

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ МОСКОВСКОЙ
ОБЛАСТИ ГУЗ «МОСКОВСКИЙ ОБЛАСТНОЙ НИИ
АКУШЕРСТВА И ГИНЕКОЛОГИИ» ГУЗ «МОСКОВСКИЙ
ОБЛАСТНОЙ ПЕРИНАТАЛЬНЫЙ ЦЕНТР»

ПАПИЛЛОМАВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ И БЕРЕМЕННОСТЬ

Информационно-методическое письмо

Москва 2010

СОГЛАСОВАНО

Заместитель министра

Здравоохранения

Московской области



УТВЕРЖДАЮ

Директор МОНИИАГ

Член-корр. РАМН



Аннотация

Информационно-методическое письмо посвящено современной проблеме папилломавирусной инфекции и ВПЧ-ассоциированных заболеваний. Представлены классификация, описание клинических форм папилломавирусной инфекции, методы диагностики, а также возможности лечения ПВИ во время беременности.

Информационное письмо предназначено для врачей акушеров- гинекологов, педиатров, терапевтов, онкологов.

Составители:

чл.-корр. РАМН, проф. В.И. Краснополянский,

д.м.н. Н.В. Зароченцева,

д.м.н. О.Ф. Серова,

д.м.н. В.А. Туманова,

к.м.н. И.С. Меньшикова,

к.м.н. Е.С. Булычева,

Л.В. Кишьян,

В.М. Важнова

при участии специалистов Управления организации медицинской помощи матерям и детям Министерства здравоохранения Московской области: к.м.н. Г.В. Тамазян, д.м.н. А.Л. Гридчик.

Актуальность. В последние годы в России, как и во многих странах мира, увеличивается заболеваемость папилломавирусной инфекцией. Актуальность данной проблемы объясняется высокой контагиозностью и тенденцией к росту частоты данного заболевания, а также способностью некоторых разновидностей вируса папилломы человека (ВПЧ) инициировать злокачественные процессы.

Так, частота возникновения рака шейки матки у женщин, инфицированных ВПЧ, возрастает в 30 раз - по сравнению с незараженной частью населения (F.X. Bosch, 2004).

В последнее время отмечается рост заболеваемости раком шейки матки среди молодых женщин репродуктивного возраста, особенно в группе женщин до 29 лет. Прирост этого показателя с 1993 по 2002 г. составил 150% (по данным В.И. Чиссова, В.В. Старинского, 2005). Как причина смерти женщин моложе 30 лет рак шейки матки составляет 8,5%. Следует отметить, что рак шейки матки занимает первое место по количеству сокращенных лет жизни (примерно на 24 года). Косвенным следствием РШМ является снижение рождаемости и ухудшение демографической ситуации.

К сожалению, сочетание беременности и РШМ является самым частым сочетанием беременности с онкологическим заболеванием, составляя 45,0% (Е.В. Бахидзе, 2004). Частота возникновения рака шейки матки у беременных составляет 1 случай на 2200 беременных, преинвазивная карцинома встречается чаще - 1 случай на 770 беременных (Moore J., 1992).

По данным СИ. Роговской (2005), среди 1000 беременных в 1,3 случая выявляют тяжелую дисплазию и рак *in situ*, в 0,45 случаях - инвазивный рак шейки матки.

Папилломавирусная инфекция является одной из самых распространенных вирусных инфекций, передающихся половым путем. За последнее десятилетие доля инфицированных больных, по данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ, 2004), увеличилась более чем в 10 раз и составляет 23,5% населения (Кулаков В.И., 2000). Передача ВПЧ сексуальному партнеру происходит у 46-67% больных.

Наиболее известным клиническим проявлением ПВИ являются остроконечные кондиломы аногенитальной области, частота которых, по данным Минздрава России, в 1994 г. составила 20,3 на 100 000 населения, в США 100 на 100 000 населения. По данным выборочных исследований, показатель заболеваемости генитальным кондиломатозом в некоторых регионах России достигает 120-150 на 100 000 населения.

В литературе нет единого мнения о влиянии ВПЧ на течение и исход беременности.

Известно, что беременность является фактором риска развития ПВИ и способствует активной репликации и персистенции вируса папилломы человека.

Исследования Schneider A. et al. (1987) показали, что частота развития ПВИ у беременных 2,3 раза чаще, чем у небеременных женщин, при этом количество вирусной ДНК у беременных в среднем в 10 раз больше того же количества у небеременных пациенток.

Частота передачи ВПЧ от матери плоду, по данным разных исследователей, разнится весьма существенно - от 4 до 87%. что зависит от чувствительности использованных методов диагностики (Ротовская СП., 2007).

Имеются сведения о том, что ВПЧ-инфекция гениталий приводит к учащению аборт, при этом ДНК ВПЧ находят в клетках синцитиотрофобласта.

Как происходит трансмиссия вируса от матери плоду, до настоящего времени не ясно. Маловероятна передача через кровь, т.к. ВПЧ лишь иногда обнаруживается в лейкоцитах крови.

Наиболее вероятно восходящая ВПЧ-инфекция околоплодных вод и плаценты. Настораживают сообщения об обнаружении ВПЧ в амниотической жидкости беременных, о возрастании частоты папилломавирусных поражений гортани и бронхов у детей, что свидетельствует об инфицировании во время беременности. Так, ДНК ВПЧ обнаруживается у 33,0% новорожденных в аспирате из носоглотки, а также в амниотической жидкости у ВПЧ-позитивных женщин.

