

<sup>1</sup> Федеральный  
медицинский  
биофизический  
центр  
им. А.И. Бурназяна

<sup>2</sup> Московский  
областной  
перинатальный  
центр

# Влияние папилломавирусной инфекции на течение беременности

Е.В. Данилова<sup>1</sup>, М.В. Царегородцева<sup>1,2</sup>, Л.В. Седаёва<sup>1,2</sup>, О.А. Ефимушкина<sup>2</sup>,  
Н.В. Шутикова<sup>1,2</sup>

Адрес для переписки: Елена Владимировна Данилова, 9144711@gmail.com

*Авторами было изучено влияние заболеваний, ассоциированных с вирусом папилломы человека, на течение беременности. Установлено, что частота клинической манифестации папилломавирусной инфекции и развития гестационных осложнений увеличивается при многофакторном инфекционном индексе, снижающем активность местных факторов иммунитета. Это необходимо учитывать в прегравидарной подготовке и ведении беременности данной категории пациентов.*

**Ключевые слова:** беременность, вирус папилломы человека, урогенитальные инфекции

## Актуальность

Заболевания, ассоциированные с вирусом папилломы человека (ВПЧ), остаются одной из важнейших проблем в акушерстве. Однако данные о распространенности среди беременных папилломавирусной инфекции очень неоднородны. Считается, что частота ВПЧ-инфекций в период гестации составляет 30–60%, в том числе 20–30% приходится на ВПЧ высокого онкогенного риска [1, 2]. Известно, что ВПЧ способен поражать клетки трофобласта, приводя к спонтанным абортam, передаваться трансплацентарно от матери к плоду, вызывая папилломатоз гортани и бронхов у ребенка, причем эти заболевания у новорожденных регистрируются все чаще [3–5].

Кроме того, самым распространенным (45%) во время беременности онкозаболеванием является рак шейки матки, который, как известно, в большинстве случаев вызван ВПЧ [1, 6]. Частота возникновения рака шейки матки у беременных составляет 1:2200, при этом распространенность преинвазивной карциномы еще выше – 1:770 [1, 6]. Несмотря на то что методы диагностики и схемы ведения гинекологических больных с различными формами ВПЧ-инфекции хорошо известны, особенности ее течения при беременности изучены недостаточно. В этой связи нами было проведено исследование, в котором мы проанализировали, как ВПЧ-инфекция влияет на течение беременности.

## Материал и методы

297 женщин были обследованы на наличие ВПЧ в первом триместре беременности. 104 (35%) женщины с положительным результатом были разделены на две группы. Первую группу составили 54 (51,9%) беременных с клиническими проявлениями ВПЧ, вторую группу – 50 (48,1%) беременных без клинических проявлений. Всем пациенткам было выполнено общеклиническое обследование, ультразвуковое, кольпоскопическое и цитологическое исследование микрофлоры влагалища и цервикального канала, исследование цервикального содержимого методом полимеразной цепной реакции.

Следует более подробно остановиться на цитологическом исследовании, которое проводилось методом жидкостной цитологии BD SurePath с окрашиванием по Папаниколау с последующим компьютеризированным скринингом посредством автоматического анализатора цитологических препаратов Focal Point и дальнейшим просмотром препарата врачом-цитологом. Результаты выдавались в соответствии с терминологической системой Бетесда (табл. 1) [2, 7].

Метод жидкостной цитологии дает возможность сохранить все за-



бренные клетки и исключить потерю образца. С помощью метода жидкостной цитологии на стекле создается монослойный клеточный препарат, освобожденный от слизи и крови. Оборудование BD SurePath позволяет производить качественные стандартизованные препараты, окрашенные по Папаниколу красителями высокого качества. Автоматический анализатор цитологических препаратов Focal Point отмечает наиболее патологические участки на цитологическом препарате и передает эту информацию на пересмотр и заключение цитологу. Компьютеризированная система скрининга на основе жидкостной цитологии в отличие от рутинного метода характеризуется большей точностью, меньшей трудоемкостью, высокой производительностью, быстротой получения результата, а также стандартизирует процесс.

