



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ
ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ

ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ

ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
«ΒΙΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΑΝΑΠΑΡΑΓΩΓΗΣ –
ΒΙΟΔΕΙΚΤΕΣ ΣΤΗ ΜΑΙΕΥΤΙΚΗ ΚΑΙ ΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΙΑ –
ΠΕΡΙΓΕΝΝΗΤΙΚΗ ΙΑΤΡΙΚΗ»

Διευθυντής ΠΜΣ : Καθηγητής ΑΛΕΞΑΝΔΡΟΣ Ι. ΔΑΠΟΝΤΕ

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

Ο ρόλος του HPV στην παθολογία της κύησης

ΣΕΒΙΛΟΓΛΟΥ ΕΛΕΝΗ

ΕΙΔΙΚΕΥΟΜΕΝΗ ΙΑΤΡΟΣ ΜΑΙΕΥΤΙΚΗΣ - ΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΙΑΣ ΠΓΝΛ

Υπεβλήθη για την εκπλήρωση μέρους των
απαιτήσεων για την απόκτηση του
Μεταπτυχιακού Διπλώματος Ειδίκευσης

ΛΑΡΙΣΑ

Σεπτέμβριος 2019



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ
ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ

ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ

ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
«ΒΙΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΑΝΑΠΑΡΑΓΩΓΗΣ –
ΒΙΟΔΕΙΚΤΕΣ ΣΤΗ ΜΑΙΕΥΤΙΚΗ ΚΑΙ ΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΙΑ –
ΠΕΡΙΓΕΝΝΗΤΙΚΗ ΙΑΤΡΙΚΗ»

Διευθυντής ΠΜΣ : Καθηγητής ΑΛΕΞΑΝΔΡΟΣ Ι. ΔΑΠΟΝΤΕ

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

Ο ρόλος του HPV στην παθολογία της κύησης

ΣΕΒΙΛΟΓΛΟΥ ΕΛΕΝΗ

ΕΙΔΙΚΕΥΟΜΕΝΗ ΙΑΤΡΟΣ ΜΑΙΕΥΤΙΚΗΣ - ΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΙΑΣ ΠΓΝΛ

Υπεβλήθη για την εκπλήρωση μέρους των
απαιτήσεων για την απόκτηση του
Μεταπτυχιακού Διπλώματος Ειδίκευσης

ΛΑΡΙΣΑ

Σεπτέμβριος 2019

Copyright ΣΕΒΙΛΟΓΛΟΥ ΕΛΕΝΗ, ΛΑΡΙΣΑ, 2019
Με επιφύλαξη παντός δικαιώματος- All rights reserved

Απαγορεύεται η αντιγραφή, αποθήκευση της παρούσας εργασίας, εξ ολοκλήρου ή τμήματος αυτής, για εμπορικό σκοπό. Επιτρέπεται η ανατύπωση, αποθήκευση και διανομή για σκοπό μη κερδοσκοπικό, εκπαιδευτικής ή ερευνητικής φύσης, υπό την προϋπόθεση να αναφέρεται η πηγή προέλευσης και να διατηρείται το παρόν μήνυμα.

Εγκρίθηκε από τα Μέλη της Εξεταστικής Επιτροπής:

1^{ος} Εξεταστής **Δαπόντε Αλέξανδρος**
(Επιβλέπων) Καθηγητής Μαιευτικής και Γυναικολογίας του Τμήματος Ιατρικής του
Πανεπιστημίου Θεσσαλίας

2^{ος} Εξεταστής **Γκαράς Αντώνιος**
Επίκουρος Καθηγητής Μαιευτικής και Γυναικολογίας του Τμήματος
Ιατρικής του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας

3^{ος} Εξεταστής **Σωτηρίου Σωτήριος**
Επίκουρος Καθηγητής Εμβρυολογίας του Τμήματος Ιατρικής του
Πανεπιστημίου Θεσσαλίας

Στους γονείς μου, Γιώργο και
Ευαγγελή
Στον σύζυγό μου Ηλία
και στο γιο μου Σπύρο, που δίνουν
κίνηση και νόημα στον κόσμο μου!!!!

Πίνακας Περιεχομένων

Ευχαριστίες

Σύντομο βιογραφικό σημείωμα

Περίληψη

Abstract

1. HPV- Γενικό μέρος
2. Ο ιός των ανθρώπινων θηλωμάτων (HPV) στην παθολογία της κύησης
 - 2.1 HPV και πλακούντας
 - 2.2 Ο HPV και η υπερτασική νόσος στην κύηση
 - 2.3 Ο ρόλος του HPV στην αποβολή στην αρχή της κύησης
 - 2.4 Ο ρόλος του HPV στην πρόωρη και πρόιμη ρήξη των εμβρυϊκών υμένων και τον πρόωρο τοκετό.
 - 2.5 Οι επιπτώσεις του ιού των ανθρώπινων θηλωμάτων σε νεογνά και παιδιά
3. Ο ρόλος του εμβολιασμού έναντι του ιού των ανθρώπινων θηλωμάτων
4. Μελλοντικές προτάσεις και προεκτάσεις
5. Συμπεράσματα
6. Παράρτημα
7. Βιβλιογραφία

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά τον Καθηγητή κ. Δαπόντε Αλέξανδρο, για την ευκαιρία που μου έδωσε να ασχοληθώ με ένα τόσο πρωτότυπο και ενδιαφέρον θέμα, το οποίο παρέχει τόσο πρόσφορο έδαφος για μελλοντικές προεκτάσεις και έρευνα. Τον Επίκουρο Καθηγητή κ. Γκαρά Αντώνιο για την μύηση και την καθοδήγηση στις γνώσεις πάνω στην παθολογία της κύησης, καθώς και τον Επίκουρο Καθηγητή κ. Σωτηρίου Σωτήριο, για την διαθεσιμότητά του πάντα να απαντά σε ερωτήσεις και να μας διδάσκει με τρόπο κατανοητό και επικοινωνιακό. Στο σημείο αυτό θα ήθελα να ευχαριστήσω και όλους τους καθηγητές και διδάσκοντες του προγράμματος μεταπτυχιακών σπουδών “ ΒΙΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΑΝΑΠΑΡΑΓΩΓΗΣ- ΒΙΟΔΕΙΚΤΕΣ ΣΤΗ ΜΑΙΕΥΤΙΚΗ ΚΑΙ ΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΙΑ-ΠΕΡΙΓΕΝΝΗΤΙΚΗ ΙΑΤΡΙΚΗ”, για τις γνώσεις και τους ορίζοντες που μου άνοιξαν κατά τη φοίτησή μου στο πρόγραμμα και τα ερεθίσματα για επέκταση και αναζήτηση που μου πρόσφεραν.

Θέλω ακόμη να ευχαριστήσω τους γονείς μου, που ανέκαθεν υπήρξαν συμπαρασάτες και συνοδοιπόροι σε κάθε βήμα μου και στην πορεία μου ως σήμερα. Τέλος, θέλω να ευχαριστήσω τον άντρα μου για τη συμπαράσταση και την ανοχή του όλο αυτό το διάστημα, αλλά και σε κάθε βήμα της κοινής μας πορείας, και το γιο μου που χωρίς αυτόν η ζωή θα ήταν πολύ πιο μουντή και μονόχρωμη.