Возможна передача и при непосредственном соприкосновении (кожный контакт), а также при родах - заражение новорожденного от инфицированной матери.

Третий возможный путь - инфицирование во время зачатия через сперму.

Особой формой ПВИ-инфекции является рецидивирующий папилломатоз респираторного тракта. Он представляет собой доброкачественное опухолевидное заболевание - разрастание эпителия носоглотки по всему респираторному тракту - от полости носа до периферии легких. Наиболее часто поражается гортань. Выделяют две формы респираторного рецидивирующего папилломатоза: юношеский, с началом заболевания либо в младенческом возрасте, либо в возрасте 11-12 лет, и взрослый респираторный папилломатоз, возникающий в возрасте 30-40 лет и старше 60 лет. В этиологии респираторного рецидивирующего папилломатоза наиболее часто участвуют 6 и И типы ВПЧ, которые известны как возбудители генитального кондиломатоза. Если новорожденным детям ВПЧ передается в родах от инфицированной матери, то респираторный рецидивирующий папилломатоз у взрослых считают результатом сексуальной передачи.

Эпидемиология рака шейки матки повторяет эпидемиологию папилломавирусной инфекции (ПВИ). Основным этиологическим агентом РШМ является вирус папилломы человека (ВПЧ), что было подтверждено как эпидемиологическими, так и молекулярно-биологическими исследованиями. ВПЧ является также причиной дистрофических и злокачественных заболеваний вульвы и влагалища у женщин и полового члена у мужчин (Козаченко В.П., 2001).

Вирус папилломы человека (ВПЧ) относится к подгруппе А семейства *Papoviridae*, поражающей человека, крупный рогатый скот и птиц. ВПЧ строго эпителиотропен, поражает кожу, слизистые оболочки гениталий и других органов (гортань, бронхи, ротовая полость, глаза). Вирусы папилломы человека - мелкие ДНК содержащие вирусы, особенностью которых является пролиферативное влияние на эпителиоциты кожи и наружных слизистых. Диаметр вирусных частиц составляет 55 нм. Вирус не имеет внешней оболочки. Капсид вируса состоит из 72 капсомеров. В настоящее время известно более 120 типов ВПЧ. В зависимости от степени онкогенного риска ВПЧ делятся на группы:

- **ВПЧ** низкого онкогенного риска (6, 11, 42, 43, 44 типы)
- **ВПЧ** высокого онкогенного риска (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 48, 51, 52, 58, 56, 59, 68)

Типы ВПЧ, обнаруженные при различных поражениях кожи и слизистых оболочек (Villiers E.M., 1989)

Клинические проявления	ВПЧ-типы
Кожные поражения	
Подошвенные бородавки	1, 2, 4
Обычные бородавки	2, 4, 26, 27, 29, 57
Плоские бородавки	3, 10, 28, 49
Бородавки Бютчера	7
Бородавчатая эпидермодисплазия	5, 8, 9, 10, 12, 15, 19, 36
Небородавчатые кожные поражения	37, 38
Поражения слизистых гениталий	
Condylomata accuminata	6, 11, 42-44, 54
Некондиломатозные поражения	43, 51, 52, 55, 56, 57-59, 61, 64, 67-70
Карцинома	16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 54, 56, 66, 68
Поражения слизистых оболочек не гениталий	
Папиллома гортани	6, 11, 30
Карцинома шеи, языка	2, 6, 11, 16, 18, 30

Источником возбудителя инфекции является больной человек или носитель. Ведущий механизм передачи ВПЧ - контактный, основной путь передачи возбудителя - половой - от 50 до 70% сексуально активных мужчин и женщин инфицируются ВПЧ при половых контактах, при этом барьерные методы контрацепции недостаточно эффективны.

Пути передачи и инфицирования ВПЧ:

1. Половой путь передачи. Инфицирование ВПЧ происходит при генитально-генитальном половом акте, мануально-генитальном и орально-генитальном половых контактах.
2. Вертикальный путь передачи. Доказана повышенная чувствительность эпителия шейки матки к вирусу папилломы человека в период беременности. Известно, что эстрогены и прогестерон увеличивают экспрессию вируса папилломы человека 16 типа в цервикальном эпителии и способствуют клеточной пролиферации и канцерогенезу (Schneider A. et al., 1987 Arbeit J.M. et al., 1996, Pater A. et al., 1990). Изменение иммунитета при беременности, направленное на сохранение беременности, также способствует возможности развития ПВИ.
3. Допустима, но не подтверждена передача ВПЧ через нижнее белье, хирургические перчатки, инструменты для биопсии и другие предметы, обсемененные ВПЧ.

Вирус очень контагиозен и быстро размножается в организме человека. Инкубационный период составляет от 1 до 20 месяцев (обычно 3-6 месяцев), но может растягиваться на годы.

Пик частоты распространения ПВИ у женщин наблюдается в возрасте от 18 до 24 лет, частота выявления ПВИ у женщин моложе 24 лет в 2 раза выше, чем у женщин старше 35 лет. По данным исследований последних лет, до 82% женщин считаются инфицированными уже через 2 года после сексуального дебюта (Brown D.R. et al., 2005), при этом даже при одном партнере 20% женщин заражены (Ley S. et al. 1991).