### Результаты исследования

Анализ клинико-анамнестических данных пациенток обеих групп показал, что группы не различались по возрасту, характеру менструальной функции, частоте и характеру экстрагенитальных заболеваний. Первородные беременные в первой группе составили 37%, во второй – 46%.

Наличие урогенитальных инфекций отмечалось у всех пациенток с папилломавирусной инфекцией. При этом носителями моноинфекции в первой группе были 24,1% беременных, а во второй группе – 30% (табл. 2).

Обращает на себя внимание тот факт, что один тип ВПЧ встречался в первой группе в 7,4% случаев, во второй группе – в 16%. У всех остальных женщин анализ показал сочетание двух и более типов ВПЧ (табл. 3). Кроме того, у беременных первой группы достоверно чаще были обнаружены высокоонкогенные типы ВПЧ.

При проведении расширенной кольпоскопии в первой группе были выявлены эктопия шейки матки (62,9%), гипертрофия шейки матки (20,3%), рубцовая деформация шейки матки (3,7%),

Таблица 1. Терминологическая система Бетесда (2001)

Аббревиатура	Английский термин	Перевод
AGC	Atypical glandular cells	Атипичные железистые клетки
AGC, favor neoplastic	Atypical glandular cells, favor neoplastic	Атипичные железистые клетки, похожие на неопластичные
ASC-US	Atypical squamous cells undertermined significance	Атипичные клетки плоского эпителия неясного значения
ASC-H	Atypical squamous cells cannot exclude HSIL	Атипичные клетки плоского эпителия, не позволяющие исключить HSIL
CIN I, II, III	Cervical intraepithelial neoplasia grade I, II or III	Цервикальная интраэпителиальная неоплазия I, II или III степени
CIS	Carcinoma <i>in situ</i>	Карцинома <i>in situ</i>
HSIL	High grade squamous intraepithelial lesion	Высокая степень плоскоклеточного интраэпителиального поражения
LSIL	Low grade squamous intraepithelial lesion	Низкая степень плоскоклеточного интраэпителиального поражения
NILM	Negative for intraepithelial lesion or malignancy	Отсутствие интраэпителиального поражения и злокачественности
NOS	Not otherwise specified	Не определенные иначе (без определенного уточнения)
SIL	Squamous intraepithelial lesion	Плоскоклеточное интраэпителиальное поражение

Таблица 2. Видовой состав патогенной и условно-патогенной микрофлоры у обследованных беременных

Вид	Первая группа (n = 54)	Вторая группа (n = 50)
<i>Cytomegalovirus hominis</i>	1 (1,9%)	1 (2%)
<i>Ureaplasma urealyticum</i>	14 (25,9%)*	9 (18%)
<i>Mycoplasma hominis</i>	7 (12,9%)*	4 (8%)
<i>Chlamydia trachomatis</i>	10 (18,5%)*	2 (6%)
<i>Gardnerella vaginalis</i>	17 (31,5%)*	10 (20%)
<i>Candida albicans</i>	14 (25,9%)	10 (20%)
<i>Trichomonas vaginalis</i>	1 (1,9%)	0
Моноинфекция	12 (22,2%)*	15 (30%)

\* Достоверность различий показателей первой группы по сравнению со второй,  $p < 0,05$ .

деформация шейки матки после родовыми разрывами (9,3%). Во второй группе при расширенной кольпоскопии патологических изменений не обнаружено.

В рамках данного исследования определялось содержание в вагинально-цервикальном секрете иммуноглобулинов (Ig) G, M и A. У женщин первой группы уровень иммуноглобулинов класса A ( $34,2 \pm 1,3$  мкг/мл) был ниже,

чем у пациенток второй группы ( $51,3 \pm 3,5$  мкг/мл,  $p < 0,05$ ), а значения IgM ( $13,4 \pm 1,1$  мкг/мл и  $7,1 \pm 1,4$  мкг/мл,  $p < 0,05$ ) и IgG ( $1159,3 \pm 1,5$  мкг/мл и  $713,4 \pm 11,4$  мкг/мл,  $p < 0,05$ ) соответственно выше. Таким образом, более выраженное нарушение местного иммунитета имело место у беременных с клиническими проявлениями папилломавирусной инфекции.

