

© Н. Л. Рева¹, В. А. Кучеров²,
С. В. Стовбун³, Д. Ю. Сафронов³

¹ ГОУ ВПО Кировская ГМА, г. Киров,

² ООО «Био Фарма», г. Москва

³ РАН Институт химической физики
им. Н. Н. Семенова, г. Москва

ЛЕЧЕНИЕ ХРОНИЧЕСКИХ ЦЕРВИЦИТОВ, АССОЦИИРОВАННЫХ С ВИРУСОМ ПАПИЛЛОМЫ ЧЕЛОВЕКА У БЕРЕМЕННЫХ

УДК: 618.2-06:618.146-002:578.827.1

■ Исследование проведено у 36 беременных женщин, имеющих хронический цервицит, ассоциированный с ВПЧ. Пациентки получали комбинированное лечение панавиром с инвазивными методами. Было установлено, что панавир обладает высоким противовирусным действием, в том числе при сочетании нескольких типов ВПЧ, особенно 6,11,16 и 18 серотипов, что подтверждают данные ПЦР через 60 дней. Элиминация ВПЧ при системном применении панавира составила 95%. Панавир продемонстрировал хорошую переносимость, отсутствие нежелательных побочных явлений и аллергических реакций у абсолютного числа пациенток.

■ Ключевые слова: хронический цервицит; беременность; ВПЧ; папилломавирусная инфекция; дисплазия; панавир.

Актуальность

Беременность часто наступает на фоне не леченного, либо неправильно леченого поражения шейки матки. Беременность и заболевания шейки матки оказывают взаимное отрицательное воздействие друг на друга. При этом беременность за счет выраженных гормональных влияний и изменений иммунореактивности способствует неблагоприятному стимулирующему влиянию на течение гиперпластических процессов шейки матки. Персистенция в гениталиях банальной флоры грибов, ВПЧ, вирусов простого герпеса (ВПГ), хламидий, микоплазм и других возбудителей на фоне имеющегося иммунодефицита беременных способствует развитию хронических цервицитов, на фоне которых в дальнейшем формируются дистрофические изменения шейки матки с повышением пролиферативного потенциала эпителия и развитием диспластических процессов [7, 2, 5, 9, 10].

Частота рака шейки матки у беременных, по данным разных авторов, варьирует и составляет — 0,45–3,1 % (Бохман Я. В., 1996) [7], 0,001–0,37 % (Schiffer M., 1989); 1 случай на 1240–2200 беременных (A.Lischer и соавт., 1995), 2,3 % (Вишневская Е. Е., 2000) [2]. Частота дисплазии у беременных составляет — 0,13–22 % из них: легкая и умеренная дисплазия — 17,6 %, тяжелая дисплазия — 41,2 %, carcinoma in situ — 35,3 %. (Вишневская Е. Е., 2000)[2]. В целом, заболевания шейки матки, ассоциированные с вирусом папилломы человека (ВПЧ) у беременных встречаются достаточно часто — 20,9±3,8 % (Русакевич П. С., 2000) [9].

Заболевания шейки матки ухудшают клиническое течение беременности. При этом возрастает частота угрозы прерывания (12,6 %), нарушений плацентации (2,5 %), дистонии шейки матки (3,7 %), разрывов шейки матки в родах (20 %), гнойно-септических заболеваний (16 %) [9].

При беременности в шейке матки, как и во всех органах, происходят структурные преобразования, а именно:

- гипертрофия слизистой цервикального канала (ЦК) с увеличением клеток цилиндрического эпителия (ЦЭ) и повышением слизеобразования;
- гиперплазия резервных клеток, что может приводить к образованию полиповидных выростов (децидуоз ШМ);
- деструкция коллагеновых волокон в строме шейки матки;
- образование мощной сети кровеносных сосудов.