ВПЧ способен длительно находиться - персистировать и размножаться в поверхностном слое эпителия. В литературе имеются сведения о том, что внедрение ПВИ-инфекции происходит на уровне незрелых клеток эпителия кожи и слизистых оболочек (базальный слой). Результатом этого внедрения является пролиферация клеток, но без продукции вирусных частиц, поскольку пролиферирующие клетки эпителия не способны поддерживать жизненный цикл вирусов. Полная репликация ВПЧ происходит только в высокоспециализированных клетках многослойного плоского эпителия: зернистых, шиповатых клетках кожи, поверхностных эпителиоцитах слизистой шейки матки. Динамика ВПЧ-инфекции заключается либо в ее регрессии, то есть элиминации вирусного пула клеток, либо в прогрессии, сопровождающийся включением ВПЧ ДНК в клеточный геном и появлением злокачественной трансформации.

Наличие клинических проявлений и исход инфекции зависит от типа вируса.

Персистирующая инфекция, вызванная типами вируса низкого онкогенного риска (6, 11, 42, 43, 44, 73), вызывает образование остроконечных кондилом у мужчин и женщин, а также диспластических изменений шейки матки, вульвы и влагалища низкой степени, требующих лечения. Кондиломатоз развивается через 2-3 мес после инфицирования ВПЧ, в 20-30% случаев наступает самоизлечение, а приблизительно у 30% больных наблюдаются рецидивы. Персистирующая папилломавирусная инфекция заканчивается раком лишь в 1,5% случаев.

Типы ВПЧ высокого онкогенного риска (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68) способны вызывать злокачественную трансформацию эпителия шейки матки, вульвы и влагалища, приводящую к инвазивному раку. Цервикальная интраэпителиальная неоплазия 2/3 степени возникает в большинстве случаев в течение 6 месяцев ~ 3 лет после инфицирования ВПЧ.

Развитие цервикальной карциномы в большинстве случаев происходит в течение 10 лет.

Факторы риска инфицирования ВПЧ:

- раннее начало половой жизни;
- наличие большого числа и частая смена половых партнеров, высокая распространенность инфекций, передающихся половым путем;
- молодой возраст;
- курение, алкоголь;
- беременность;
- эндометриоз;
- эндогенные факторы (авитаминоз, изменение иммунного статуса).

Классификация ВПЧ-ассоциированных поражений нижнего отдела гениталий (С.И. Роговская, 2005).

1. Клинические формы (видимые невооруженным глазом)

- Экзофитные кондиломы (типичные остроконечные, папиллярные, папуловидные и др.)
- Симптоматические CIN.

2. Субклинические формы (не видимые невооруженным глазом, бессимптомные, выявляемые только при кольпоскопии и/или цитологическом или гистологическом исследовании):

- плоские кондиломы (типичная структура с множеством койлоцитов);
- малые формы (различные изменения многослойного плоского и метапластического эпителия с единичными койлоцитами)
- инвертированные кондиломы с локализацией в криптах;
- кондиломатозный цервицит и вагинит.

3. Латентные формы (отсутствие клинических, морфологических и гистологических изменений при обнаружении ДНК ВПЧ).

4. Цервикальная интраэпителиальная неоплазия (CIN), плоскоклеточные интраэпителиальные поражения (SIL) и рак шейки матки:

- CIN I - слабая дисплазия с койлоцитозом, дискератозом или без них;
- CIN II - умеренная дисплазия с койлоцитозом, дискератозом или без них;
- CIN III - тяжелая дисплазия или карцинома *in situ* с койлоцитозом, дискератозом или без них;
- микроинвазивная плоскоклеточная и железистая карцинома.

Примечание: вестибулярный папилломатоз следует рассматривать как собирательное понятие, включающее в большинстве случаев плоскоклеточные микропапилломы (псевдокоидиломы), не имеющие признаков ПВИ, и, реже, мелкие экзофитные кондиломы.

Течение папилломавирусной инфекции **во время беременности** имеет свои особенности.

Известно, что эстрогены и прогестерон увеличивают экспрессию вируса папилломы человека в цервикальном эпителии и способствуют клеточной пролиферации и канцерогенезу (Schneider A. et al., 1987 Arbeit J.M. et al., 1996, Pater A. et al., 1990), а во время гестации отмечается чрезвычайно высокий выброс половых гормонов. Из-за усиления васкуляризации, активного метаболизма в тканях, изменения микробиоценоза

влагалища, снижения компенсаторных возможностей систем иммунитета повышается риск заражения и заболеваемость различными инфекциями.

Беременность может являться фактором риска развития НИИ и способствовать активной репликации и персистенции вируса папилломы человека. При этом латентная форма ПВИ может перейти в суб- и клинические формы (С.И. Роговская, 2005).

Во время беременности видимые кондиломы часто рецидивируют, имеют тенденцию к разрастанию, становятся рыхлыми, могут достигать гигантских размеров.

Диагностика ПВИ

1. **Клинико-визуальный метод** диагностики является одним из наиболее распространенных методов в диагностике ВПЧ- инфекции. С помощью рутинного осмотра ШМ и влагалища с добавлением теста с 3-5% уксусной кислоты и раствором Люголя выявляется большинство выраженных патологических состояний шейки матки.

