

На правах рукописи

**Кошель
Елена Николаевна**

**ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ У ЖЕНЩИН С
ПАПИЛЛОМАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ**

14.01.01 – акушерство и гинекология

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени кандидата
медицинских наук



Москва – 2010

Работа выполнена в ГОУ ДПО «Российская медицинская академия последиplomного образования Росздрaвa».

Научный руководитель

Заведующий кафедрой акушерства и гинекологии ГОУ ДПО РМАПО Росздрaвa

доктор медицинских наук, профессор **Подзолкова Наталья Михайловна**

Официальные оппоненты:

Научный консультант

ООО «Высокие технологии Медиком»

доктор медицинских наук, профессор **Демидова Елена Михайловна**

Ведущий научный сотрудник

Научного центра акушерства, гинекологии

и перинатологии им. В.И. Кулакова

Росмедтехнологий

доктор медицинских наук

Роговская Светлана Ивановна

Ведущая организация:

ГОУ ВПО «Российский государственный медико-стоматологический университет».

Защита диссертации состоится 16 июня 2010г. в 11 часов на заседании диссертационного совета Д 212.203.01 при ГОУ ВПО «Российский государственный университет дружбы народов» (119333. г. Москва, ул. Фотиевой, д. 6).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ГОУ ВПО «Российский государственный университет дружбы народов» (117198. г. Москва, ул. Миклуха – Маклая, д. 6).

Автореферат разослан «___» _____ 2010г.

Ученый секретарь диссертационного совета,

доктор медицинских наук, профессор

Ординц Ирина Михайловна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы

В настоящее время остается актуальной проблема профилактики акушерских и перинатальных осложнений, причинно связанных с оппортунистической вирусной и бактериальной инфекцией (Демидова Е.М., 2002; Сидельникова В.М., 2003; Стрижаков А.Н., 2003; Арестова И.М. и соавт., 2006).

Особое значение приобретают инфекционные процессы, клиническая манифестация которых возможна лишь в условиях иммунодефицитов. К таковым относятся негативные последствия папилломавирусной инфекции человека (ПВИ), частота встречаемости которой среди беременных варьирует от 30 до 65% (Долгушина Н.В., Макацария А.Д., 2006; Karowicz-Bilińska A., 2007). Следует подчеркнуть, что не только частота, но и серьезность последствий, сопровождающих инфицирование вирусом папилломы человека (ВПЧ) женщин фертильного возраста, обычно недооцениваются.

К настоящему времени накоплены данные, свидетельствующие об участии ВПЧ в патогенезе различных форм нарушений гестационного процесса, преимущественно на его ранних стадиях (Роговская С.И., 2005; Долгушина Н.В., Макацария А.Д., 2006; Кемр Е.А. и соавт., 2001). Патогенез ВПЧ-зависимых нарушений гестации недостаточно изучен. Вместе с тем известно, что практически все эмбрио- и тератогенные факторы вызывают изменение активности иммунной системы. Исходя из этого, можно полагать, что негативное влияние ВПЧ также обусловлено иммунопатологическими механизмами, инициирующими стойкое нарушение продукции различных эмбриотропных регуляторных аутоантител (ауто-АТ) класса IgG, синтезируемых в организме матери и трансплацентарно поступающих к плоду (Полетаев А.Б., 2006; Кемр Е.А. и соавт., 2001). Такие ауто-АТ взаимодействуют с белками, участвующими в процессах раннего онтогенетического развития эмбриона и плода (белки ОБМ, S100, АСВР-14/18, МР-65 и другие), вероятно, модулируя их функциональную активность



(Волкова О.В., 1999; Вабищевич Н.К., 2000; Полетаев А.Б., 2006). Подавляющее большинство антител против антигенов собственных тканей являются физиологическими компонентами организма, участвующими в клиренсе продуктов катаболизма и обеспечении других процессов, связанных с адаптивным гомеостазом (Полетаев А.Б., 2007; Murray R.D., Naparstek Y., 2006). Для того чтобы ауто-АТ выполняли адаптивно-гомеостатические функции, необходимо поддержание их синтеза в определенных, достаточно узких рамках. Если же продукция тех или иных ауто-АТ выходит за допустимые пределы, рано или поздно развиваются патологические последствия (Полетаев А.Б., 2007; Naparstek Y. и соавт., 2000). Установлено, что у некоторых беременных, инфицированных ВПЧ, наблюдается повышение эндогенного синтеза антител (АТ) к белкам S100, что, в частности, сопровождается ростом частоты спонтанных абортов и внутриутробной гибели плода (Полетаев А.Б., 2008; Selifanova O.P., 1994). Повышение продукции АТ к S100 можно объяснить механизмом «молекулярной мимикрии», т.е. структурным сходством ряда эпитопов белков S100 и эпитопов белков ВПЧ (Полетаев А.Б., 2008; Selifanova O.P., 1994).

Белки S100 принимают участие в регуляции процессов обмена Ca^{2+} , фосфорилирования белков, организации цитоскелета, транскрипции ДНК, роста и дифференцировки клеток, регенерации, а также опухолевого роста и метастазирования. Они же участвуют в развитии нервной системы, регулируя топическую миграцию созревающих нейробластов (Полетаев А.Б., 2006, 2008). Можно предположить, что опосредованное S100 влияние на механизмы апоптоза и пролиферации способно негативно сказываться на течении и исходах беременности.