По данным кольпоскопии [8, 9] для физиологической беременности характерно перемещение места стыка многослойного плоского эпителия (МПЭ) и цилиндрического эпителия (ЦЭ) на влагалищную часть ШМ (эктопия беременных). Эктопия беременных может напоминать злокачественный процесс за счет васкуляризации сосочков и расширения пол-

нокровных сосудов, при этом шейка приобретает мраморный вид, МПЭ отечный, рыхлый с точечными возвышениями в отдельных местах, при пробе с 3% уксусной кислотой отек и васкуляризация сосочков исчезает. При проведении пробы Шиллера на слизистой ШМ видны очаговые йод — негативные участки за счет неравномерного накопления гликогена в МПЭ.

Подходы к ведению беременных женщин со структурной патологией шейки матки в настоящее время сформулированы достаточно четко, однако, отсутствует единое мнение по поводу эффективности лечения заболеваний шейки матки, ассоциированных с ВПЧ при беременности, тем более что специфических препаратов, подавляющих репликацию всех видов ВПЧ, пока в мире не разработано. Кроме того, беременность ограничивает применение многих лекарственных средств.

Цель исследования

Оценить эффективность, безопасность и переносимость препарата панавир при патологии шейки матки, ассоциированной с ВПЧ у беременных.

Применение панавира у беременных возможно, т. к. в доклинических исследованиях было продемонстрировано отсутствие эмбриотоксических и тератогенных свойств у препарата. С 2003 года по жизненным показаниям панавир назначался беременным при цитомегаловирусной инфекции, рецидивирующем генитально герпесе и ПВИ, когда вирусы неоднократно приводили к гибели плода, и перед врачами стояла задача сохранить беременность. За этот период не выявлено не одного случая гибели новорожденного или патологии, которые можно было бы связать с применением панавира.

Материалы и методы

Под нашим наблюдением находилось 36 беременных женщин с различной патологией шейки матки или вульвы, ассоциированной с ВПЧ. Средний возраст пациенток составил $23,1 \pm 0,2$ г. Все женщины состояли на учете в женской консультации, большинство из них (89,2%) встали на учет до 12 недель беременности.

Критерии включения в исследование: 1) наличие у женщин ВПЧ 6, 11, 16 или 18 типов по результатам ПЦР — диагностики и/или наличие клинических или кольпоскопических признаков папилломавирусной инфекции шейки матки, влагалища или вульвы; 2) информированное согласие пациентки, подтверждающее в письменной форме участие беременной в исследовании; 3) срок беременности после 16 недель.

Критерии исключения: наличие бактериальной инфекции или ВПГ по результатам ПЦР диагностики и микроскопии. В этом случае пациентки получают назначение на устранение бактериального вагиноза, и только после повторных анализов смогут продолжить лечение по поводу ПВИ.

Обследование включало: проведение расширенной кольпоскопии (КСК); онкоцитологическое исследование мазка из цервикального канала, из места стыка МПЭ и ЦЭ, а также из зоны поражения (окраска гематоксилин-эозин); ПЦР диагностику соскоба из цервикального канала на заболевания, передаваемые половым путем (хламидии, генитальные микоплазмы, ВПГ, ВПЧ 16, 18, 6, 11 типов), микроскопический анализ на биоценоз влагалища.

Результаты исследования

30 женщин были первобеременными, 6 женщин — повторно беременными, из них 3 — повторнородящие. В соматическом анамнезе у беременных отмечена высокая частота перенесенных вирусных инфекций (ОРВИ, грипп). Среди гинекологических заболеваний наиболее часто отмечались рецидивирующие неспецифические кольпиты, кандидоз влагалища, ЗППП. Обращает внимание тот факт, что многие женщины (70,2%) имели до беременности по несколько половых партнеров (от 3 до 7). 13 женщин не состояли в зарегистрированном браке, и беременность у них наступила незапланированно.

24 женщины предъявляли жалобы на бели, 18 женщин беспокоил зуд наружных половых органов или во влагалище, 9 женщин никаких жалоб не предъявляли. Клинически у 17 женщин выявлены экзофитные кондиломы в виде множественных папиллярных образований. Наиболее часто кондиломы были расположены в области вульвы (58,9%), реже — на шейке матки — 11,7%, влагалище — 11,7%, а также сочетанные поражения — 17,6%. При осмотре в зеркалах при взятии на учет по беременности у 19 женщин выявлена эктопия шейки матки, у 17 — визуально шейка была без патологии.

