SIDA et les Hépatites Virales (ANRS) CO4 cohort study. *HIV Med.* 2019;20(3):222-9. DOI: 10.1111/hiv.12703. PMID: 30693646.
23. Cervical cancer facts. WHO, 2022. Available at: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cervical-cancer>
24. Kahesa C, Mwaiselage J, Wabinga HR, Ngoma T, Kalyango JN, Karamagi CA. Association between invasive cancer of the cervix and HIV-1 infection in Tanzania: the need for dual screening. *BMC Public Health.* 2008;8:262. DOI: 10.1186/1471-2458-8-262. PMID: 18664298.
25. Lytvynenko M, Shkolnikov V, Bocharova T, Sychova L, Gargin V. Peculiarities of proliferative activity of cervical squamous cancer in HIV infection. *Georgian Med News.* 2017;(270):10-5. PMID: 28972476.
26. Yu Y, Choi J, Lee MH, Kim K, Ryu HM, Han HW. Maternal disease factors associated with neonatal jaundice: a case-control study. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2022;22(1):247. DOI: 10.1186/s12884-022-04566-6. PMID: 35331174.
27. Thalhammer J, Kindle G, Nieters A, Rusch S, Seppänen MRJ, Fischer A, et al. Initial presenting manifestations in 16,486 patients with inborn errors of immunity include infections and noninfectious manifestations. *J Allergy Clin Immunol.* 2021;148(5):1332-41.e5. DOI:10.1016/j.jaci.2021.04.015. PMID: 33895260.
28. Fritz K, Morojele N, Kalichman S. Alcohol: the forgotten drug in HIV/AIDS. *Lancet.* 2010;376:398-400. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)60884-7. PMID: 20650516.
29. Li N, Franceschi S, Howell-Jones R, Snijders PJ, Clifford GM. Human papillomavirus type distribution in 30,848 invasive cervical cancers worldwide: Variation by geographical region, histological type and year of publication. *Int J Cancer.* 2011;128(4):927-35. DOI: 10.1002/ijc.25396. PMID: 20473886.
30. Nicol AF, Fernandes AT, Grinsztejn B, Russomano F, E Silva JR, Tristao A, et al. Distribution of immune cell subsets and cytokine-producing cells in the uterine cervix of human papillomavirus (HPV)-infected women: influence of HIV-1 coinfection. *Diagn Mol Pathol.* 2005;14(1):39-47. DOI: 10.1097/01.pas.0000143309.81183.6c. PMID: 15714063.

Lytvynenko M.V.

SECTIONAL DETECTION OF PATHOLOGICAL PROCESSES OF THE FEMALE REPRODUCTIVE SYSTEM IN THE PRESENCE OF IMMUNODEFICIENCY STATES

The presence of an immunodeficient state in women of reproductive age can lead to the development of comorbid pathology, including in the female reproductive system. Given the fairly frequent antisocial behavior of such women, timely diagnosis and early detection of

lesions are not always possible or have significant drawbacks. Given the fairly frequent antisocial behavior of such women, timely diagnosis and early detection of lesions are not always possible or have significant disadvantages. Therefore, we set a goal to investigate how different the detection of pathological conditions of the female reproductive system is in the presence of HIV infection, chronic alcoholism, their simultaneous presence and their absence based on the results of cross-sectional studies. Autopsies of women with immunodeficiency of infectious and non-infectious origin were analyzed. According to the results, it was established that the presence of HIV infection, chronic alcoholism, and their combination is characterized by a more frequent development of pathological processes of an infectious nature, non-plastic remodeling, and non-specific inflammatory processes in the organs of the female reproductive system. Thus, it should be determined that female genital system requires close vigilance in the presence of immunodeficiency, taking into account the prevalence of this problem and its consequences.

Keywords: *HIV-infection, cervix, autopsy, opportunistic infection, tuberculosis.*

Надійшла до редакції 17.04.2022

Відомості про автора

Литвиненко Маріанна Валеріївна – кандидат медичних наук, доцент кафедри нормальної та патологічної клінічної анатомії Одеського національного медичного університету.

Адреса: Україна, 65082, м. Одеса, Валіховський пров., 2.

E-mail: lytvynenko_marianna@ukr.net

ORCID: 0000-0001-9594-3412.