ΣΕΒΙΛΟΓΛΟΥ ΕΛΕΝΗ

ΣΥΝΤΟΜΟ ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ

Γεννήθηκα στις 6 Μαρτίου του 1984 στην Κοζάνη. Μεγάλωσα και ολοκλήρωσα τις μαθητικές μου σπουδές στα Γρεβενά, ενώ μετά το πέρας του Λυκείου φοίτησα στην Ιατρική σχολή των Ιωαννίνων από την οποία και αποφοίτησα το 2010. Έχω υπηρετήσει ως αγροτικός ιατρός και ως ειδικευόμενη Γενικής Χειρουργικής στο νοσοκομείο των Γρεβενών, ενώ από τα τέλη Μαΐου του 2017 έως και σήμερα εργάζομαι ως ειδικευόμενη ιατρός Μαιευτικής και Γυναικολογίας στο Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο της Λάρισας. Από το 2013 είμαι παντρεμένη με το σύζυγό μου και είμαι μητέρα ενός αγοριού. Η αναζήτηση της γνώσης και των νεότερων εξελίξεων στην ιατρική και ειδικά στη Μαιευτική και τη Γυναικολογία με ωθήσανε στην εκπόνηση του συγκεκριμένου μεταπτυχιακού προγράμματος, καθώς πιστεύω ακράδαντα ότι η εξέλιξη και η πρόοδος μας ως επιστήμονες και ιατροί εξαρτάται από το πόσο διατεθειμένοι είμαστε να ακολουθήσουμε τις εξελίξεις της επιστήμης και της up to date ιατρικής.

«Ο ΡΟΛΟΣ ΤΟΥ ΗΡΝ ΣΤΗΝ ΠΑΘΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΚΥΗΣΗΣ»

ΣΕΒΙΛΟΓΛΟΥ ΕΛΕΝΗ

Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας, Σχολή Επιστημών Υγείας, Τμήμα Ιατρικής, 2018

ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ ΤΟΥ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑΤΟΣ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ

ΑΛΕΞΑΝΔΡΟΣ Ι. ΔΑΠΟΝΤΕ

ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΜΑΙΕΥΤΙΚΗΣ ΚΑΙ ΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΙΑΣ

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

- Επιβλέπων:** **Δαπόντε Αλέξανδρος**
Καθηγητής Μαιευτικής και Γυναικολογίας του Τμήματος Ιατρικής του
Πανεπιστημίου Θεσσαλίας
- Σύμβουλος :** **Γκαράς Αντώνιος**
Επίκουρος Καθηγητής Μαιευτικής και Γυναικολογίας του Τμήματος
Ιατρικής του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας
- Μέλος :** **Σωτηρίου Σωτήριος**
Επίκουρος Καθηγητής Εμβρυολογίας του Τμήματος Ιατρικής του
Πανεπιστημίου Θεσσαλίας

Περίληψη

Ο ιός των ανθρωπίνων θηλωμάτων –HPV- έχει χαρακτηριστεί ως ο κατεξοχήν υπαίτιος για την πρόκληση ενδοθηλιακών αλλοιώσεων και επίπτωσης του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας. Θεωρείται παραδοσιακά ως σεξουαλικά μεταδιδόμενος ιός, με συχνότερη την εμφάνισή του σε νεαρά και σεξουαλικά δραστήρια άτομα, γυναίκες αλλά και άνδρες. Στην παρούσα διπλωματική εργασία έγινε μέσω της ανασκόπησης της βιβλιογραφίας – με έμφαση στα άρθρα που δημοσιεύθηκαν στο PubMed την τελευταία πενταετία- προσπάθεια να διερευνηθεί η ύπαρξη σχέσης μεταξύ της παρουσίας του HPV στην κύηση και τις πιθανές επιπτώσεις που αυτό μπορεί να έχει για την πορεία αλλά και την εξέλιξή της. Από τις έρευνες που έχουν δημοσιευθεί φαίνεται ότι ο ιός μπορεί να αποικίσει τόσο τον πλακούντα, αμνιακό υγρό και εμβρυϊκές μεμβράνες, αλλά και να μεταδοθεί από τη μητέρα στο έμβρυο κατά την ενδομήτρια ζωή, ενώ πιθανή είναι η μετάδοση του ιού και κατά τον τοκετό.

Η παρουσία του HPV σε μία γυναίκα και κυρίως των υψηλού κινδύνου στελεχών, ενώ αυτή κυοφορεί, πιθανώς να σχετίζεται με αυξημένη πιθανότητα για αυτόματη αποβολή στην αρχή της κύησης (προ των 24 εβδομάδων), καθώς έρευνες ταυτοποίησαν την παρουσία του ιού σε προϊόντα κύησης που δεν συνεχίστηκαν πέραν αυτής της ηλικίας. Πιθανή θεωρείται και η συσχέτιση του ιού με επιπλοκές στην κύηση όπως προεκλαμψία, πρόωμη πρόωρη ρήξη των εμβρυϊκών μεμβρανών και πρόωρο τοκετό, αν και τα ακριβή μονοπάτια και οι μηχανισμοί που εξηγούν τη σχέση αυτή δεν έχουν διαλευκανθεί. Η περιγεννητική μόλυνση νεογνών και παιδιών από τα στελέχη του HPV που ενδεχομένως να φέρει η μητέρα έχει συσχετιστεί με τη θηλωμάτωση του αναπνευστικού και τον αποικισμό από τον ιό των βλεννογόνων και του δέρματος των παιδιών τους.

Το εμβόλιο αποτελεί αδιαμφισβήτητη ασπίδα προστασίας έναντι στη μόλυνση από τα στελέχη του ιού -16, -18, -6, -11, -31, -33, -45, -52 και -58, με τα νεότερα ερευνητικά δεδομένα υποστηρίζουν την πιθανή παροχή προστασίας και από επιπλοκές της κύησης με τις οποίες φαίνεται να σχετίζεται ο ιός των ανθρωπίνων θηλωμάτων.

Η ύπαρξη σχέσης μεταξύ του HPV και της παρουσίας συγκεκριμένων παθολογιών στην κύηση (αυτόματη αποβολή, προεκλαμψία, πρόωρο τοκετό, πρόωμη/πρόωρη ρήξη των εμβρυϊκών υμένων) αποτελεί σήμερα ένα ανοιχτό πεδίο για έρευνα και μελέτη. Οι μέχρι σήμερα μελέτες αν και υποδεικνύουν τη συσχέτιση δεν έχουν καταφέρει να

αποκαλύψουν τους ακριβείς λόγους και τα μονοπάτια που αυτό συμβαίνει, ή να απαντήσουν στο ερώτημα αν ο ιός αποτελεί ανεξάρτητο επιβαρυντικό παράγοντα για την κύηση ή όχι. Είναι σίγουρο ότι στο μέλλον ο HPV θα συνεχίσει να απασχολεί τους μαιευτήρες με το ρόλο που πιθανά να διαδραματίζει η παρουσία του σε μια κύηση και τις πιθανές επιπτώσεις που επιφέρει.