В связи с вышеизложенным актуальным является дальнейший поиск и внедрение в клиническую практику инновационных, высокоинформативных и прогностически значимых критериев диагностики, позволяющих на ранних, доклинических стадиях определять возможность развития

нарушений гестационного процесса у женщин с папилломавирусной инфекцией.

В настоящее время в клинической практике используется метод «ЭЛИ-П-Комплекс» (ELISA-detected Probability of Pathology in Pregnancy), основанный на оценке содержания естественных аутоантител, позволяющий объективно оценить условия, в которых происходит развитие эмбриона на ранних этапах органогенеза (Полетаев А.Б., 2006; Радзинский В.Е., 2009; Rojkin F. и соавт., 2006).

Цель исследования: снижение частоты осложнений гестации и улучшение перинатальных исходов у беременных с папилломавирусной инфекцией.

Задачи исследования

1. Оценить частоту встречаемости папилломавирусной инфекции у беременных.
2. Проанализировать изменения в составе эмбриотропных и эмбриотоксических ауто-АТ в сыворотке крови у беременных с бактериальными и вирусными микст-инфекциями при наличии и отсутствии папилломавирусной инфекции (с помощью метода «ЭЛИ-П-Комплекс»).
3. Изучить особенности течения беременности у женщин с папилломавирусной инфекцией.
4. Оценить влияние папилломавирусной инфекции на возникновение осложнений и особенности течения беременности.
5. Изучить прогностическое значение изменений в составе материнских регуляторных эмбриотропных и эмбриотоксических ауто-АТ для оценки состояния новорожденного.
6. Оптимизировать тактику ведения беременности с учетом этиологической связи ВПЧ с иммунологическими нарушениями и частотой развития осложнений гестационного процесса.

Научная новизна

Впервые проведено динамическое обследование беременных, инфицированных папилломавирусной инфекцией, с использованием метода «ЭЛИ-П-Комплекс» для определения уровня содержания 8 эмбриотропных АТ.

Сопоставлены особенности течения беременности и перинатальные исходы у женщин с ВПЧ-инфекцией, имеющих повышенное и нормальное содержание ауто-АТ к белку S100. Выявлена корреляция между уровнем ауто-АТ к белку S100, осложнениями течения гестационного периода и тяжестью состояния новорожденного. Предложены критерии ранней диагностики осложнений течения беременности у женщин с ПВИ.

Практическая значимость

В результате проведенного исследования проанализирована частота папилломавирусной инфекции у беременных.

Посредством иммунохимического анализа методом «ЭЛИ-П-Комплекс» были определены дополнительные диагностические критерии, позволяющие отнести беременную с ПВИ и повышенным уровнем ауто-АТ к белку S100 к группе высокого риска развития осложнений гестационного периода.

Показана высокая прогностическая ценность и диагностическая значимость определения уровня ауто-АТ к белку S100 для ранней диагностики осложнений беременности у женщин с ПВИ.

На основании ранжирования уровней ауто-АТ к белку S100 и данных дополнительных методов исследования разработаны схемы коррекции иммунологических нарушений с целью профилактики осложнений гестационного процесса у беременных с ПВИ.

С учетом полученных данных предложен алгоритм предгравидарной подготовки и ведения женщин с папилломавирусной инфекцией.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Беременные с папилломавирусной инфекцией и повышенным уровнем ауто-АТ к белку S100 относятся к группе высокого риска по развитию гестационных и перинатальных осложнений.
2. У женщин с папилломавирусной инфекцией высокоинформативным прогностическим критерием осложненного течения беременности являются уровни эмбриотропных и эмбриотоксических ауто-АТ, в частности, ауто-АТ к белку S100.
3. Показатели уровней ауто-АТ к белку S100 позволяют разделить беременных на группы риска развития осложнений гестационного периода и выработать дифференцированную лечебно-профилактическую тактику.

Апробация работы

Апробация диссертации состоялась на заседании кафедры акушерства и гинекологии ГОУ ДПО «РМАПО Росздрава» 01 июля 2009 г.

Материалы диссертации были представлены на международной научно-практической конференции «Профилактика рака шейки матки: взгляд в будущее!» (Москва, 2008 г.), 2-й Московской международной конференции «Естественный аутоиммунитет в норме и патологии» (Москва, 2009г.), на научных чтениях, посвященных памяти академика В.И. Кулакова (Москва, 14 апреля 2009 г.). Работа награждена дипломом и памятной медалью за победу в конкурсе молодых ученых (Москва, 14 апреля 2009 г.).

Публикации

По теме диссертации опубликовано 4 работы.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 146 страницах машинописного текста и состоит из введения, четырех глав, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, включающего 297 источников, из которых 115 на русском и 182 на иностранном языках. Диссертация иллюстрирована 29 таблицами, 21 рисунком, включая фотоснимки.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В соответствии с поставленными задачами проведено клинико-лабораторное обследование 109 женщин в первом триместре беременности, поступивших для стационарного лечения в гинекологические отделения ГКБ № 72 г. Москвы – базы кафедры акушерства и гинекологии ГОУ ДПО «РМАПО Росздрава».