2. **Кольпоскопия** представляет собой высокоинформативный и недорогой метод ранней диагностики ВПЧ, без которого сегодня невозможно представить обследование женщины с гинекологической патологией. Наиболее популярной разновидностью его является расширенная кольпоскопия, включающая в себя осмотр и ревизию состояния слизистой оболочки шейки матки, влагалища и вульвы при увеличении с помощью микроскопа в 7-30 раз и применением некоторых эпителиальных тестов, при которых оценивается реакция тканей в ответ на их обработку различными медикаментозными средствами.

3. Цитологический метод диагностики.

Цитологический скрининг признан классическим методом и рекомендован ВОЗ для проведения в масштабах национальных программ. Чувствительность цитологического метода исследования, по данным разных авторов, составляет 66-83%, специфичность - 60-85%. Подсчитано, что скрининг женщин в возрасте 25-64 лет с интервалом в 5 лет может привести к снижению смертности от РШМ на 84%.

Наиболее качественные препараты с использованием взятого цитологического материала можно получить при применении жидкостной цитологии, анализ которой можно эффективно проводить с помощью компьютера. Собранные с помощью цервикальной щетки клетки помещаются в жидкую консервированную среду. В лаборатории тонкий слой суспензии помещается на стекло для изучения. Оставшийся образец сохраняется для проведения тестирования на ВПЧ. Данные свидетельствуют, что методика жидкостной цитологии уменьшает число ложноотрицательных результатов по сравнению с Рар гестом и повышает выявляемость цервикального рака.

4. **Молекулярно-биологические методы** диагностики, направленные на обнаружение мельчайших частиц ДНК вируса папилломы в материале.

Методы обнаружения ДНК вирусов папилломы человека

Категории методов	Названия методов
Неамплификационные	Дот-блот, саузерн-блот гибридизация, гибридизация in situ на фильтре и в ткани
Амплификационные	Полимеразная цепная реакция - ПЦР, лигазная цепная реакция - ЛЦР
Сигнальные амплификационные	Система гибридной ловушки - Digene Hybrid Capture System II

В настоящее время в развитых странах внедрен метод, позволяющий определить вирусную нагрузку, - ВПЧ Digene - тест, который имеет несомненные преимущества, так как позволяет не только выявить 13 высокоонкогенных типов ВПЧ, но и определить клинически значимую концентрацию ДНК в ткани, которая может служить прогностическим критерием развития заболевания и определить тактику врача в каждой

конкретной ситуации. Метод одобрен организацией по контролю за качеством лекарственных и пищевых средств (РВА) как скрининговый метод в США.

5. Гистологический метод диагностики.

Распространенность ПВИ среди беременных

В МОНИИАГ было проведено комплексное обследование 700 беременных с целью выявления ПВИ.

При скрининговом обследовании беременных вирус папилломы человека был выявлен у 66,6% пациенток.

Результаты обследования беременных с различными заболеваниями шейки матки показали, что ПВИ преобладает у пациенток с CIN - 95,5%, у беременных с эктопией - 32,4%, с лейкоплакией - 56,0%, после хирургического лечения CIN - 42,0%, при полипах - 38,8%.

Следует отметить, что даже при неизменной шейке матки ВПЧ выявлялся у каждой третьей беременной (34,0%).

Цитологические признаки папилломавирусного поражения шейки матки отмечались у 12,0% беременных с неизменной шейкой матки только во II и III триместрах беременности.

У беременных с эктопией койлоциты в сочетании с дискератозом МПЭ были выявлены в I триместре у 7,4%, во II триместре - у 25,9% и в III триместре - у каждой третьей пациентки (31,5%).

У беременных с полипами цервикального канала цитологические признаки папилломавирусного поражения шейки матки были обнаружены у каждой пятой беременной (20,8%).

Несмотря на хирургическое лечение CIN на этапе прегравидарной подготовки и последующее наблюдение за этими пациентками, частота рецидивов CIN у них во время беременности составила 4,0% на фоне папилломавирусной инфекции (наличие койлоцитов).

У беременных с лейкоплакией шейки матки койлоциты определялись более чем у половины пациенток (56,0%). Чаще всего признаки папиллома- вирусного поражения шейки матки были обнаружены у беременных с диагностированной CIN - у 73,3% и 77,7% пациенток в I и II триместрах соответственно.

Представленные данные еще раз подтверждают, что цитологический метод исследования в настоящее время остается ведущим в диагностике заболеваний шейки матки. К сожалению, до сих пор среди гинекологов существует ошибочное мнение об опасности углубленного цитологического обследования шейки матки у беременных из-за возможных осложнений. В то же время высокая выявляемость заболеваний шейки матки во время беременности диктует необходимость обязательного цитологического исследования эктоэндоцервикса у беременных при постановке их на учет.

При кольпоскопическом исследовании остроконечные кондиломы вульвы и влагалища были выявлены у 62,0% беременных. Они представляли собой возвышающиеся над поверхностью слизистой фиброэпителиальные образования неправильной формы с пальцеобразными или конусовидными выступами на тонкой ножке, реже - на широком основании в виде одиночного узелка, либо в форме множественных выростов, напоминающих цветную капусту или петушиные гребни. Поверхность кондилом покрыта многослойным плоским эпителием и нередко кератинизирована. В подлежащей строме располагаются сосуды. Возникающие в ряде случаев в строме воспаления, расстройство микроциркуляции и отек способствуют присоединению вторичной инфекции.