Λέξεις κλειδιά: hpn, pregnancy, hpn and early pregnancy pathology, hpn and pregnancy complications

Summary

Human papillomavirus - HPV - has been described as the leading cause of endothelial lesions and incidence of cervical cancer. It is traditionally regarded as a sexually transmitted virus, with its more common occurrence in young and sexually active individuals, women and men. This thesis was done through a review of the literature - focusing on articles published in the PubMed over the last five years - attempting to investigate the relationship between the presence of HPV in pregnancy and the potential effects this may have on her progress. Studies have shown that the virus can colonize both the placenta, amniotic fluid, and fetal membranes, but can also be transmitted from the mother to the fetus during intrauterine life, while the virus may also be transmitted during childbirth.

The presence of HPV in a woman and especially the high-risk strains, while she is pregnant, is likely to be associated with an increased likelihood of spontaneous miscarriage (before 24 weeks), as studies have identified the presence of the virus in pregnant products who failed to continue beyond this age. The association of the virus with pregnancy complications such as preeclampsia, early premature rupture of the fetal membranes, and premature birth is also thought to be possible, although the precise pathways and mechanisms that explain this relationship have not been elucidated. Perinatal infection of infants and children by HPV strains that the mother may carry has been associated with respiratory papillomavirus and colonization of the mucosal membranes and skin of their children.

The vaccine is an unequivocal shield against infection by the strains of -16, -18, -6, -11, -31, -33, -45, -52 and -58 of HPV, with newer research supporting the potential benefit and protection from complications of pregnancy with which human papillomavirus appears to be related.

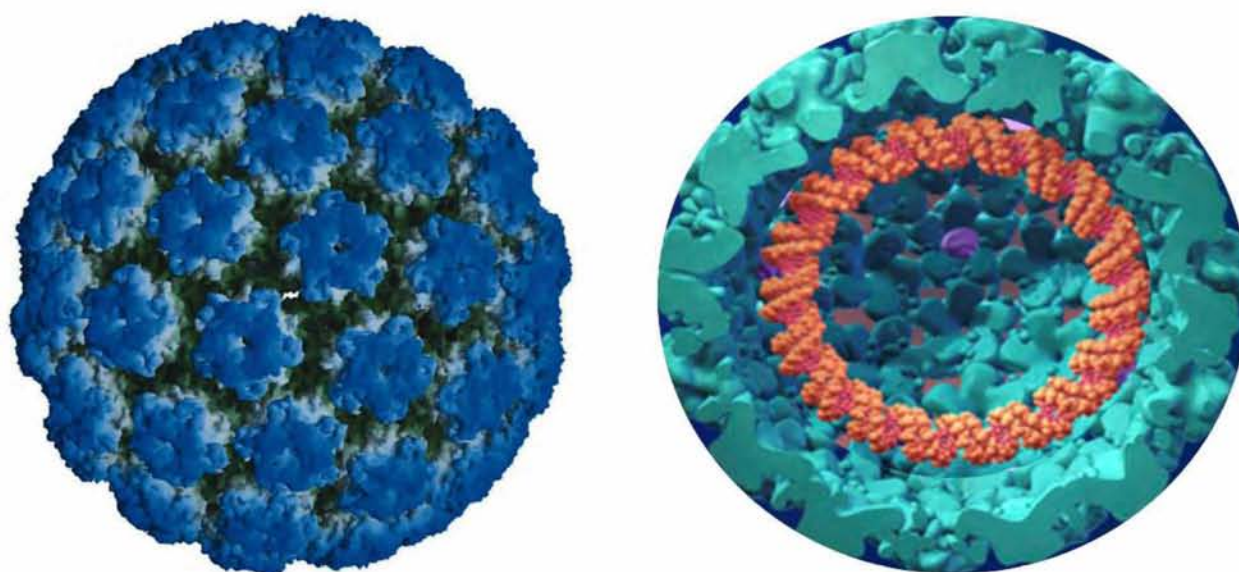
The existence of a relationship between HPV and the presence of specific pathologies in pregnancy (autoimmune, pre-eclampsia, preterm birth, early / premature rupture of fetuses) is currently an open field for research and study. Studies to date, although suggesting a correlation, have failed to reveal the exact causes and pathways that occur, or to answer the question of whether the virus is an independent risk factor for

pregnancy or not. It is certain that in the future HPV will continue to employ obstetricians in the role that its presence may play in a pregnancy and its possible consequences.

Key words: hpv, pregnancy, hpv and early pregnancy pathology, hpv and pregnancy complications

1. HPV Γενικό μέρος

Ο ιός των ανθρωπίνων θηλωμάτων (Human Papilloma Virus-HPV) αποτελεί την κατά συντριπτική πλειοψηφία συχνότερη αιτία καρκίνου του τραχήλου της μήτρας στις γυναίκες, με παγκόσμιο επιπολασμό το 2010 περίπου 532.000 νέα περιστατικά και 275.000 θανάτους [1], νούμερο που αναμένεται να αυξηθεί στις 665.000 το 2020 [1]. Βέβαια τα νούμερα αυτά είναι υποδεκαπλάσια σε χώρες με σύστημα υγείας και προληπτική ιατρική, μετρώντας το 2011 στις Ηνωμένες Πολιτείες της Αμερικής 12.710 νέα κρούσματα και 42.901 θανάτους το 2011[1].



Σχηματική απεικόνιση του ιού των ανθρώπινων θηλωμάτων

Ο ιός των ανθρωπίνων θηλωμάτων είναι ένας σε μέγεθος μικρός DNA ιός [2] μόλις 8 κιλοβάσεων με διπλή έλικα DNA[1]. Το γενετικό του υλικό κωδικοποιεί 8 γονίδια, τα οποία μεταφράζονται σε 8 πρωτεΐνες. Οι δύο από αυτές αποτελούν τις δομικές πρωτεΐνες του ιού L1 και του L2 οι οποίες και συγκροτούν την κάψα-περίβλημα του [1]. Οι υπόλοιπες είναι μη δομικές πρωτεΐνες που εκφράζει ο HPV, ενώ από αυτές οι πλέον σημαντικές είναι οι E6 και E7 που διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο και είναι υπεύθυνες για την καρκινική μεταλλαγή των κυττάρων που προσβάλλει ο HPV [2]. Το DNA του ιού όπως προαναφέρθηκε είναι δίκλωνο κλειστό DNA το οποίο περιβάλλεται από την κάψα του ιού και προσομοιάζει σε δομή με το ανθρώπινο γενετικό υλικό [2].