Критерием диагностики папилломавирусной инфекции было выявление остроконечных кондилом с помощью визуального осмотра и типирования ВПЧ методом полимеразной цепной реакции (ПЦР). Исследовали мазки с поверхности шейки матки и вульвы. Выделение ДНК из клинического материала проводили с помощью набора «ДНК-сорб-А» в соответствии с инструкцией. Производили амплификацию участков ДНК вирусов папилломы человека 16/18, 31/33 и 6/11 типов с применением наборов «АмплиСенс-100-R HPV 16/18», «АмплиСенс-100-R HPV 31/33», «АмплиСенс-100-R HPV 6/11» в соответствии с инструкцией.

Иммунохимический анализ крови на содержание 8 эмбриотропных АТ проводили с помощью твердофазного ИФА на 96-луночных полистироловых планшетах и наборов иммунореагентов «ЭЛИ-П-Комплекс» (МИЦ «Иммункулус», Москва) на сроках 6–10, 16–18, 26–28 недель беременности. Оценивали содержание ауто-АТ класса IgG к хорионическому гонадотропину (ХГЧ), ДНК, фосфолипидсвязывающему b2-гликопротеину I, антиидиотических АТ, связывающих ауто-АТ анти-b2- гликопротеину I, Fc-фрагментам иммуноглобулинов, коллагену, к белку S100 и к белку МР-65. Содержание АТ, отражаемое уровнями их иммунореактивности по отношению к внутреннему контролю, оценивали согласно инструкции производителя. У каждой пациентки вычисляли парциальное повышение содержания ауто-АТ к S100. Для этого рассчитывали суммарную среднюю иммунореактивность по всем восьми АТ, определяемым с помощью «ЭЛИ-П-Комплекс». Полученную величину принимали за 100% и по отношению к ней рассчитывали относительный индивидуальный уровень

иммунореактивности АТ к S100. Величины, превышающие 115%, рассматривали как избирательно повышенные.

Бактериоскопическое и бактериологическое исследования. Мазки окрашивали по Граму, микроскопию проводили под 40-кратным увеличением. Не позднее 2 часов после забора материал засеивали на чашки Петри с кровавым, молочно-солевым агаром, средой Эндо, бульоном Хотингера с последующей идентификацией выделенных культур с помощью биохимических тестов.

Определение специфических антител в сыворотке крови к хламидиям, микоплазме, уреаплазме, вирусам цитомегалии, простого герпеса 1 и 2 типов и Эпштейн-Барр проводили с помощью иммуноферментного анализа (ИФА), используя соответствующие диагностические тест-системы производства компании «ЗАО ВЕКТОР-БЕСТ» (Россия) в соответствии с инструкцией.

Определение уровней хорионического гонадотропина, альфа-фетопротеина и плацентарного лактогена в крови беременных в 11–13, 17–19 недель беременности проводили методом иммуноферментного анализа на ИФА-анализаторе STSFAX 303+ с использованием тест-системы производства компании «ЗАО ВЕКТОР-БЕСТ» (Россия) в соответствии с инструкцией.

Динамическое исследование маточно-плацентарного и фетоплацентарного комплексов проводили при помощи ультразвукового аппарата «Technos ESAOT Partner», работающего в режиме импульсного и цветного доплеровского картирования (ЦДК) с использованием трансвагинального датчика частотой 5,5–8,0 МГц. Для доплерометрии использовали фильтр – 50 Гц.

Кардиотокографию осуществляли с помощью фетального биомонитора «Феталгард 3000» в условиях нестрессового теста в положении беременной на боку в течение 40 минут. Прибор оснащен ультразвуковыми датчиками 1,5 и 2 МГц с импульсной доплеровской системой и наружными

тензометрическими датчиками. Исследование проводили с 30 недель беременности.

Морфологическое исследование последов производили с помощью световой микроскопии на микроскопе МБИ-6 с использованием увеличения о.к. x15. об. x10 и о.к. x15. об. x20, собственное увеличение микроскопа x2,5. Предварительную фиксацию тканей осуществляли в 10% растворе нейтрального формалина, обезживали в спиртах восходящей крепости и заливали в парафин. Парафиновые срезы толщиной 5–7 мм окрашивали гематоксилином и эозином (по Ван-Гизону).

Математическую обработку полученных данных проводили методами вариационной статистики с вычислением средних значений показателей, среднеквадратических отклонений и соответствующих ошибок. Достоверности различия величин исследованных показателей оценивали по критерию t Стьюдента. Все вычисляемые при математическом анализе величины и формулируемые статистические гипотезы удовлетворяли уровню значимости $p < 0,05$ или $0,01$. Математический анализ полученных результатов проводили на ПК с операционной системой Windows XP с использованием стандартного набора функций статистической обработки и пакета программ Microsoft Office Excel 2003 и STATISTICA 6.0.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Для изучения частоты папилломавирусной инфекции гениталий в первом триместре беременности обследовано 109 женщин. Визуальный осмотр и типирование ВПЧ методом полимеразной цепной реакции показали, что из 109 беременных 54 (49,5%) имеют заболевания, ассоциированные с ВПЧ. Среди ВПЧ-поражений чаще встречались единичные (61,7%), множественные и сливные (25,5%), реже – крупные и плоские остроконечные кондиломы наружных половых органов и промежности (4,3%). У 21 (39%) беременной ПВИ была диагностирована клинически и подтверждена положительными результатами ПЦР-

диагностики; у 26 (48%) выявлены клинические проявления ПВИ, но ПЦР-диагностика дала отрицательный результат. В 7 (13%) наблюдениях отмечена позитивная реакция ПЦР при отсутствии клинических признаков ПВИ (табл.1).