У 5,3% беременных были выявлены кондиломы шейки матки в виде опухоли с почковидными сосочками, равномерно располагающимися по ее поверхности и образующими повторяющийся рисунок.

У 9,0% беременных имелись гигантские кондиломы наружных половых органов и влагалища, величиной до 7,0 см.

Состояние местного иммунитета

Наличие доброкачественных заболеваний шейки матки и ПВИ сопровождалось резким снижением местного иммунитета, наиболее выраженным у беременных с ON. Оно проявлялось уменьшением продукции секреторного иммуноглобулина А (slgA), который является основным показателем иммунологической защиты, и увеличением продукции иммуноглобулинов IgA, IgM и IgG. На фоне ИППП у беременных с эктопией в вагинально-цервикальном секрете наблюдалось изменение содержания иммуноглобулинов всех изотипов: slgA составил $3,5 \pm 0,5$ мкг/мл, IgA - $38,1 \pm 1,6$ мкг/мл, IgG - $1028,6 \pm 46,5$ мкг/мл, IgM ~ $11,5 \pm 0,9$ мкг/мл. Наиболее выраженные изменения в содержании иммуноглобулинов всех изотипов были у беременных с CIN. Характерным являлись крайне низкая продукция slgA ($2,2 \pm 0,5$ мкг/мл) и высокий уровень Ig M ($24,8 \pm 0,9$ мкг/мл), который рассматривают как маркер воспаления. Средние значения IgA составили $24,2 \pm 1,6$ мкг/мл, IgG - $1248,6 \pm 46,5$ мкг/мл. У беременных II группы уровень секреторного иммуноглобулина А составил $12,2 \pm 0,5$ мкг/мл, IgA - $36,5 \pm 0,5$ мкг/мл, IgM - $2,6 \pm 0,5$ мкг/мл, IgG - $456,5 \pm 35,5$ мкг/мл.

Проведенное сравнительное исследование свидетельствует о том, что степень нарушения местного иммунитета прямо пропорциональна тяжести заболевания шейки матки.

Полученные результаты подтверждают связь между заболеваниями шейки матки и дисфункцией местного иммунитета, что имеет большое значение для выбора адекватной иммунокорректирующей терапии.

Принципы лечения ПВИ и возможности профилактики

На сегодняшний день в арсенале практикующих врачей имеется множество методов лечения аногенитальных кондилом, однако эффективность их варьирует от 30 до 90%, и ни один из методов не является панацеей. Частота рецидивов достаточно высока - до 25% при любом способе лечения.

Специфического противовирусного препарата для подавления ПВИ не существует. Задача терапии - устранение клинических и субклинических форм ПВИ. Два основных направления терапии - удаление кондилом и атипически измененного эпителия и стимуляция противовирусного иммунного ответа.

I. Деструктивные методы:

Физические (хирургическое иссечение; электрохирургические методы; криотерапия; лазеротерапия; радиоволновой метод).

Химические (азотная кислота; трихлоруксусная кислота (ТХУ); солко- дерм).

II. Цитотоксические препараты: подофиллин (ПФ); подофиллотоксин (ПФТ); 5-фторурацил.

III. Иммунологические методы: α -, β -, γ -интерфероны.

IV. Комбинированные методы: сочетанное применение различных методов.

При выборе наиболее оптимального метода в каждом конкретном случае необходимо руководствоваться основными характеристиками: эффективность при данной патологии; частота рецидивов после лечения; переносимость (минимум побочных эффектов); простота выполнения процедур.

В то же время при беременности выбор применения различных методов лечения крайне ограничен, так же как и не определены оптимальные сроки беременности, в которые целесообразно их применять.

Алгоритм ведения беременных с ПВИ

I этап - обследование

- Диагностика и лечение других инфекций половых органов и дисбиоза влагалища
- Расширенная кольпоскопия
- Обнаружение ДНК ВПЧ с типированием
- Цитологическое исследование (Pap-тест)

II этап - определение тактики ведения

- Показания для наблюдения: латентная форма ПВИ, вестибулярный папилломатоз.
- Показания для лечения: остроконечные кондиломы вульвы, влагалища, шейки матки.
 - Тактика ведения беременных с CIN I должна быть контролирующей - выжидательная с динамическим кольпоскопическим наблюдением и цитологическим контролем, с окончательным лечением шейки матки после родов.
 - При наличии признаков ПВИ и CIN J-III проводится противовоспалительное лечение, коррекция микробиотоза влагалища, после чего необходимо повторить Pap-тест.
 - При наличии повторно признаков ПВИ, CIN II III у беременных или ухудшении результатов кольпоскопического или цитологического исследования показаны биопсия шейки матки с гистологическим исследованием и консультация онколога.
 - При выявлении CIN III необходима обязательная консультация у онколога, при выявлении CIN III во II-III триместрах возможно пролонгирование беременности под динамическим цитологическим и кольпоскопическим контролем 1 раз в 3 недели, с последующим лечением после родоразрешения
 - Показаниями к биопсии шейки матки при беременности являются: атипичные цитологические и кольпоскопические картины, подозрительные на рак (неоднородная поверхность, экзофит, эрозия или изъязвления и атипичная васкуляризация).