По данным расширенной кольпоскопии, у всех женщин (100%) был выявлен хронический цервицит, который проявлялся признаками: эктопией с незавершенной зоной трансформации в сочетании с ацетобелым эпителием — 24,3%; пунктацией — 13,5%; немymi йоднегативными зонами — 67,6%; мозаикой — 10,8%; атипические зоны трансформации — 10,8%, участками очаговой гиперемии на фоне МПЭ — 21,6% (указанные состояния могли сочетаться друг с другом). Экзофитные кондиломы шейки матки были

выявлены при расширенной КСК у 2 женщин и определялись в виде толстых белых эпителиальных образований неправильной формы с капиллярами в виде точек.

У 16 (45,2%) женщин присутствовали признаки папилломавирусной инфекции шейки матки в виде эндофитных кондилом, которые представляли участки нежного белого эпителия, расположенные за пределами зоны трансформации и выявлялись только с помощью пробы с 3% уксусной кислотой и пробы Шиллера.

Цитологический метод диагностики патологии шейки матки имеет чувствительность до 99% и специфичность метода 97%, с морфологическим маркером ПВИ — койлоцитоз многослойного эпителия. При цитологическом исследовании выявлено: у 24 женщин умеренная пролиферация базальных клеток, койлоцитоз и дискератоз, на глубину не более 1/3 толщины эпителия, у 11 женщин — клетки поверхностного эпителия с признаками гипер- и паракератоза и койлоцитоза, при глубине поражения на 1/2 толщины эпителия.

По результатам ПЦР ВПЧ был выявлен только у 29 женщин (81,2%), из них — частота выделения ВПЧ 16 и/или 18 типов составила 13 женщин (36,4%); частота выделения ВПЧ 6 и/или 11 типов составила 20 женщин (56%). Выявленные у беременных остроконечные кондиломы ассоциировались с ВПЧ 6 или 11 типов, тогда как плоские кондиломы — с ВПЧ 16 типа. Выявлены типы при дисплазии 1 степени — ВПЧ 16 и 6 типов, при дисплазии 2 степени — выявлены ВПЧ 18, 16, 6, 11 типов.

По данным бактериоскопического анализа у 22 пациенток, выявлены нарушения микробиотоза влагалища, в большинстве случаев связанные с пролиферацией условно-патогенной микрофлоры (*Str. agalacticae*, *Enterococcuspp*, *E. coli*) на фоне элиминации или резкого снижения содержания лактобактерий. На две недели эти пациентки были выведены из основной группы, получили местную этиотропную терапию с применением перорального пробиотика.

В зависимости от метода лечения все беременные (n=36) были разделены на 2 группы: 1 группа женщин (n=20) получали лечение препаратом панавир, который вводили внутривенно струйно по 5 мл № 5 по схеме (2 инъекции через 48 часов, 3 инъекции через 72 часа); 2 группа женщин (n=16) получали свечи панавир вагинально № 10 ежедневно по 1 суппозитории на ночь. Лечение начинали проводить с 16 недель беременности.

В 1 группе (n=20) было 13 (36,1%) женщин инфицированных ВПЧ с различными типами, но все они имели клинические и/или кольпоско-

пические признаки ПВИ. Во 2 группе (n=16) частота инфицирования ВПЧ того или другого типа была 100%, признаки клинической или кольпоскопической картины ПВИ наблюдались у 11 (30,5%) женщин.

Контроль проводили через 1 и 2 месяца после окончания лечения, который включал осмотр в зеркалах и ВПЧ-тестирование; через 2 мес. проводили расширенную кольпоскопию. Повторную онкоцитологию проводили через 2 месяца и после родов только тем женщинам, у которых в первичных мазках при беременности была обнаружена дисплазия.