Таблица 1

Клинические формы папилломавирусной инфекции

Клинические формы	Абс. кол- во n=54	%
1. Остроконечные кондиломы и положительная ПЦР-диагностика	21	39
2. Остроконечные кондиломы и отрицательная ПЦР-диагностика	26	48
3. Положительная ПЦР-диагностика без клинических форм	7	13

Сопоставление данных литературы и результатов собственного исследования убеждают в том, что обобщенный показатель частоты ПВИ среди беременных (49,5%) остается высоким и относительно стабильным на протяжении длительного времени и колеблется в интервале от 30% до 65% (Долгушина Н.В., Макацария А.Д., 2006; Karowicz-Bilińska A., 2007). Это закономерно, поскольку во время гестации отмечается высокий синтез половых гормонов, влекущий за собой интенсивную васкуляризацию, активный метаболизм в тканях, изменение влагалищной микрофлоры и снижение компенсаторных возможностей системы иммунитета. Бесспорно, что беременность, которая характеризуется физиологической иммунологической недостаточностью, нередко является пусковым механизмом для клинической манифестации и/или прогрессирования ПВИ.

Результаты иммунохимического анализа сыворотки крови на содержание 8 эмбриотропных АТ в сроках 6–10 недель беременности свидетельствуют об отсутствии изменений в содержании АТ к ХГЧ, ДНК, b2-гликопротеину и большинству других антигенов. В то же время содержание ауто-АТ к белку S100 оказалось повышенным у 38 (70,4%) из 54 обследованных беременных с ПВИ (табл. 2).

Таблица 2

Средние показатели эмбриотропных, эмбриотоксических ауто-АТ и иммунореактивности (ИР) в группах обследуемых беременных в 6–10 недель беременности

Эмбриотропные и эмбриотоксические ауто-АТ	I группа (n=38) %	II группа (n=16) %	III группа (n=55) %
ДНК	-18,4	9,2	-7,1
b2-GP	-20,3	-11,4	9,4
Fc	-16,1	-16,5	-19,4
Coll	16,8	19,1	15,6
ХГЧ	13,4	17,4	11,4
S100	48,8	22,4	16,6
MP-65	18,2	-11,6	-5,4
Ав-b2	-14,6	-11,4	-5,6
Иммунореактивность	89,6	74,3	65,3
S100	150,6	75	72

В зависимости от наличия изменений в относительном сывороточном содержании АТ к белку S100 и наличия папилломавирусной инфекции все обследованные были разделены на три группы.

I группу (n=38, возраст 26 ± 3 года) составили пациентки с ПВИ и повышенным сывороточным содержанием ауто-АТ к белку S100 (34,8%). Во II группу (n=16, возраст 27 ± 4 года) включены беременные с ПВИ, не имевшие изменений в сывороточном содержании ауто-АТ к белку S100 (14,6%). III (контрольную) группу (n=55, возраст 25 ± 2) составили беременные без признаков ПВИ, не имевшие изменений в сывороточном содержании ауто-АТ к белку S100 (50,6%).

Следует отметить, что присутствие в организме женщины вирусов папилломы человека часто ведет к избирательным аномалиям в продукции ауто-АТ к белку S100. Особенно важным моментом, по-видимому, является активная репликация вирусных частиц ВПЧ, регистрируемая с помощью ПЦР. Важно подчеркнуть, что ПВИ отнюдь не является 100% «гарантией» наличия аномалий в продукции АТ к S100. Приблизительно у 30% женщин (II группа), несмотря на выявление клинических признаков ПВИ, отмечалось

нормальное парциальное содержание АТ к S100. Причины этого остаются не вполне понятными. По мнению А.Б. Полетаева (2008), наличие или отсутствие патологических изменений в продукции АТ к S100 может быть связано с индивидуальными особенностями наборов гистосовместимости женщин, по-разному презентующих процессированные фрагменты антигенов ВПЧ для распознавания клетками иммунной системы. Возможно, поэтому у женщин II группы (с нормальной продукцией АТ к S100) имелись клинические признаки ПВИ при отрицательных данных ПЦР. Таким образом, аномальное повышение продукции АТ к S100, вероятно, зависит от активности репликации ВПЧ (низкие уровни репликации вирусов, возможно, недостаточны для индукции специфического анти-ВПЧ/анти-S100 иммунного ответа у носителя инфекции).

При изучении социального статуса пациенток было выявлено, что инфицированные женщины имели более низкий уровень жизни и индекс здоровья. Повышенная частота изменений иммунореактивности у женщин с папилломавирусной инфекцией коррелирует с неудовлетворительными жилищными условиями, несоблюдением правил личной и половой гигиены. Следует отметить, что 31 (82,9%) женщина I группы и 9 (56,5%) II группы активно курили до беременности, а 3 (7,9%) пациентки из I основной группы не отказались от этой привычки и во время беременности. Согласно устоявшемуся мнению, уменьшение у курящих женщин количества клеток Лангерганса в цервикальном эпителии предполагает сниженную презентацию вирусного антигена и может приводить к его персистенции (Дубенский В.В., 2000; Дмитриев Г.А., 2006; Прилепская В.Н., Роговская С.И., 2006).