III этап - комплексное обследование и определение тактики ведения в послеродовом периоде в сроки 6 недель - 6 месяцев на основании данных кольпоскопии, цитогистологической переоценке предшествующих данных.

Лечение заболеваний, с ВПЧ, во время беременности необходимо проводить дифференцированно по показаниям в любые сроки, но предпочтительно в I триместре (С.И. Роговская, 2005).

Перед деструктивными методами лечения рекомендуется провести комплексное обследование, лечение сопутствующих воспалительных заболеваний гениталий.

Методами выбора для лечения остроконечных кондилом у беременных являются радиоволновая терапия и применение химических коагулянтов - солкодерм, трихлоруксусная кислота. Возможно применение лазерной терапии; электрокоагуляции, хирургического метода и криотерапии.

Наиболее приемлемым методом с позиции онкогинекологии является радиоволновой метод, так как весь удаленный материал доступен гистологическому исследованию. Это принципиально отличает его от лазерной и криодеструкции, где вообще нет материала, и от электроножевого лечения, при котором происходит обугливание тканей. Удаление крупных остроконечных кондилом вульвы, влагалища и шейки матки проводится под местным обезболиванием радиохирургическим методом («Surgitron») с использованием радиопетли в режиме «разрез и коагуляция» (мощностью 2-4 ед.). Применение высокочастотных волн (3,8 МГц) обеспечивает бесконтактный разрез ткани и позволяет удалять полиповидные образования бескровно, безболезненно, без травматизации окружающих тканей и получить полноценный материал для гистологического исследования.

В связи с риском неблагоприятного воздействия на плод ко время беременности противопоказан прием цитостатических препаратов, которые, обладая

антипролиферативной активностью, способствуют разрушению клеток, воздействуя как на поврежденные так и на здоровые клетки.

Обязательным методом лечения ПВИ у беременных является **иммунокорректирующая терапия**. Перспективным в этом плане является применение интерферонов (ИФН) и их индукторов. Интерфероны являются эндогенными цитокинами, обладающими противовирусными, антипролиферативными и иммуномодулирующими свойствами. Существует три основных класса интерферонов: α -интерферон (лейкоцитарный), β -интерферон (фибробластный), γ -интерферон (Т-лимфоцитарный). Имеются данные об отличиях в иммунном ответе при инфицировании высоко- и низкоонкогенными типами вируса папилломы человека. При наличии ВПЧ 16-18 типа отмечается снижение продукции α - и γ -интерферонов, увеличение сывороточного ИФН, спонтанная продукция ИФН, приводящие к дисбалансу в клеточном иммунитете и, как следствие, к тяжелому течению заболевания.

Во время беременности применяются внутривлагалищные, ректальные и наружные средства, системные препараты.

Интерферонотерапия у беременных проводится со второй половины гестации. Генферон является оптимальным препаратом для иммунокоррекции при беременности. Он содержит интерферон- $\alpha 2b$, таурин, обладающий антиоксидантным, репаративным, противовоспалительным и мембраностабилизирующим эффектами, и анестезин, оказывающий симптоматическое действие. ИФП- α - наиболее широко используемый в клинической практике ИФН. Помимо прочего, играет роль «первой скрипки» среди интерферонов в гинекологической, урологической и дерматовенерологической практике. Кроме того, доказана протективная эффективность ИФП при заболеваниях, вызванных внутриклеточными микроорганизмами паразитами (хламидиями, микоплазмами и т.д.). Очевидно, эффект в данном случае также связан с подавлением синтеза белков и активацией фагоцитоза.

Генферон выпускается в виде суппозиториев 250 000 МЕ, 500 000 МЕ и 1 000 000 МЕ для ректально или вагинального применения. Беременным назначаются обычно свечи по 250 000 МЕ 2 раза в день в течение 10 дней. При применении Генферона создается высокая концентрация интерферона в очаге инфекции, что способствует быстрому купированию субъективных симптомов, снижению доз и длительности курса антибиотикотерапии. При этом наблюдается значительное увеличение содержания секреторного иммуноглобулина sIgA в шейечно-вагинальном секрете, свидетельствующее об активации местного иммунитета, и уменьшение IgG, что является подтверждением элиминации возбудителя. То есть применение генферона в комплексном лечении ИППП у беременных оказывает положительное влияние на состояние местного иммунитета и повышает эффективность противомикробной терапии.

Коррекция микробиоценоза влагалища в первом триместре у беременных проводится с применением местных препаратов, разрешенных к применению в первом триместре: гексикон, бетадин, пимафуцин.

Эффективным средством для лечения вагинального кандидоза (ВК) во время беременности уже в первом триместре является Пимафуцин (натамицин) - противогрибковый антибиотик группы полиеновых макролидов, обладающий фунгицидной активностью в отношении различных видов грибов рода *Candida*. Он применяется в виде крема, вагинальных суппозиториев (по 1 суппозиторию) на ночь в течение 3-6 дней. Пимафуцин обладает высокой эффективностью, отсутствием способности вызывать резистентность у различных видов грибов и минимальным риском побочных эффектов.