Таблица 3. Типы ВПЧ у обследованных пациенток

Тип ВПЧ	Первая группа (n = 54)		Вторая группа (n = 50)	
	абс.	%	абс.	%
Тип 6	16	29,6*	6	12,0
Тип 11	13	24,1*	3	6,0
Тип 16	12	22,2*	2	4,0
Тип 18	14	25,9*	2	4,0
Тип 33	9	16,7*	1	2,0
Тип 31	6	11,1*	2	4,0
Тип 39	4	7,4	3	6,0
Тип 45	2	3,7	–	–
Типы 31 + 33	7	12,9*	1	4,0
Тип 51	3	5,5	4	8,0
Тип 52	5	9,2*	2	4,0
Типы 56 + 58	8	14,8*	1	2,0
Тип 59	1	1,8*	3	6,0
Тип 82	1	1,8	1	2,0

\* Достоверность различий показателей первой группы по сравнению со второй,  $p < 0,05$ .

Цитологическое исследование мазков показало, что в большинстве случаев в обеих группах отмечались атипичные клетки плоского эпителия неясного значения (ASC-US, второй тип мазка по Папаниколау): у 29 (53,7%) беременных первой группы и у 32 (64,0%) беременных во второй (рис. 1). ASC-US характеризуются связанным с воспалительным процессом изменением клеточных элементов, которое трудно дифференцировать между реактивными изменениями эпителия и дисплазией. Кроме того, у пациенток первой группы обнаруживались клетки (с дискариозом, укрупненными ядрами, гиперхромными ядрами), трактовка которых затруднена.

Отметим, что указанные изменения, а также наличие койлоцитов были характерны в большей степени для беременных с эктопией шейки матки ( $n = 26$ , 48,1%) и обнаруживались только у трех (5,5%) беременных без видимой патологии. Всем пациенткам со специфическими морфологическими изменениями было рекомендовано пройти повторное цитологическое исследование через 6–12 месяцев после родов.

Третий тип мазка по Папаниколау соответствует дисплазии (CIN) различной степени. Он определялся у беременных только первой группы (46,3%), при этом в 12,9% случаев у беременных с эктопией шейки матки. Для третьего типа

мазка характерны единичные клетки с изменениями соотношения ядра и цитоплазмы, увеличение размеров ядра, гиперхромия и вакуолизация цитоплазмы, а также наличие дискариоза. В отличие от воспалительных изменений при дисплазии и злокачественном поражении клетки обычно отличаются полиморфизмом, гиперхроматозом, имеют увеличенные ядра неправильной формы (рис. 2).

Мазок четвертого типа по Папаниколау соответствует дисплазии тяжелой степени (CIN III), или преинвазивному раку (carcinoma *in situ*). В нашем исследовании такой тип мазка был выявлен у одной (1,9%) беременной первой группы. Он определялся по наличию многочисленных атипических клеток, характеризующихся различными размерами – от очень мелких до гигантских разнообразной формы. Ядра клеток были неровными, гиперхромными, с грубой зернистостью, также встречались многоядерные клетки, наблюдалась высокая митотическая активность (рис. 3).

У 18 (33,3%) беременных первой группы в первом триместре был обнаружен гиперпаракератоз, в том числе у 12,9% беременных с эктопией и у 20,4% беременных с CIN. Во второй группе гиперпаракератоз выявлялся только во втором и третьем триместрах беременности в 13 и 22% случаев соответственно.

Течение первого триместра беременности у женщин, включенных в исследование, характеризовалось высокой частотой осложнений, при этом в первой группе