Анализируя особенности половой функции, важно подчеркнуть, что у женщин с ВПЧ отмечен ранний половой дебют – в среднем в возрасте 16 ($\pm 1,84$) лет, а у 40 (74,1%) – до 16 лет. Причем 36 (66,7%) из них имели более 3-х половых партнеров. В контрольной группе средний возраст полового

дебюта составил 19,8 ($\pm 1,46$) лет, среднее число половых партнеров 1,6 ($\pm 0,63$).

При изучении акушерского анамнеза выявлено, что во всех основных группах предыдущие беременности протекали с осложнениями, заканчивались самопроизвольными выкидышами (55,3%, 37,5% соответственно) либо гибелью эмбриона на ранних сроках гестации: в I группе – 18,4%, во II группе – 25% ($p < 0,05$). Эти данные не противоречат исследованиям С.И. Роговской (2006), согласно которым ВПЧ нарушает имплантацию оплодотворенной яйцеклетки, вызывает патологические изменения в трофобласте, приводя к спонтанным абортam, что, помимо неадекватной предгравидарной подготовки, может быть связано с нарушением иммунорегуляторных механизмов, вызванных ВПЧ (Manavi M. и соавт., 2005).

Обращает на себя внимание преобладание в основных группах воспалительных процессов тазовых органов, по поводу которых женщины неоднократно проходили стационарное лечение ($p < 0,05$). При этом в I основной группе частота эктопии шейки матки (82,9%), хронического сальпингита (65,8%) и эндометрита (60,5%) гораздо выше, чем во II группе (75%, 56,3%, 56,5% соответственно) ($p < 0,05$). Можно полагать, что это связано не только с ПВИ, но и с высокой частотой сексуально-трансмиссивных заболеваний, которые приводят к формированию хронических очагов инфекции. При тестировании на ИППП нашли данные подтверждают результаты исследований других авторов о высокой частоте кандидозной инфекции, которая чаще встречалась у беременных основных групп ($p < 0,05$). Герпесвирусная и цитомегаловирусная инфекции также чаще диагностированы в I и II группах. Хламидийная, микоплазменная и уреаплазменная инфекции встречались только в основных группах. Эти данные могут свидетельствовать о неполноценности механизмов иммунной защиты у женщин с ПВИ, что облегчает их инфицирование как ВПЧ, так и

другими ИППП и способствует длительному сохранению латентно текущих воспалительных заболеваний.

Наши исследования подтверждают результаты других авторов, согласно которым ВПЧ-поражения гениталий сопровождаются высокой частотой нарушений микробиоценоза влагалища, что сказывается на тяжести течения ПВИ (Анكيرская А.С., 1999; Прилепская В.Н. и соавт., 2007). Сравнительный бактериоскопический и бактериологический анализ выявил, что наиболее часто у пациенток I и II групп высевались кишечная палочка – 8 (13,8%) и 4 (6,9%) соответственно; золотистый стафилококк 15 (25,9%) и 6 (10,3%); эпидермальный стрептококк – 13 (22,4%) против 4 (6,9%) в контрольной группе ($p<0,05$).

У беременных с ВПЧ в сравнении с контрольной группой наблюдалась высокая частота хронических инфекционных заболеваний мочевой системы, ЖКТ, дыхательной системы, ЛОР-органов, что также свидетельствует о неполноценности иммунорегуляторных механизмов, связанных с ПВИ ($p<0,05$), что в свою очередь способствует возникновению благоприятных условий для персистенции ВПЧ (Прилепская В.Н. и соавт., 2007). Таким образом, установлено, что большинство беременных основных групп имеют практически все факторы риска развития папилломавирусной инфекции.

Основной составляющей настоящего исследования явился анализ течения беременности, родов, послеродового периода и состояния новорожденных у женщин с ПВИ.

Сравнительный анализ особенностей течения беременности показал, что угроза самопроизвольного выкидыша наиболее часто встречалась в I основной группе, преимущественно в I триместре ($p<0,05$). У 7 (18,4%) исследованных констатирована гибель эмбриона на ранних сроках гестации – 6–10 недель. Не исключено, что это обусловлено опосредованным S100 влиянием на механизмы апоптоза и пролиферации, которые могут сказываться на течении и исходах беременности, с персистенцией в эндометрии инфекционных агентов, а также с непосредственным

токсическим воздействием вирусов на эмбрион, увеличивая вероятность спонтанных абортс и внутриутробной гибели плода (Полетаев А.Б., 2008; Thompson G.B., 1995).

При анализе уровней хорионического гонадотропина, альфа-фетопротеина и плацентарного лактогена было выявлено снижение их содержания среди женщин с ПВИ и повышенным уровнем ауто-АТ к белку S100 по сравнению со II основной и контрольной группами ($p < 0,05$). Это свидетельствует о том, что уже на ранних сроках беременности у женщин I группы возникают нарушения в формировании ФПК. В инфицированном эндометрии наблюдается недоразвитие желез, стромы сосудов, недостаточное накопление гликогена и других веществ, необходимых для нормального развития плодного яйца. Избыток регуляторных аутоантител к белкам плацентарной ткани оказывает негативное влияние на формирование и последующую функцию фетоплацентарного комплекса (Крылова Ю.В., 2004; Ambedkar S.S. и соавт., 1995). Все эти изменения создают неблагоприятные условия для адекватного развития трофобласта и питания зародыша, что обуславливает угрозу прерывания беременности и развитие плацентарной недостаточности.