После 12 недель целесообразно применение комбинированных препаратов местного действия. Благодаря удачно подобранным компонентам Тержинан обладает всеми достоинствами современного средства для местного лечения вульвовагинитов различной этиологии. Препарат Тержинан представляет собой комбинацию тернидазола 200 мг, неомицина сульфата 100 мг, нистатина 100 000 Ед, преднизалона 3 мг и масла гвоздики и герани в качестве эксципиента. Тержинан обладает широким антимикробным действием,

антиаллергическим действием, положительно воздействует на слизистую влагалища, не подавляя сапрофитную микрофлору препятствует развитию кандидоза. Применение местно этого препарата создает его высокую концентрацию непосредственно во влагалище и эктоцервиксе, быстро действует, при этом отсутствуют системные эффекты.

Во время беременности также возможна терапия препаратом растительного происхождения Эпиген, обладающим противовирусной активностью.

У больных с папилломавирусной инфекцией часто наблюдается нарушение микробиоценоза влагалища - резкий дефицит лактобацилл, избыток условно- патогенной микрофлоры. Отмечается значительная обсемененность дрожжеподобными грибами. В большом проценте случаев имеет место инфицированность микроорганизмами, передающимися половым путем. - хламидиями, генитальными микоплазмами вирусом простого герпеса 2 типа. Необходимы назначение этиотропной терапии, применение местных комбинированных препаратов, а также коррекция микробиоценоза влагалища назначением биопрепаратов - эубиотиков - лактобактерина и бифидобактерина.

При наличии урогенитальной инфекции проводится лечение после 12 недель гестации. Терапия инфекций, вызванных внутриклеточными возбудителями (хламидии, микоплазмы), предполагает назначение антибиотиков с высокой природной активностью и способностью проникать внутрь эпителиальных клеток, создавая там высокие концентрации. Таким требованиям в наибольшей степени удовлетворяют макролиды, в частности джозамицин (Вильпрафен). Джозамицин действует как на хламидии, так и на все клинически значимые микоплазмы. При урогенитальных инфекциях он обычно назначается по 500 мг 3 раза в день в течение 7-10 дней. Джозамицин хорошо проникает через биологические мембраны и создаст высокие внутриклеточные концентрации. Его эффективность, по данным клинических исследований, при хламидийных и микоплазменных инфекциях урогенитального тракта составляет 95-97% при очень низкой частоте рецидивов инфекции. Достоинствами препарата в отличие от ряда других макролидов также является отсутствие стимулирующего влияния на моторику кишечника и минимальный риск лекарственных взаимодействий.

Вопрос о родоразрешении у женщин с ПВИ решается индивидуально. Проведенные исследования свидетельствуют о том, что абдоминальное родоразрешение не снижает риск инфицирования плода (Sedlacek T. V., Lindheim S. et. al., 1989), описаны случаи рождения детей путем операции кесарева сечения с папилломатозом гортани.

Высокая частота ПВИ у беременных, способность участия вируса папилломы человека в процессах канцерогенеза диктуют необходимость оптимизации прегравидарной подготовки женщин, включающей комплексное обследование с целью выявления ВПЧ и проведения его типирования и лечения ВПЧ-ассоциированных заболеваний на этапе планирования беременности.

- При планировании беременности субклинические формы инфекции, так же как и CIN. должны быть вылечены еще до беременности.
- Носительство ВПЧ не является противопоказанием для беременности.

Первичная профилактика заболеваний, ассоциированных с папилломавирусной инфекцией, заключается в снижении вероятности или предотвращении заражения, что достигается путем реализации комплекса профилактических и противоэпидемических мероприятий. Полностью излечить женщину от вирусоносительства не представляется возможным, поэтому адекватная прегравидарная подготовка является достаточной мерой профилактики обострения ПВИ при беременности.

В настоящее время наиболее эффективным средством первичной профилактики ПВИ является вакцинация, как способ воздействия на третье звено эпидемического процесса - восприимчивое население.

Международная организация по исследованиям в области рака (IARC) заявляет, что предотвращение заражения и персистенции ВПЧ однозначно можно считать профилактикой рака шейки матки и ПВИ является вакциноуправляемой инфекцией [20].

Учитывая рост инфицированности ВПЧ во время беременности. на этапе прегравидарной подготовки целесообразно проводить вакцинопрофилактику ВПЧ-ассоциированных заболеваний у пациенток, не инфицированных ВПЧ высокого канцерогенного риска (16, 18 типы).

В настоящее время в России зарегистрированы 2 вакцины: бивалентная вакцина Церварикс против ВПЧ 6, 11, 16, 18 типов и квадριвалентная вакцина Гардасил против ВПЧ 6, 11, 16, 18 типов.

Гардасил зарегистрирована более чем в 109 странах мира, в том числе в Российской Федерации - с 2006 года, и является первой вакциной против рака шейки матки и предраковых заболеваний вульвы, влагалища и шейки матки.

Показаниями для ее применения являются: профилактика предраковых диспластических состояний у детей и подростков в возрасте от 9 до 17 лет и у молодых женщин в возрасте от 18 до 26 лет:

- рака шейки матки
- рака вульвы, рака влагалища
- генитального кондиломатоза, предраковых дисплазий (AIS, CIN 2/3, VIN 2/3, VaIN 2/3, CIN1).