Ο ιός των ανθρώπινων θηλωμάτων HPV αποτελεί μία οικογένεια ιών και έχει μέχρι σήμερα ταυτοποιημένους πάνω από 150 τύπους HPV, οι οποίοι έχουν διαφορετική βιοδραστικότητα και καρκινωμάτωση δράση, π.χ. ο ορότυπος 6 προκαλεί και αποτελεί τη συχνότερη αιτία εμφάνισης κονδυλωμάτων [3]. Το γεγονός της διαφορετικής βιολογικής συμπεριφοράς και δραστηριότητας των HPV τύπων οδήγησε στην κατηγοριοποίησή τους ως υψηλού κινδύνου και χαμηλού κινδύνου [2,3] ανάλογα με τον κίνδυνο που διατρέχει το άτομο που έχει μολυνθεί να εμφανίσει ή όχι κακοήθειες ή καλοήθειες αλλοιώσεις. Στους υψηλού κινδύνου HPV τύπους (High Risk HPV type, HR-HPV) ανήκουν οι ορότυποι 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 49, 51, 52, 56, 58, 68 και 73 και η παρουσία τους έχει συσχετιστεί με αυξημένες πιθανότητες το άτομο να εμφανίσει δυσπλασία στον τράχηλο της μήτρας ή και καρκίνο, ενώ στους χαμηλού κινδύνου HPV τύπους (Low Risk type LR-HPV) ανήκουν οι 6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 70, 72 και 81. Από αυτούς οι ορότυποι 6 και 11 απηχούν στη συχνότερη εμφάνιση κονδυλωμάτων της γεννητικής περιοχής και του πρωκτού σε άνδρες και γυναίκες. Από τους HR-HPV τύπους του ιού έχει αποδειχθεί πια σήμερα ότι η μόλυνση απηχεί σχεδόν στο σύνολο των κρουσμάτων καρκίνου του τραχήλου της μήτρας, κατηγοριοποιώντας το συγκεκριμένο είδος κακοήθειας ως το μοναδικό με συγκεκριμένο και διασαφηνισμένο αιτιολογικό παράγοντα. Από τα υψηλού κινδύνου για εκδήλωση δυσπλασίας ή καρκίνου στελέχη του HPV, μόνο οι ορότυποι 16 και 18 απηχούν στο περίπου 2/3 των περιπτώσεων καρκίνου του τραχήλου της μήτρας στο γενικό πληθυσμό [4].

HPV στελέχη υψηλού κινδύνου- High Risk HPV (HR - HPV)	16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 49, 51, 52, 56, 58, 68, 73
HPV στελέχη χαμηλού κινδύνου - Low Risk HPV (LR-HPV)	6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 70, 72, 81

Ο ιός HPV είναι ιός που προσβάλλει εκλεκτικά επιθήλια και βλεννογόνους και γι' αυτό απαντάται στο βλεννογόνο του στόματος και του ρινοφάρυγγα αλλά κυρίως της γεννητικής (κόλπος - αιδοίο) και πρωκτικής περιοχής. Για να επισυμβεί η μόλυνση από τον ιό θα πρέπει αυτός να εισχωρήσει στο κύτταρο της βασικής στιβάδας του επιθηλίου των

περιοχών αυτών μέσω της δημιουργίας μικροτραυματισμού των ιστών και λύση της δομικής συνέχειας του επιθηλίου [2,3], όπως για παράδειγμα συμβαίνει κατά τη σεξουαλική επαφή. Το γεγονός αυτό χαρακτηρίζει τον HPV ως σεξουαλικά μεταδιδόμενο καθώς αυτός είναι και ο κύριος -όχι μοναδικός όμως- τρόπος μετάδοσης του ιού μεταξύ των ατόμων που αυτός μολύνει. Η μόλυνση από στέλεχος του HPV αποτελεί συχνότατο φαινόμενο σε νεαρά και σεξουαλικά δραστήρια άτομα ενώ υπολογίζεται ότι 8/10 γυναίκες και 5/10 άντρες θα μολυνθούν κάποια στιγμή από κάποιο στέλεχος του ιού στη ζωή τους [5].

Η οδός της μετάδοσης του ιού κατά τη σεξουαλική επαφή αποτελεί όπως αναφέρθηκε την κύρια αλλά όχι και τη μόνη οδό μετάδοσης του ιού. Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις μόλυνσης από κάθετη μετάδοση [6] καθώς και περίπτωση ανίχνευσης HPV DNA σε αμνιακό υγρό, πλακούντα ή εμβρυϊκές μεμβράνες κυοφορούντων γυναικών, υπονοώντας με βάση τα στοιχεία αυτά την πιθανή μετάδοση του ιού κατά την ενδομήτρια ζωή. Επιπρόσθετα, DNA του ιού έχει ανιχθευθεί και σε καπνό κατά την εξάχνωση θηλωμάτων, αλλά και σε προσωπικά αντικείμενα φορέων του ιού, θέτοντας την υποψία για άλλες οδούς μετάδοσης πλην της σεξουαλικής. Τέλος, η ανίχνευση HPV σε γυναίκα χωρίς σεξουαλική ζωή (virgo) θέτει ισχυρή υποψία για την ύπαρξη μη σχετιζόμενου με την γενετήσια πράξη μετάδοσης του ιού[6].

Ανεξαρτήτως βέβαια των παραπάνω, παραμένει αδιαμφισβήτητο το γεγονός ότι η μόλυνση από τον HPV εξακολουθεί να είναι συχνότερη σε ενεργά σεξουαλικά νεαρά άτομα, με συχνότερη την εμφάνιση της μόλυνσης σε γυναίκες 16-25 ετών [3]. Τον κίνδυνο να επισυμβεί η μόλυνση από κάποιο στέλεχος του ιού έχει επιβεβαιωθεί επιστημονικά ότι αυξάνει το νεαρό της ηλικίας- (πιθανώς λόγω αυξημένης ευαισθησίας σε εξωγενείς παράγοντες της ζώνης μετάπλασης του τραχήλου της μήτρας στις νεαρές γυναίκες) και η μικρή ηλικία έναρξης της σεξουαλικής επαφής. Ο αυξημένος αριθμός και η συχνή εναλλαγή των σεξουαλικών συντρόφων, αλλά και ο αριθμός των παρελθόντων παρτενέρ των συντρόφων αυτών, καθώς και η μη σταθερή χρήση προφυλακτικών, το οποίο δεν αποκλείει, αλλά δρα προστατευτικά μειώνοντας τον κίνδυνο μόλυνσης, αυξάνουν επίσης τον κίνδυνο κάποιος να εκτεθεί στον ιό των ανθρώπινων θηλωμάτων [3,2].

Προστατευτική δράση από την μόλυνση από το ιό ασκεί το εμβόλιο, το οποίο ανοσοποιεί τον οργανισμό έναντι των HR-HPV ιών. Το 9δυναμο εμβόλιο είναι πλέον διαθέσιμο στην ελληνική αγορά και χορηγείται δωρεάν από το Εθνικό πρόγραμμα εμβολιασμών Παιδιών και Εφήβων σε κορίτσια εφηβικής ηλικίας με τα κάτωθι δοσολογικά

σχήματα (βλέπε πίνακα) και προστατεύει από τους ορότυπους 16, 18, 6, 11, 31, 33, 45, 52 και 58.

Πίνακας 1. Εθνικό Πρόγραμμα Εμβολιασμών Παιδιών και Εφήβων, 2019*

Εμβόλιο ▼	Ηλικία ►	Γέννηση	1 μηνός	2 μηνών	4 μηνών	6 μηνών	12 μηνών	15 μηνών	18 μηνών	19-23 μηνών	2-3 ετών	4-6 ετών	7-10 ετών	11-12 ετών	13-14 ετών	15-18 ετών
Ιού ανθρωπίνων θηλωμάτων (HPV) ^{1,2}														Θ: HPV 2 δόσεις		
																Θ & Α: HPV, 3 δόσεις

* Το πλήρες πρόγραμμα εμβολιασμού βρίσκεται στο παράρτημα στη σελίδα 52

Το ελληνικό κράτος συστήνει ο εμβολιασμός να ξεκινήσει σε ηλικία μεγαλύτερη των εννιά ετών, με ιδανική την ηλικία 11-12 ετών, ενώ αν δεν συμβεί σε εκείνη την ηλικία μπορεί να γίνει αναπλήρωση ως την ενηλικίωση (18 ετών). Σε κορίτσια κάτω των 15 ετών προτείνονται δύο δόσεις σε διάστημα 6 μηνών μεταξύ τους και σε ηλικίες 15-18 ετών τρεις δόσεις σε 0, 1-2 και 6 μήνες αντίστοιχα. Σε άτομα αυξημένου κινδύνου αγόρια και κορίτσια προτείνονται τρεις δόσεις στον μήνα 0, η δεύτερη 1-2 μήνες μετά και η τελευταία στο 6μηνο.