Подтверждением сказанному являются результаты ультразвуковой плацентометрии, при которой у беременных I группы также чаще, чем во II и контрольной группах, отмечены признаки хронической фетоплацентарной недостаточности, такие как изменения толщины плаценты (41,9%, 37,5%, 0%), преждевременное ее созревание (38,7%, 25%, 0%), многоводие (29%, 12,5%, 0%) соответственно ($p < 0,05$). Нарушение маточно-плацентарного кровотока при сохраненном фето-плацентарном кровотоке диагностировано у беременных с ПВИ, причем достоверно чаще (16,1%) это наблюдалось у обследуемых с повышенным уровнем ауто-АТ к белку S100. Данные, полученные при динамическом УЗИ и доплерометрии, в дальнейшем подтверждены результатами гистологического исследования плаценты. С нашей точки зрения, повышение ауто-АТ к белку S100 увеличивает риск

нарушений плацентогенеза и осложнений беременности. Возможно, это объясняется тем, что белки S100 вовлечены в механизмы р53-зависимой регуляции процессов апоптоза, роль которого в морфогенетических событиях, сопровождающих беременность, чрезвычайно высока, а избыток антител к этим белкам неизбежно отражается на их функции (Полетаев А.Б., 2008; Thompson G.B., 2000).

По данным КТГ, хроническая гипоксия плода диагностирована только в основных группах (32,3% и 12,5% соответственно) ($p < 0,05$). Исходя из данных ультразвуковой фетометрии установлено, что задержка внутриутробного роста плода наблюдалась чаще у беременных с ВПЧ-зависимым повышением ауто-АТ к белку S100 в сравнении с основной II и контрольной группами ($p < 0,05$).

Можно полагать, что избыточное поступление к плоду ауто-АТ к белку S100 от матери-носителя ВПЧ нарушает регуляцию процессов апоптоза, фосфорилирования белков, организацию цитоскелета, транскрипцию ДНК, роста и дифференцировки клеток, регенерацию, негативно влияет на развитие эмбриона и состояние плода.

У 64,5% беременных I основной группы в 34–35 недель беременности манифестировал гестоз легкой степени, что достоверно превышает показатели во II и контрольной группах ($p < 0,05$). Эти данные коррелируют с результатами, полученными Н.Ю. Шаниной (2000 г.), Д.В. Елютиным и соавторами (2001 г.), согласно которым при гестозе количество аутоантител резко возрастает (а тем более уже на измененном фоне), что связано с появлением аутоантигенов (тканевых продуктов распада) и изменением реактивности организма, его гомеостаза. По нашему мнению, повышение АТ можно рассматривать как неспецифический сигнал опасности и «настороженности» организма к возможным осложнениям.

На основании полученных результатов можно утверждать, что частота различных осложнений течения беременности выше у женщин, инфицированных ВПЧ, особенно при стабильном увеличении уровня

содержания эмбриотропных и эмбриотоксических ауто-АТ и, в частности, ауто-АТ к белку S100.

Проведенные исследования показали, что исход беременности наименее благоприятен у женщин I основной группы, где, в отличие от II и контрольной групп, каждая 7-я беременность (13,2%) закончилась преждевременными родами, а у 7 (18,4%) произошла гибель эмбриона на ранних сроках гестации ($p < 0,05$).

Наиболее часто встречающимся осложнением родов у женщин с ПВИ явилось несвоевременное излитие околоплодных вод (45,1% и 25% соответственно), которое повлекло за собой нарушение течения первого (71% и 43,8% соответственно), третьего периодов родов (71% и 50% соответственно) и, как следствие, большое количество оперативных пособий (83,8% и 62,3% соответственно). При этом у беременных с ВПЧ-зависимым повышением ауто-АТ к белку S100 осложнения родового акта встречались чаще ($p < 0,05$). Бесспорно, трансмуральный некроз плодных оболочек, воспалительные и аутоиммунные изменения могли способствовать преждевременному разрыву плодного пузыря и излитию околоплодных вод, и развитию в дальнейшем аномалий родовой деятельности, и прогрессированию хронической внутриутробной гипоксии плода.

У рожениц основных групп в послеродовом периоде чаще диагностировали субинволюцию матки (22,6%, 18,8% соответственно), гематометру (29%, 6,3% соответственно), остатки плацентарной ткани (12,9%, 12,5% соответственно) и эндометрит (9,7%, 6,3% соответственно) ($p < 0,05$). Можно полагать, это связано с неблагоприятным инфекционным фоном и является следствием осложненного течения родов.

Степень воздействия пре- и интранатальных факторов, осложнений течения гестации отразилась на состоянии детей в раннем неонатальном периоде. У пациенток I группы оценка состояния новорожденных по шкале Апгар, а также рост-весовые показатели были ниже, чем у новорожденных II и контрольной групп ($p < 0,05$) (табл. 3).