Применение вакцины Гардасил рекомендовано: Всемирной Организацией Здравоохранения (ВОЗ, Дек. 12, 2006), Экспертным Советом по Лекарственным Препаратам Австралии (РВАС, 2006). Американской Коллегией Акушеров и Гинекологов (ACOG). Обществом Медицины Подросткового Возраста (SAM). Квадριвалентная вакцина Гардасил включена в национальные календари профилактических прививок в 29 странах мира, в 6 странах вакцинация проводится и мальчикам, и девочкам.

Профилактическая эффективность применения Гардасил

Квадριвалентная вакцина 100,0%-но эффективна (95%-ный доверительный интервал (CI): 92,9-100) в отношении возникновения умеренных или тяжелых предраковых заболеваний, вызванных ВПЧ 16 или 18 типов. По данным, опубликованным в 2007 г., квадριвалентная вакцина обеспечивала перекрестный иммунитет против предраковых заболеваний, ассоциированных с 10 типами ВПЧ, не входящими в состав вакцины, по отношению к этим типам вируса составил около 38%. В то же время по отношению к двум из десяти типов вируса (45 и 31) коэффициент эффективности составил 68,0% [9]. У женщин с отсутствием в анамнезе папилломавирусной инфекции или наличия вялотекущей инфекции в настоящем, вызванных соответствующими генотипами ВПЧ, применение вакцины обеспечивает практически 90,0% эффективность в отношении предотвращения инфицирования ВПЧ данных генотипов.

Список литературы

1. Александрова ВЗ.Н., Лыщев А.А., Сафронникова Н.Р. ПВИ у здоровых женщин Санкт-Петербурга // Вопросы Онкол.-2000.- тб.- №2.-с. 175-179
2. Башмакова М.А., Савичева А.М. Вирусы папилломы человека и их роль в образовании опухолей. – М.: Медицинская книга, Н.Новгород: НГМА, 1999, 16с
3. Бебнева Т.Н., Прилепская В.Н. Папилломавирусная инфекция и патология шейки матки // Гинекология. – 2001, т.3. – №3. – С.77-81
4. Злокачественные новообразования в России в 2003 году (заболеваемость и смертность). / под ред. В.И. Чиссова, В.В. Старгородского, Г.В. Петровой – М.: МНИОИ им.П.А. Герцена, 2005 – 256с
5. Казаченко В.П. Рак шейки матки // Современная онкология. – 2001. – Т.2-№2.-С.2-4
6. Коломиец Л. А., Уразова Л.Н. Генитальная папилломавирусная инфекция и рак шейки матки. - Томск: Изд-во НТЛ. 2002. 100 с
7. Лялина Л.В. Эпидемиологические закономерности злокачественных новообразований, ассоциированных с хроническими вирусными, инфекциями, и развитие системы; эпидемиологического надзора: Дисс....докт.мед.наук.СПб., 2005
8. Минкина Г.Н., Манухин И.Б., Франк Г.А. Пред- рак шейки матки.- М.,: Аэрограф-медиа, 2001,- 200 с

9. Минкина Г.Н. Вакцинопрофилактика рака шейки матки и других заболеваний, ассоциированных с папилломавирусной инфекцией // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. - 2007; №6 (37). -с47-51
10. Логинов О.В., Алешкин В.А., Брико Н.И. Папиллома вирусная инфекция и ее вакцинопрофилактика // Вакцинация. Информационный бюллетень. – 2008, №1-2(52) – С.11-13
11. Роговская С. И. Вакцины- против вируса папилломы человека: новые возможности профилактики цервикального рака // Гинекология-2007-Т.9-№.1-С.15-20
12. Роговская С.И. Папилломавирусная инфекция у женщин и патология шейки матки // Руководство для практикующего врача. М. «ГЭОТАР-Медиа». 2005, 144с
13. Роль опухоль-ассоциированных типов папилломавирусной инфекции гениталий в генезе фоновых заболеваний эктоцервикса, дисплазии и преинвазивного рака шейки матки. / Максимов С.Я., Савичева А.М., Башмакова М.А., Шаймарданова Г.И., Шипицына Е.В., Рыбина Е.В. // Вопросы онкологии. - 1999, Т.-45. - № 6. - С. 267-269
14. Таточенко В.К., Озерцовский П.А, Иммунопрофилактика-2007, Справочник, М. 2007, 104-106
15. Трушина О.И., Новикова Е.Г. Роль папилломавирусной инфекции в генезе рака шейки матки. // Российский онкологический журнал. Москва, №1.2005, с,45-51
16. Этиологическая роль вируса папилломы человека в развитии рака шейки матки: генетические и патогенетические механизмы, возможности терапии и профилактики /В.И. Киселев, Л.А. Ашрафян и соавт. // Гинекология. – 2004.№4. – Т.6. – С.174-180
17. Clifford GM, Goncalves MA, Franceschi S Human papillomavirus types among women infected with human immunodeficiency virus: a meta-analysis. AIDS. 2006; 20: 2337-2344
18. Parkin DM, Bray F. The burden of HPV-related cancers. Vaccine. 2006;24 (Suppl 3):S11-S25
19. Preparing for the introduction of HPV vaccines; policy and programme guidance for countries, WHO Geneva, 2006 (WHO/RHR/06/11)
20. Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) // MMWR (Morbidity and Mortality Weekly Report March, 23,2007 / Vol.56 (RR02); 1-24
21. Schilffman MH. Recent progress in defining the epidemiology of human papillomavirus infection and cervical neoplasia. J Natl Cancer Inst. 1992; 84:394-398