Результаты лечения

По результатам ПЦР — диагностики было установлено, что через 1 мес. после внутривенного введения панавира ВПЧ в цервикальном канале не определялся у 18 женщин, что составило 90%; после введения вагинальных свечей ВПЧ не определялся у 14 женщин, что составило 87,5%. Полное исчезновение остроконечных кондилом влагалища или вульвы по результатам клинического осмотра через 1 мес. отмечалось у 14 (82,4%) пациенток.

Через 2 мес. после проведенной терапии по результатам ПЦР эффективность эрадикации ВПЧ после внутривенного введения панавира составляла 95% (у 1 женщины сохранился ВПЧ 16 типа), тогда как после применения вагинальных свечей эффективность эрадикации ВПЧ увеличилась до 93,7% (15 женщин). Частота элиминации остроконечных и плоских кондилом по данным клинического осмотра и расширенной кольпоскопии отмечена у 16 (94,1%). При сравнении результатов кольпоскопии до и после лечения в 1 и 2 группах отмечена положительная динамика в виде уменьшения зоны воспаления и очагов белого эпителия, исчезновения мозаики, пунктации и плоских кондилом. У тех женщин, у которых не было отмечено полного исчезновения экзофитных или плоских кондилом через 2 мес. после лечения панавиром была дополнительно проведена криодеструкция кондилом с последующим назначением свечей интерферонового ряда. Срок беременности при этом составил $28,2 \pm 0,3$ нед. Метод криодеструкции нами выбран в связи с его наименьшей инвазивностью, болезненностью и деструктивным влиянием на шейку матки, что имеет важное значение для беременных.

По данным цитологического исследования через 2 мес. после окончания терапии установлено, что у женщин, у которых имелись ЦИН 1 и ЦИН 2, после лечения панавиром цитология показала отсутствие дисплазии; повторная цитология через 6 недель после родов также показала

нормальные результаты. Однако у 1 женщины сохранялись признаки атипической зоны трансформации (мозаика), в результате чего ей проведена биопсия и аргонплазменная коагуляция зоны поражения после родов (результат биопсии: повышенная васкуляризация, отек и инфильтрация лейкоцитами, количество сосудов увеличено, но без атипии; заключение морфолога — хронический цервицит

Обсуждение

Известно [1, 3, 6], что ВПЧ относятся к наиболее распространенным инфекционным агентам, передающимся половым путем. Онкогенные типы вирусов удается выявить более чем в 90% случаев злокачественных поражений шейки матки [3, 5, 6, 10, 11]. Установлено, что ВПЧ отрицательно влияет на репродуктивную функцию [7, 2, 5, 4, 10]. Так, например, при спонтанных абортах ВПЧ выявляется в абортивных тканях более чем в 60% случаев, что в 3 раза выше, чем в биоматериалах, полученных при медицинских абортах [4]. Наличие папилломавирусной инфекции (ПВИ) вдвое снижает шансы на процедуры ЭКО [4]. Беременность у женщин, инфицированных ВПЧ, может приводить к развитию нарушений нервной трубки плода, что сопровождается 10–12 кратным ростом клинически значимых нарушений нервной системы у детей [4]. Кроме того, вирус может передаваться новорожденному при прохождении через родовые пути и послужить причиной развития рецидивирующего респираторного папилломатоза [2, 8]. Все эти проблемы требуют серьезного подхода в раннем выявлении данного вируса, лучше всего — еще до наступления беременности. Сексуальные контакты — основной путь заражения ВПЧ. Риск заражения значительно возрастает при наличии многочисленных половых партнеров и раннем начале половой жизни. Инфицированность ВПЧ преобладает в группе молодых женщин 15–25 лет. Вместе с тем, отмечается, что у молодых женщин инфекция чаще всего носит транзиторный характер и элиминируется самостоятельно в течение 2 лет. Однако наши исследования показывают, что у молодых женщин, имеющих более 3 половых партнеров, вирусоносительство ВПЧ не проходит бесследно, а часто приводит к поражению шейки матки, которые проявляются наличием плоских кондилом, нарушением архитектоники шейки матки в виде пунктации, мозаики, йоднегативных зон, хронического цервицита. Данные проявления часто невидимы невооруженным глазом и требуют проведения дополнительных методов диагностики, например, пробы с 3% уксусной кислотой или пробы Шиллера. Поэтому

врач акушер-гинеколог на приеме должен использовать данные пробы для того, чтобы своевременно выявить поражения шейки матки и направить женщину на кольпоскопию и лечение. В связи с тем, что многие акушеры-гинекологи на приеме не проводят эти пробы, данная патология часто остается нераспознанной и в дальнейшем ведет к развитию предраковых и раковых процессов шейки матки.