Таблица 3

Оценка состояния новорожденных

Показатель	I группа, n=26	II группа, n=16	III группа, n=55
1. Масса тела, г	3005±211	3045±431	3545±431
2. Длина тела, см	50,1±0,1	51,1±0,2	51,7±0,2
3. Оценка по Апгар на 1 мин.	7,4±0,5	7,5±0,1	8,4±0,5
4. Оценка по Апгар на 5 мин.	8,0±0,2	8,1±0,1	8,9±0,1

Задержка внутриутробного роста плода и признаки внутриутробной гипоксии плода (сухие кожные покровы, дистонический тонус, нестойкие рефлексы) наблюдались только у детей, рожденных от инфицированных матерей с повышенным уровнем ауто-АТ к белку S100 ($p<0,05$). У новорожденных I основной группы, перенесших хроническую внутриутробную гипоксию плода, в период ранней адаптации наблюдались симптомы повышенной нейро-рефлекторной возбудимости ($p<0,05$) (рис.1).

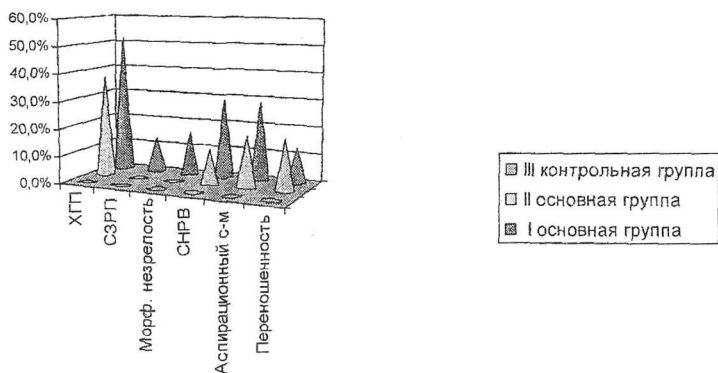


Рис. 1. Состояние новорожденных в обследуемых группах.

Известно, что белки S100 непосредственно участвуют в регуляции развития нервной системы, регулируя топическую миграцию созревающих нейробластов (Полетаев А.Б., 2008). Работы, посвященные исследованию влияния избытка ауто-АТ к белку S100 на здоровье новорожденных, единичные. В частности, установлено, что беременность у женщин,

инфицированных ВПЧ, нередко сопровождается нарушениями развития нервной трубки плода, что приводит к 10–12-кратному росту частоты нарушений функций нервной системы у детей, рожденных от инфицированных ВПЧ матерей (Полетаева А.Б., 2006).

Только у новорожденных от матерей с ПВИ и повышенным уровнем ауто-АТ к белку S100 встречалась токсическая эритема, которая проявлялась на 2-е сутки после родов мелкопапулезными высыпаниями на туловище, самостоятельно проходившими на 4-е сутки. Можно предположить, что появление токсической эритемы у детей пациенток основной I группы связано со «сбоем» механизмов иммунологической регуляции во время беременности и иммунодефицитом, вызванным инфицированием вирусом папилломы человека и повышенным уровнем ауто-АТ к белку S100 (Minowa H., Nishikubo T., 1999; Levy M., Read S.E., 2004).

Указанные АТ, в избытке поступающие к плоду от матери-носителя ВПЧ, нарушают органогенез, тормозят дифференцировку нейробластов, вызывают разного рода нарушения со стороны нервной системы новорожденного (Полетаев А.Б., 2008).

Таким образом, первые дни жизни новорожденных от матерей с ПВИ и повышенным уровнем ауто-АТ к белку S100 характеризовались напряжением компенсаторно-приспособительных механизмов.

Любой инфекционный процесс во время беременности обуславливает не только высокий риск развития осложнений гестации, но и инфицирование ребенка, поэтому в основу тактики ведения пациенток мы поставили устранение клинических проявлений папилломавирусной инфекции во время беременности, коррекцию иммунологических нарушений, профилактику осложнений течения беременности и бережное ведение родов.

В основных группах у беременных с остроконечными кондиломами проводилась санация, подход к которой был дифференцированным и комплексным. На первом этапе осуществлялась этиопатогенетическая терапия сопутствующих вагинитов и вульвитов. Небольшие кондиломы

однократно обрабатывались раствором Солкодерм, большие и сливные кондиломы удалялись лазером во втором триместре беременности, затем местно применяли мазь «Виферон». Для коррекции аутоиммунного статуса применяли свечи Виферон 500000 ЕД во второй половине беременности по стандартной схеме. Профилактику и лечение осложнений беременности проводили по традиционным методикам. В результате лечения происходило снижение сывороточного содержания ауто-АТ к белку S100 с 150,6% до 136,6%, хотя у всех беременных основной I группы оно оставалось выше нормальных значений (до 115%).

Учитывая полученные результаты, можно констатировать, что анализ содержания ауто-АТ к белку S100, выполненный уже в первом триместре беременности (именно на этот период приходятся основные критические этапы эмбриогенеза), может использоваться в качестве раннего и эффективного диагностического критерия оценки состояния систем регуляции и развития будущего ребенка. Что имеет особую важность для беременных с ВПЧ.

ВЫВОДЫ

1. Папилломавирусные поражения гениталий встречаются у 49,5% беременных. Клинические проявления ВПЧ в сочетании с положительной ПЦР отмечаются в 38,9%, клинические проявления ВПЧ с отрицательной ПЦР – 42,6%, положительная ПЦР без клинических проявлений ВПЧ – 18,5% наблюдений.

2. Наличие папилломавирусной инфекции является фактором, провоцирующим патологическое повышение сывороточного содержания ауто-АТ к белку S100. У 70,4% беременных наблюдается индуцированное ВПЧ повышение сывороточного уровня ауто-АТ к белку S100 (118% – 166%).