Στο σημείο αυτό να αναφέρουμε ότι η μόλυνση από κάποιο στέλεχος του ιού HPV δεν προκαλεί και άμεσα κλινική εκδήλωση. Ανάλογα με τον ορότυπο που έχει προσβάλει το άτομο η βιολογική και φυσική εξέλιξη της πορείας της μόλυνσης μπορεί να ακολουθήσει διαφορετικό μονοπάτι κατά περίπτωση, χωρίς απαραίτητα να συνεπάγεται και εμφανή κλινική ή αντιληπτή από το άτομο συμπτωματολογία. Οι εμφανέστερες κλινικές εκδηλώσεις είναι η εμφάνιση κονδυλωμάτων, που αποτελούν καλοήθους χαρακτήρα αλλοιώσεις, σε εξωτερικά σημεία του σώματος του άντρα ή της γυναίκας, γεγονός που θα ανησυχήσει το άτομο και θα το οδηγήσει στην αναζήτηση ιατρικής βοήθειας και συνεπώς τη διάγνωση της παρουσίας του ιού. Αντιθέτως, η εμφάνιση κονδυλωμάτων στις εσωτερικές κοιλότητες, όπως ο κόλπος ή στον τράχηλο της γυναίκας, διαφεύγουν της προσοχής του ασθενή και ανακαλύπτονται συνηθέστερα κατά τυχαίο έλεγχο από την αρμόδια ειδικότητα, συνήθως το γυναικολόγο σε έλεγχο ρουτίνας ή σε επίσκεψη λόγω κάποιας άλλης αιτίας.

Από την άλλη πλευρά η παρουσία ενδοεπιθηλιακών ή διηθητικών αλλοιώσεων που σχετίζονται με τον HPV σε κόλπο, τράχηλο, αιδοίο ή πέος ή στον πρωκτό δεν προκαλούν συμπτώματα με αποτέλεσμα να εξελίσσονται σιωπηλά ως την ανακάλυψη τους σε τακτικό έλεγχο ρουτίνας, ενώ παρόμοια είναι και η δυσκολία ανίχνευσης σε πρώιμο στάδιο του

καρκίνου του τραχήλου της μήτρας αν δεν υπάρχει σταθερός και τακτικός έλεγχος ρουτίνας.

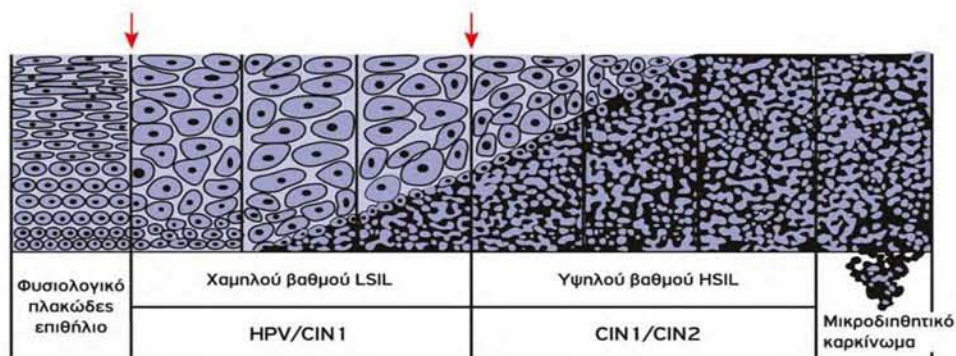
Η ιατρική κοινότητα αναγνωρίζοντας την αξία της πρώιμης και έγκαιρης διάγνωσης της ύπαρξης του HPV στις γυναίκες προχώρησε στη θέσπιση προληπτικού μαζικού πληθυσμιακού ελέγχου. Πρώτος σταθμός στον πληθυσμιακό έλεγχο αποτέλεσε το test κατά Παπανικολάου που ανιχνεύει μέσω της κυτταρολογίας τις γυναίκες που έχουν ήδη εμφανίσει προσβολή από τον ιό. Με την πρόοδο των μεθόδων της μοριακής βιολογίας σήμερα είναι δυνατή η ανίχνευση της ύπαρξης του γενώματος του ιού σε υλικό που λαμβάνεται με τρόπο παραπλήσιο με το test Παπανικολάου από τη γεννητική περιοχή της γυναίκας, το γνωστό HPV DNA και της ανίχνευσης όχι μόνο της ύπαρξης του γεννητικού υλικού του ιού, αλλά και την ακριβή ταυτοποίηση του στελέχους που έχει μολύνει το συγκεκριμένου δείγματος.

Η ταυτοποίηση μέσω DNA συνεπώς του συγκεκριμένου ορότυπου που έχει προσβάλει το άτομο μπορεί να κατηγοριοποιήσει τον ασθενή σε υψηλού ή χαμηλού ρίσκου και συνεπώς να προγραμματίσει το μελλοντικό του έλεγχο και την παρακολούθηση του συγκεκριμένου ασθενή. Το self sampling και η απομόνωση του DNA του HPV από δείγμα ούρων αυτών των ατόμων μπορεί να οδηγήσει και να συμβάλει στον έλεγχο γυναικών που λόγοι συγκεκριμένων κοινωνικοοικονομικών συνθηκών (ντροπή, απομακρυσμένη περιοχή διαβίωσης, ελλιπής πληροφόρηση) συμβάλλουν σήμερα στο μη screening αυτής της μερίδας πληθυσμών. Η έρευνα των Mantzana et al [7] όπως θα δούμε στην ενότητα 4 έχει αποδείξει ότι τα δείγματα αυτά είναι εξίσου καλής διαγνωστικής αξίας με αυτά που λαμβάνονται από εξειδικευμένο και εκπαιδευμένο προσωπικό και συνεπώς μπορούν να καλύψουν το κενό που υπάρχει στον προληπτικό έλεγχο των κατηγοριών αυτών.