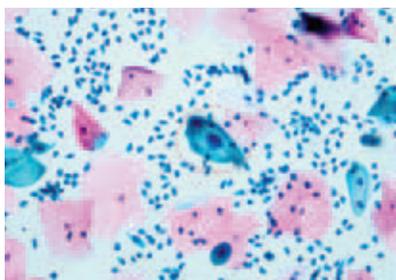


Рис. 1. Цитологическая картина эпителия шейки матки, соответствующая ASC-US

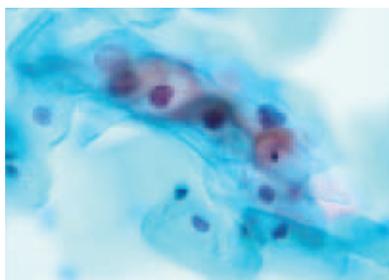


Рис. 2. Цитологическая картина эпителия шейки матки, соответствующая LSIL



Рис. 3. Цитологическая картина эпителия шейки матки, соответствующая HSIL

# Cervical Cancer Screening Solutions

Компьютеризированная система скрининга рака шейки матки  
на основе жидкостной цитологии

**В настоящее время рак шейки матки – одно из наиболее распространенных злокачественных заболеваний у женщин.**

- ▶ Ежегодно в странах ЕС диагностируется более 25 000 случаев возникновения рака шейки матки.
- ▶ Из них 2000 случаев заканчивается смертельным исходом, что превышает общее число смертей от СПИДа и гепатита В.
- ▶ Отмечается повышение заболеваемости РШМ в группе женщин до 29 лет.\*
- ▶ В России с 1999 г. наблюдается снижение среднего возраста заболевших женщин на 3 года — с 53 до 50 лет.\*\*

\* Herbert A., Bergeron C., Wiener H., Schenk U., Klinkhamer P., Bulten J., et al. (2007). European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening: recommendations for cervical cytology terminology. 2013

\*\* Чиссов В. И., Старинский В. В., Александрова Л. М. Злокачественные новообразования в России в 2011г.



**В России BD Женское здоровье представлено компьютеризированной системой скрининга рака шейки матки на основе жидкостной цитологии Cervical Cancer Screening Solutions (CCSS)**



Helping all people  
live healthy lives

BD, BD logo являются собственностью компании Becton, Dickinson and Company. © 2013 BD

## В комплект системы CCSS входят:

### ▶ BD SurePath™ Liquid-based Pap Test

Метод одобрен FDA и обеспечивает попадание 100% собранного образца в лабораторию для исследования.

Запатентованный Метод Клеточного Обогащения позволяет улучшить качество цитологического препарата за счет отделения клеток крови и слизи, обеспечивает хорошую визуализацию информативных для диагностики клеток, сокращая количество неинформативных цитологических препаратов и диагностических ошибок.

### ▶ BD PrepStain™ Slide Processor

Стандартизированный и автоматический метод окраски цитологического препарата по Папаниколау.

Пробоподготовка и окрашивание цитологических препаратов

Высокая производительность:

48 препаратов в час с окраской и

96 препаратов за 64 минуты без окраски

### ▶ BD FocalPoint™ GS Imaging System

Автоматический скрининг рака шейки матки

Ранжирование цитологических препаратов с патологическими изменениями

Автоматическое выделение зон просмотра Высокая производительность —

90000 BD SurePath™ Liquid-based Pap Test препаратов ежегодно

Продуктивность цитологической лаборатории увеличивается на 68%



1 Взятие материала



2 Перенос материала в контейнер со специальной средой



3 Отправка материала



**Р-ФАРМ**  
Инновационные  
технологии  
здоровья

ЗАО «Р-Фарм»  
123154, Москва, ул. Берзарина, дом 19, кор.1  
тел. (+7 495) 956-79-37  
факс (+7 495) 956-79-38  
www.r-pharm.com

ЗАО «Р-Фарм»  
Департамент лабораторной диагностики  
и медицинской техники  
тел. (+7 831) 257-76-21  
факс (+7 831) 257-76-20

данные осложнения встречались чаще. Так, угроза невынашивания беременности отмечалась в 31,5% случаев в первой группе и 12% во второй, кольпит – в 40,7 и 36% случаев соответственно, ранний токсикоз – в 18,5 и 16% случаев соответственно.

Во втором триместре угроза невынашивания беременности также диагностировалась в первой группе чаще, чем во второй: 31,5 и 12% соответственно ( $p < 0,05$ ). Преэклампсия различной степени тяжести в первой группе отмечалась у 9,3% беременных, во второй – у 8,0%.