3. При папилломавирусной инфекции гениталий и стойком повышении ауто-АТ к белку S100 течение беременности осложняется гибелью эмбриона на ранних сроках гестации (17,4%), угрозой самопроизвольного выкидыша

(92,1%), фетоплацентарной недостаточностью (80,6%), хронической внутриутробной гипоксией плода – 32,3%, задержкой внутриутробного роста плода – 29,0%, гестозом – в 64,5% наблюдений.

4. Тяжесть состояния новорожденных от пациенток с папилломавирусной инфекцией и повышенным содержанием ауто-АТ к белку S100 обусловлено нарушением процессов адаптации в раннем неонатальном периоде, повышенной нервно-рефлекторной возбудимостью, появлением токсической эритемы.

5. Использование специализированного ИФА (метод «ЭЛИ-П-Комплекс») позволяет прогнозировать неблагоприятные изменения со стороны ауто-АТ к белку S100 у носительниц ВПЧ, а также объективно оценить эффективность и достаточность иммуномодулирующей терапии.

6. Проведение деструктивного лечения ПВИ (Солковагин, лазерная деструкция) и коррекции иммунологических сдвигов позволяет снизить количество осложнений течения беременности и родов у женщин с ВПЧ-поражениями гениталий.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. С целью выявления ПВИ и снижения риска ее негативных последствий все беременные, состоящие на учете в женской консультации, подлежат обязательному обследованию на носительство вируса папилломы человека.

2. При выявлении ВПЧ до планируемой беременности целесообразно обследование аутоиммунитета с помощью метода ЭЛИ-П-Комплекс, для определения уровня ауто-АТ к белку S100:

- если сывороточное содержание ауто-АТ к белку S100 находится в нормальных пределах, то после лечения ПВИ можно разрешить беременность;

- если ауто-АТ к белку S100 превышают нормальные значения, то лечение ПВИ проводится до нормализации содержания ауто-АТ к белку S100, и лишь затем рекомендуется планировать беременность.

3. При выявлении повышения ауто-АТ к белку S100 во время беременности необходима местная санация очагов ПВИ (раствором Солкодерм, лазерной вапоризацией) и коррекция иммунологических нарушений (во II триместре беременности: Виферон-2 (500000 ЕД) – по 1 свече 2 раза в день 10 дней, далее по 1 свече 2 раза в день дважды в неделю (курсовая доза – 40 свечей); человеческий иммуноглобулин внутривенно – капельно по 25 мл 3 раза через день).

4. Контроль сывороточного содержания ауто-АТ к белку S100 у женщин-носителей ВПЧ рекомендуется проводить на этапе предгравидарной подготовки, а также в 6–8, 16–18 и 26–28 недель беременности.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. Подзолкова Н.М., Созаева Л.Г., Кошель Е.Н., Полетаев А.Б., Данилов А.Н. Папилломавирусная инфекция как фактор репродуктивного риска // Проблемы репродукции. – 2008. – Т. 14, № 1. – С. 24–29.

2. Подзолкова Н.М., Кошель Е.Н., Созаева Л.Г., Скворцова М.Ю. Папилломавирусная инфекция как фактор репродуктивного риска // Международная научно-практическая конференция «Профилактика рака шейки матки: взгляд в будущее!». – М., 2008. – С. 106–107.

3. Подзолкова Н.М., Кошель Е.Н., Созаева Л.Г., Полетаев А.Б., Скворцова М.Ю. Прогностическое значение ауто-АТ к белку S100 у беременных с ПВИ // Проблемы репродукции. – 2009. – Т. 15, № 2. – С. 90–96.

4. Кошель Е.Н., Подзолкова Н.М. Папилломавирусная инфекция и нарушение гестационного процесса // Материалы 2-й Московской международной конференции «Естественный аутоиммунитет в норме и патологии». – М., 2009. – С. 106–109.

Особенности течения беременности у женщин с папилломавирусной инфекцией

В диссертации выявлена корреляция между наличием ВПЧ у беременных, аномалиями продукции у них анти-S100 антител и повышенной частотой нарушений гестационного процесса.

Доказано, что ПВИ является непосредственным фактором, приводящим к избирательной активации клонов иммунокомпетентных клеток, вовлеченных в продукцию антител к белку S100. Последние выступают в качестве патогенетического фактора, нарушающего эмбриогенез.

Предложены критерии ранней диагностики осложнений течения беременности у женщин с ПВИ, разработан алгоритм прегравидарной подготовки и ведения беременности с учетом полученных результатов.

Features of a pregnancy current at women with HPV-infection

In the dissertation correlation between HPV presence in pregnant women, anomalies of production anti-S100 antibodies by them and the raised frequency of infringements gestation process is revealed.

It is proved that HPV is the direct factor leading to selective activation of immunocompetent cells clones, which are involved in production the antibodies to S100 protein. These cells represent the pathogenesis factor breaking embryogenesis.

Criteria of early diagnostics of pregnancy complications at women with HPV are offered, the pregravid preparation and conducting pregnancy algorithm taking into account the received results is developed.

**121165, Москва, ул. Киевская, 20, кв. 4
Отпечатано в типографии И.П.»Ганьшин А.Г.»**

Подписанно в печать 10.02.2010 г.

Заказ №15/10. Тираж 100 шт.