Βέβαια, αν και η μόλυνση από υψηλού κινδύνου ορότυπο του HPV (HR- HPV type) αποτελεί ικανή συνθήκη να νοσήσει μία γυναίκα από καρκίνο του τραχήλου της μήτρας, δε σημαίνει ότι η κάθε γυναίκα που θα μολυνθεί κάποια στιγμή της ζωής της από τον HR- HPV type θα εμφανίσει με μαθηματική ακρίβεια καρκίνο του τραχήλου της μήτρας. Όπως προαναφέρθηκε, οι γυναίκες νεαρής ηλικίας και σεξουαλικά ενεργές εμφανίζουν αυξημένο κίνδυνο μόλυνσης από κάποιο στέλεχος του HPV σε κάποια φάση της ζωής τους, με τον κίνδυνο αυτό να μειώνεται με την πάροδο των χρόνων της ηλικίας των ατόμων [2], ενώ τα τελευταία χρόνια παρατηρείται μία δεύτερη αιχμή ανίχνευσης HPV DNA σε γυναίκες μετεμμηνοπαυσιακές πιθανώς λόγω του τρόπου ζωής και των αλλαγών στις σεξουαλικές συνήθειες των γυναικών αυτών. Είναι πλέον επιστημονικά αποδεδειγμένο ότι η μόλυνση

μιας νεαρής γυναίκας από ένα ή περισσότερα στελέχη του HPV συνήθως θα παρέλθει μετά την πάροδο ενός χρονικού διαστήματος από τη στιγμή που αυτό συνέβη. Το διάστημα της αυτοϊασης υπολογίζεται περίπου στους πρώτους 12 μήνες από τη στιγμή της μόλυνσης για το 70% των περιπτώσεων, ενώ το 90% θα αρνητικοποιηθεί για το συγκεκριμένο στέλεχος μετά την πάροδο δύο περίπου ετών [2,3].

Η επιμονή της μόλυνσης και της παρουσίας του ιού, η εμμένουσα συνεπώς HPV λοίμωξη, σηματοδοτεί τον κίνδυνο για την ανάπτυξη ενδοεπιθηλιακών αλλοιώσεων όπως για παράδειγμα στον τράχηλο της μήτρας [2]. Η έκφραση των πρωτεϊνών E6 και E7 σε αυξημένα επίπεδα από τους HR-HPV types οδηγούν κατά συνεπεία σε ενδοεπιθηλιακή αλλοίωση στα κύτταρα του τραχήλου της μήτρας ενέχοντας τον κίνδυνο εμφάνισης ενδοεπιθηλιακής νεοπλασίας (CIN 1, LGSIL, CIN 2 και CIN 3, HGSIL) [1]. Η εμφάνιση LGSIL αλλοιώσεων ενέχει την πιθανότητα αυτοϊασης ή θεραπείας αυτών με αφαιρετική θεραπευτική μέθοδο [3], ενώ οι HGSIL αλλοιώσεις αν εμμείνουν για μεγάλο χρονικό διάστημα μπορεί κάτω από την έκφραση των ογκογονιδίων του ιού να οδηγήσουν σε καρκινική εξαλλαγή των κυττάρων του τραχήλου της μήτρας, με πιθανή εμφάνιση προϊόντος του χρόνου ακόμη και καρκίνου του τραχήλου της μήτρας στις γυναίκες αυτές. Παρόμοια είναι η φυσική πορεία της HPV λοίμωξης και στα υπόλοιπα μέρη του σώματος όπου μπορεί να εμφανιστεί – μολύνει ο ιός των ανθρώπινων θηλωμάτων.



Σχηματική αναπαράσταση του φάσματος των προκαρκινικών αλλοιώσεων του τραχηλικού επιθηλίου

Η λοίμωξη από LR-HPV type όπως για παράδειγμα από τους ορότυπους 6 και 11, οι οποίοι πολύ συχνά οδηγούν στην εμφάνιση κονδυλωμάτων κυρίως στις γεννητική και περιπρωκτική περιοχή των γυναικών, αν και εμφανίζουν ένα ποσοστό αυτοϋποτροπής των βλαβών, συνήθως απαιτούν κάποιας μορφής ιατρική παρέμβαση για τη θεραπεία τους. Η συχνότητα επαναμόλυνσης από διαφορετικό ορότυπο του ιού όπως

προαναφέρθηκε σχετίζεται με την εναλλαγή των σεξουαλικών συντρόφων ή την έκθεση του ατόμου σε 'καινούργιο' τύπο του ιού.

Το HPV DNA και η κολποσκόπηση, αλλά και η παραδοσιακή κυτταρολογία συμβάλλουν σήμερα στην έγκυρη και έγκαιρη διάγνωση των αλλοιώσεων που προκαλούνται από τον ιό των ανθρώπινων θηλωμάτων [8]. Οι γυναίκες που είναι τακτικές στον προληπτικό τους έλεγχο και συνεπείς στους επανελέγχους τους είναι πια δύσκολο να ξεφύγουν από τη διάγνωση και να προσέλθουν σε προχωρημένο στάδιο της νόσου, καθώς η γνώση και η εκπαίδευση και η εμπειρία των ιατρών-γυναικολόγων πάνω σε θέματα HPV και παθολογίας του τραχήλου της μήτρας είναι σήμερα εκτεταμένη.

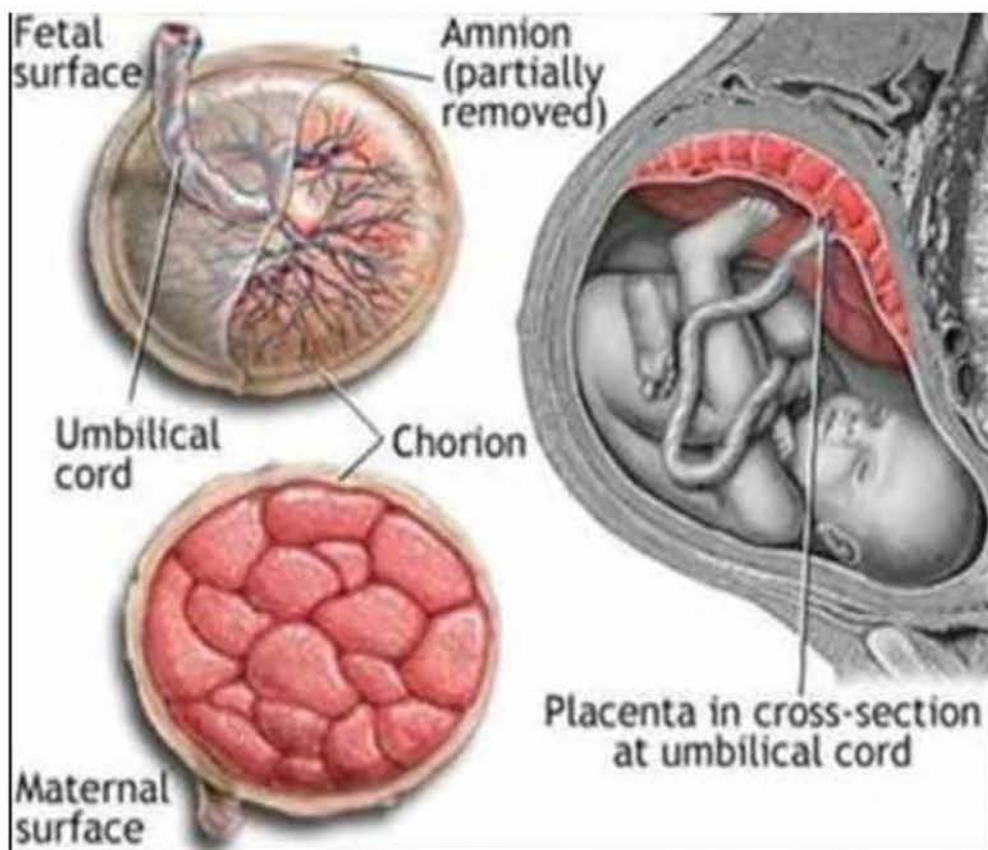
Αν και η επιστημονική κοινότητα έχει ασχοληθεί εκτενώς με τον HPV και τα στελέχη που αποτελούν την οικογένεια του ιού των ανθρώπινων θηλωμάτων, τον τρόπο μετάδοσής του με την σεξουαλική οδό, τη φυσική εξέλιξη μιας HPV λοίμωξης και την πιθανότητα που έχει αυτή η αλλοίωση να αυτοϊαθεί ή να εξελιχθεί σε ενδοεπιθηλιακή δυσπλασία καθώς και τις μεθόδους θεραπείας ή παρέμβασης που θα πρέπει να ακολουθηθούν κατά περίπτωση, εντούτοις ελάχιστα αναλογικά έχουν γραφτεί για τις πιθανές επιπτώσεις που μπορεί να έχει η μόλυνση από ένα στέλεχος του ιού των ανθρώπινων θηλωμάτων στην κύηση. Στο κατά πόσο η συνύπαρξη μόλυνσης από ένα στέλεχος HPV κατά την κύηση μιας γυναίκας μπορεί να έχει επιπτώσεις στην πορεία και την αίσια τελεσφόρηση αυτής αποτελεί τα τελευταία χρόνια ένα νεοεμφανιζόμενο DEBATE στην επιστημονική κοινότητα, με τους επιστήμονες να διχάζονται και τα επιστημονικά δεδομένα να είναι συγκριτικά λίγα για έναν τόσο καλομελετημένο εκτός κύησης ιό όπως είναι αυτός των ανθρώπινων θηλωμάτων – HPV.