Мы считаем, что любое проявление ПВИ требует лечения, независимо от того, простое это вирусоносительство или патология шейки матки, ассоциированная с ВПЧ, поскольку у молодых женщин в связи с наличием ко-факторов риска (высокая сексуальная активность, недостаточно развитый местный иммунитет, курение, раннее начало половой жизни) ВПЧ быстро прогрессирует и вызывает поражения шейки матки. Лечение препаратом панавир является высокоэффективным как в монотерапии, так и в комбинированном и сочетанном лечении. Причем, эффективность элиминации ВПЧ является высокой при системном применении панавира (95% при внутривенном введении), а также и при местном применении (93,7% при использовании свечей интравагинально).

При ЦИН 1 и ЦИН 2 обязательным является обследование на ЗППП с последующей санацией половых путей методами местной фармакотерапии, допустимыми при беременности. Лечение ЦИН 1 и ЦИН 2 противовирусным препаратом панавир является достаточно эффективным при беременности и не сопровождается прогрессированием состояния.

Следует отметить, что ни в одном случае на фоне лечения панавиром не было зарегистрировано случаев самопроизвольного выкидыша или преждевременных родов. При проведении планового УЗИ не было выявлено случаев пороков развития плода. Все беременные были родоразрешены в срок. Средний вес новорожденных составил 3120 ± 150 г. Нежелательных побочных эффектов в результате системного лечения панавиром не было зарегистрировано ни в одной группе. Рецидива кондилом на протяжении беременности после проведенного лечения не было отмечено ни в одном случае наблюдений.

Выводы

1. Препарат Панавир можно рекомендовать для лечения беременных с заболеваниями гениталий, ассоциированными с ВПЧ, в частности при дисплазии шейки матки, хронических цервицитах, эндофитных и экзофитных аногенитальных кондиломах различной локализации.

2. Панавир обладает высоким противовирусным действием, в том числе при сочетании нескольких типов ВПЧ, особенно 6, 11, 16 и 18 серотипов, что подтверждают данные ПЦР через 60 дней. Элиминация ВПЧ при системном применении панавира составила 95%.
3. Применение панавира значительно уменьшило клинические и субклинические проявления кондилом, что позволило обойтись без применения деструкции в 94,1% случаев, причем интравагинальное использование суппозиториев в плане регрессии и исчезновения кондилом влагалища, вульвы и шейки матки оказалось даже эффективнее, чем внутривенное введение.
4. На фоне применения панавира у беременных не было зарегистрировано случаев самопроизвольных выкидышей или преждевременных родов, а также случаев рождения плода с врожденными пороками развития.
5. Панавир продемонстрировал хорошую переносимость, отсутствие нежелательных побочных явлений и аллергических реакций у абсолютного числа пациентов.