Следует подчеркнуть: признаки нарушения функции фетоплацентарной системы выявлены при ультразвуковом исследовании у каждой третьей пациентки ( $n = 18$ , 33,3%) первой группы: диффузное утолщение плаценты – у восьми (14,8%), маловодие – у двух (3,7%), многоводие – у шести (11,1%), нарушение плодово-плацентарного кровотока и синдром задержки развития плода – у двух (3,7%), что досто-

верно ( $p < 0,05$ ) выше аналогичных показателей во второй группе. Так, во второй группе диффузное утолщение плаценты было обнаружено у четырех (8,0%) беременных, нарушение продукции околоплодных вод – у трех (6,0%), признаков синдрома задержки развития плода отмечено не было.

В третьем триместре беременности угроза преждевременных родов у беременных первой группы отмечалась почти в три раза чаще (11,1%), чем во второй группе (4,0%). Нарушение продукции околоплодных вод выявлено у восьми (14,8%) беременных первой группы, во второй лишь у трех (6,0%) ( $p < 0,05$ ). Фетоплацентарная недостаточность и синдром задержки развития плода у беременных первой группы диагностированы в 11,1 и 3,7% случаев соответственно, во второй группе не отмечались.

Высокая частота гестационных осложнений у пациенток первой группы обусловила большую частоту неблагоприятных исходов беременности: самопроизволь-

ные выкидыши произошли у трех (5,5%) женщин, преждевременные роды – у двух (3,7%) беременных в сроки 30 и 34 недели соответственно. В то же время во второй группе только у одной (2,0%) пациентки произошел самопроизвольный выкидыш в первом триместре.

### Заключение

Наличие папилломавирусной инфекции у беременных всегда сочетается с различными видами урогенитальных инфекций и сопровождается изменением местного иммунитета. Частота развития гестационных осложнений и неблагоприятных исходов беременности при папилломавирусной инфекции достоверно выше при наличии клинических проявлений по сравнению с беременными без патологических изменений шейки матки. Следовательно, необходимость дифференцированного подхода к проведению прегравидарной подготовки и ведению беременности у женщин с папилломавирусной инфекцией очевидна. ☺

### Литература

1. Бахидзе Е.В. Фертильность, беременность и гинекологический рак. М.; СПб.: Диля, 2004.
2. Сухих Г.Т., Прилепская В.Н. Профилактика рака шейки матки. М.: МЕДпресс-информ, 2012.
3. Макацария А.Д., Долгушина Н.В. Беременность, роды и послеродовый период у больных с вирусной инфекцией. М.: Триада-Х, 2005.
4. Munoz N., Franceschi S., Bosetti C. et al. Role of parity and human papillomavirus in cervical cancer: the IARC
5. Новикова Е.Г., Чисов В.И., Чулкова О.В. и др. Органо-сохраняющее лечение в гинекологии. М.: ВИДАР-М, 2000. С. 20–40.
6. Подистов Ю.И., Лактионов К.П., Петровичев Н.Н. и др. Эпителиальные дисплазии шейки матки (диагностика и лечение). Руководство для врачей. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006.
7. Шабалова И.П., Касоян К.Т. Цитологическая диагностика заболеваний шейки матки. Тверь: Триада, 2010.

multicentric case-control study // Lancet. 2002. Vol. 359. № 9312. P. 1093–1101.

### Influence of human papillomavirus infection on course of pregnancy

Ye.V. Danilova<sup>1</sup>, M.V. Tsaregorodtseva<sup>1,2</sup>, L.V. Sedaya<sup>1,2</sup>, O.A. Yefimushkina<sup>2</sup>, N.V. Shutikova<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Federal medical and biophysical center named after A.I. Burnazyan

<sup>2</sup> Moscow district perinatal center

Contact person: Yelena Vladimirovna Danilova, 9144711@gmail.com

*An influence of diseases associated with human papillomavirus on course of pregnancy was investigated. It was found that incidence of clinically manifested papillomavirus infection and development of gestational complications was increased at multifactorial infectious index that lowers activity of local immune factors. It should be kept in mind during pregravid preparation and pregnancy maintenance in this group of patients.*

**Key words:** pregnancy, human papillomavirus, urogenital infections