Η παρούσα διπλωματική εργασία αποσκοπεί μέσω μελέτης της υπάρχουσας πρόσφατης βιβλιογραφίας στην απάντηση στο ερώτημα αν και πως σχετίζεται η επιβεβαιωμένη μόλυνση από κάποιο στέλεχος της οικογένειας του ιού των ανθρώπινων θηλωμάτων και η πιθανή εμφάνιση παθολογίας ή επιπτώσεων στην κύηση της γυναίκας που έχει μολυνθεί. Γίνεται ανασκόπηση της πρόσφατης βιβλιογραφίας με σκοπό την ταυτοποίηση ή όχι της ύπαρξης συσχέτισης των δύο, HPV και κύηση, ενώ ταυτόχρονα θα μελετηθεί και η πιθανότητα μετάδοσης του ιού τόσο κατά την ενδομήτρια ζωή, όσο και κατά τον τοκετό. Τέλος, θα συγκριθεί το ενδεχόμενο όφελος από τον εμβολιασμό για μια μελλοντική κυοφορούσα και την πιθανή θετική ή όχι έκβαση της κύησής της.

2. Ο ιός των ανθρώπινων θηλωμάτων (HPV) στην παθολογία της κύησης .

2.1 HPV και πλακούντας

Ο πλακούντας αποτελεί το σημείο επικοινωνίας μεταξύ μητέρας-κυοφορούσας και εμβρύου και μέσω της σωστής λειτουργίας του εξασφαλίζεται το καλώς έχειν και η πορεία της κύησης. Ο πλακούντας προστατεύει το έμβρυο συμβάλλοντας στη μη ανοσολογική απόρριψη αυτού από τον οργανισμό της κυοφορούσας, λειτουργεί σαν πνεύμονας του εμβρύου μεταφέροντας οξυγόνο και διοξείδιο του άνθρακα από και προς το έμβρυο, μεταφέρει θρεπτικά συστατικά στο έμβρυο, αποβάλλοντας ταυτόχρονα τα προϊόντα του μεταβολισμού του, αλλά έχει και δράση αδένα παράγοντας στεροειδείς και πεπτιδικές ορμόνες που εξασφαλίζουν την ομαλή εξέλιξη της κύησης.



Ο πλακούντας σχηματίζεται από την τροφοβλάστη κατά την αρχή της εμβρυονικής περιόδου. Ήδη ως την τέταρτη εβδομάδα της κύησης οι λάχνες έχουν αρχίσει να σχηματίζονται και ως κυτταροτροφοβλάστη θα διεισδύσουν στα τοιχώματα των σπειροειδών αρτηριών εξασφαλίζοντας την αιματική κυκλοφορία και ανταλλαγή μεταξύ μητρικής και εμβρυϊκής κυκλοφορίας [7]. Ο πλακούντας αποτελείται από 12-15 κοτυληδόνες που αντιστοιχούν σε ομάδες λαχνών και αποτελεί το κύριο τροφοδοτικό όργανο του εμβρύου. Επίσης ο πλακούντας μέσω της παραγωγής ορμονών όπως η προγεστερόνη, τα οιστρογόνα, η β-hcg, το HPL και η PAPP-A εξασφαλίζει την ομαλή ανάπτυξη του εμβρύου και τη φυσιολογική εξέλιξη καθώς και τη συνέχεια της κύησης. Η δομική και λειτουργική ακεραιότητα του πλακούντα αποτελεί ακρογωνιαίο λίθο στην ομαλή εξέλιξη και την αίσια τελεσφόρηση της κύησης.

Η πιθανή συσχέτιση του αποικισμού- μόλυνσης των νέων γυναικών με HPV και οι επιπτώσεις που αυτό μπορεί να έχει στην εξέλιξη μιας μελλοντικής εγκυμοσύνης τους, οδήγησε στο σχεδιασμό μελετών που ερευνούν αυτήν ακριβώς τη συσχέτιση, αλλά και την πιθανότητα αποικισμού του πλακούντα από τον HPV.

Το 2011 οι Zuo et al [9] συσχετίζουν για πρώτη φορά μελετώντας παθολογοανατομικά παρασκευάσματα πλακούντα και σχετίζοντας τα με κυτταρολογικά ευρήματα από τα τραχηλικά επιχρίσματα των γυναικών αυτών, ερευνώντας την παρουσία του HPV στον τράχηλο με ανωμαλίες του πλακούντα [9]. Στη μελέτη αυτή 2480 δείγματα πλακούντα έλαβαν μέρος από τα οποία 1765 είχαν παθολογική κυτταρολογία τραχήλου. Συσχετίζοντας οι Zuo et al τα HPV θετικά δείγματα τραχήλου ανακάλυψαν ότι οι πλακούντες των γυναικών αυτών είχαν αυξημένο ποσοστό θρομβώσεων και αλλοιώσεων στις λάχνες (villitis). Το 2011 κατέληξαν μέσω παθολογοανατομικών ευρημάτων ότι η παρουσία HR-HPV τύπων στον τράχηλο της κυοφορούσας γυναίκας σχετίζεται με ανωμαλία του πλακούντα και μπορεί να οδηγήσει σε πρόωρο τοκετό [9] χωρίς τα ευρήματα αυτά να εμφανίζονται σε γυναίκες με υγιή τραχηλικά επιχρίσματα.

Το 2016 οι Hammad et al διεξάγουν μια case control study λαμβάνοντας δείγματα από ούρα και πλακούντα εγκύων γυναικών προσπαθώντας να αποδείξουν ότι η μόλυνση των τροφοβλαστικών κυττάρων από τον HPV μπορεί να οδηγήσει σε επιπλοκές και τερματισμό της κύησης [10]. Οι ερευνητές εδώ καταλήγουν ότι ο HPV ανιχνεύεται στον πλακούντα των γυναικών με επιβεβαιωμένη έκθεση στον ιό και μάλιστα οι πιο επίμονοι HR τύποι του HPV που ανιχνεύονται βρήκαν στο δείγμα τους ότι είναι οι HPV-16, -31 και -51, με τον -18 να εμφανίζει χαμηλό ποσοστό εμφάνισης(6,5%).