Список литературы

1. Ашрафян Л. А., Киселев В. И. Опухоли репродуктивных органов (этиология и патогенез). — М.: Димитрейд График Групп, 2008. — 208 с.
2. Вишневская Е. Е. Рак и беременность. — Минск: Выш. Шк., 2000. — 348 с.
3. Коломиец Л. А., Уразова Л. Н. Генитальная папилломавирусная инфекция и рак шейки матки. — Томск, 2002. — 103 с.
4. Полетаев А. Б., Алиева Ф., Мальцева Л. И. Иммунопатология беременности и здоровье ребенка // РМЖ Мать и дитя. Акушерство и гинекология. — 2010. — Т. 18, № 4. — С. 162–167.
5. Предрак и ранний рак шейки матки у беременных / Косенко И. А. [и др.] // 3 съезд онкологов и радиологов СНГ: материалы. Ч. 2. — Минск: Тонпик, 2004. — С. 202–203.
6. Прилепская В. Н., Бебнева Т. Н. Профилактика рака шейки матки // Фарматека. — 2010. — № 1. — С. 27–31.
7. Рак и беременность: взаимодействие акушерских, онкологических и этических проблем / Бохман Я. В. [и др.] // Проблемы репродукции. — 1996. — № 1. — С. 11–15.
8. Роговская С. И., Бебнева Т. Н. Папилломавирусная инфекция гениталий. Клиника и лечение // Заболевания шейки матки / ред. В. Н. Прилепская. — М.: МЕДпресс, 2000. — С. 240–246.
9. Русакевич П. С., Литвинова Т. М. Заболевания шейки матки у беременных: диагностика, лечение, мониторинг, профилактика. — М.: МИА, 2006. — 142 с.
10. Cancer-associated human papillomavirus types are selectively increased in the cervix of women in the first of pregnancy / Fife K. N. [et al.] // Am. J. Obstet. Gynecol. — 1996. — Vol. 174. — P. 1487–1493.
11. Screening for cervical neoplasia during pregnancy / Cronje H. S. [et al.] // Int. J. Gynecol. Obstet. — 2000. — Vol. 68. — P. 19–23.

Статья представлена К. К. Шаповаловой,
НИИ акушерства и гинекологии им. Д. О. Отта СЗО РАМН,
Санкт-Петербург

TREATMENT OF CHRONIC CERVICITIS ASSOCIATED WITH HUMAN PAPILLOMAVIRUS IN PREGNANT WOMEN

Reva N. L., Kuchеров V. A.,
Stovbun S. V., Safronov D. Yu.

■ **Summary:** Study was conducted in 36 pregnant women with chronic cervicitis associated with HPV. Patients receiving combination therapy Panavir invasive techniques. It was found that Panavir has a high antiviral effect, including a combination of several HPV types, especially 6, 11, 16 and 18 serotypes, which confirms the PCR data in 60 days. Elimination of HPV system application Panavir was 95%. Panavir demonstrated good tolerability, the absence of undesirable side effects and allergic reactions in the absolute number of patients.

■ **Key words:** endometrial hyperplasia; agonist gonadotropin-releasing-hormone; therapy.

■ Адреса авторов для переписки

Рева Наталья Леонидовна — доцент, к. м. н., ГОУ ВПО Кировская ГМА. 610027, г. Киров, ул. К. Маркса, 112.

E-mail: s.stovbun@chph.ras.ru.

Стовбун Сергей Витальевич — с. н. с., кандидат физико-математических наук. Институт химической физики им. Н. Н. Семенова РАН, г. Москва. 119334, Москва, Косыгина, д. 4. **E-mail:** s.stovbun@chph.ras.ru.

Сафронов Дмитрий Юрьевич — Институт химической физики им. Н. Н. Семенова РАН. 119334, Москва, Косыгина, д. 4.

E-mail: s.stovbun@chph.ras.ru.

Кучеров Владимир Анатольевич — ООО «Био Фарма». 115409, Москва, Кантемировская д. 20/2.

E-mail: s.stovbun@chph.ras.ru.

Reva Natalia L. — Associate Professor. GOU VPO Kirov State Medical Academy. 610027, Kirov, K. Marx Street, 112

E-mail: s.stovbun@chph.ras.ru.

Stovbun Sergey V. — Ph.D. N. N. Semenov Institute of Chemical Physics Russian Academy of Sciences. 119334, Moscow Kosigina Street, 4. **E-mail:** s.stovbun@chph.ras.ru.

Safronov Dmitry Yu. — N. N. Semenov Institute of Chemical Physics Russian Academy of Sciences. 119334, Moscow, Kosigina Street, 4.

E-mail: s.stovbun@chph.ras.ru.

Kuchеров Vladimir A. — LLC "Bio Pharma". 115409, Moscow, Kantemirovskaya Street, 20/2.

E-mail: s.stovbun@chph.ras.ru.