Το 2017 οι Koskimaa et al αναφέρουν στοιχεία που επιβεβαιώνουν ότι η παρουσία του HPV σε πλακούντα και ή ομφαλικό αίμα εγκύων αυξάνει τον κίνδυνο τα νεογνά αυτά να έχουν αποικιστεί με το DNA του ιού του HPV και θεωρούν ότι ο πλακούντας μπορεί να παίζει σημαντικό ρόλο στη μετάδοση του HPV [11].

Το 2018 οι Nimrodí et al δεν καταφέρνουν να συσχετίσουν την παρουσία του HPV σε τράχηλο και την επιβεβαίωση αυτού από το τεστ Παπανικολάου με επιπλοκές στις κύησεις των γυναικών αυτών [12]. Συγκεκριμένα η παρουσία του HPV σε πλακουντιακό δείγμα δεν φαίνεται να σχετίζεται άμεσα με κακή έκβαση της κύησης ή με εκδήλωση προεκλαμψίας ή πρόωρου τοκετού σε πληθυσμούς low risk για παρουσία του ιού. Όμως στο άρθρο τους οι ερευνητές ανέφεραν παλαιότερες έρευνες που σχετίζουν την παρουσία του HPV στον τράχηλο της μήτρας με επιπλοκές στην κύηση όπως πρόωρο τοκετό, προεκλαμψία ή IUGR υποδεικνύοντας ότι η μόλυνση των τροφοβλαστικών κυττάρων από τον HPV μπορεί να οδηγήσει είτε σε κακή πλακουντοποίηση, με συνέπεια καθυστέρηση στην ενδομήτρια ανάπτυξη και πιθανή εκδήλωση προεκλαμψίας, ή ευαισθητοποίηση του ανοσοποιητικού μηχανισμού της κυοφορούσας- παρόμοιο με αυτό που επισυμβαίνει σε βακτηριακές ενδομήτριες μολύνσεις- και ενεργοποίηση του μηχανισμού του πρόωρου τοκετού.

Από τα παραπάνω καθίσταται ξεκάθαρο ότι ο έλεγχος του τραχηλικού επιχρίσματος για την παρουσία HPV των εγκύων γυναικών είναι πλέον απαραίτητος για τη σωστή παρακολούθηση των γυναικών αυτών και την κατάταξή τους σε ένα πρόγραμμα παρακολούθησης της κύησης, καθώς ο ιός των ανθρώπινων θηλωμάτων μπορεί να επιπλέξει την κύηση μέσω της μόλυνσης του τροφοβλαστικού ιστού με σοβαρές μάλιστα συνέπειες για κύηση, μητέρα και έμβρυο.

2.2 Ο ΗΡV και η υπερτασική νόσος στην κύηση

Οι υπερτασικές διαταραχές στην κύηση εμφανίζονται στο 12-22% των κυήσεων και αποτελούν συμβάματα που μπορεί να προκαλέσουν σημαντική νοσηρότητα και θνητότητα τόσο για τη μητέρα όσο και για το έμβρυο-νεογνό. Στις Ηνωμένες Πολιτείες της Αμερικής αποτελούν αίτιο θνητότητας για το 20% των μητέρων [4]. Στο φάσμα των υπερτασικών διαταραχών ανήκουν τόσο η αρτηριακή υπέρταση της κύησης όσο και η προεκλαμψία. Στον πίνακα φαίνονται οι καταστάσεις που ανήκουν στις υπερτασικές διαταραχές της κύησης.

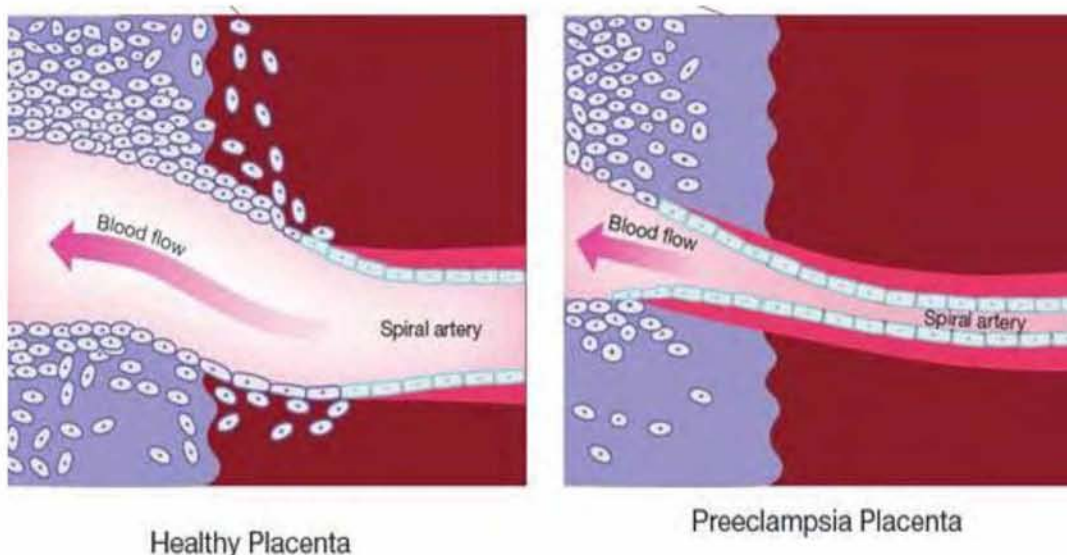
ΥΠΕΡΤΑΣΙΚΕΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΣΤΗΝ ΚΥΗΣΗ
Χρόνια υπέρταση προϋπάρχουσα της κύησης
Υπέρταση της κύησης
Προεκλαμψία (ήπια και σοβαρή)
Εκλαμψία
Σύνδρομο HELLP

Η υπέρταση της κύησης αφορά υπέρταση που αναπτύσσεται μετά τις 20 εβδομάδες της κύησης χωρίς προτεϊνουρία. Αφορά το 5-10% των κυήσεων συνολικά, ενώ η συχνότητα αυξάνει όταν πρόκειται για πολύδυμη κύηση. Από τις γυναίκες που αναπτύσσουν υπέρταση στην κύηση οι μισές περίπου θα αναπτύξουν προεκλαμψία.

Η προεκλαμψία αφορά στην ανάπτυξη υπέρτασης της κύησης σε ηλικία κύησης πάνω από 20 εβδομάδες, ενώ συνοδεύεται από προτεϊνουρία και οιδήματα. Η διάγνωση της προεκλαμψίας τίθεται σε γυναίκες που μετά την 20^η εβδομάδα της κύησης αναπτύσσουν τιμές συστολικής πίεσης >140mmHg ή διαστολικής >90mmHg, ενώ στη συλλογή ούρων 24ώρου εμφανίζουν πρωτεΐνη ούρων >300mg. Η σοβαρή προεκλαμψία επηρεάζει συνολικά τον οργανισμό της κυοφορούσας, με εκδήλωση συμπτωμάτων και από άλλα συστήματα του οργανισμού όπως ολιγουρία, οπτικές διαταραχές, κεφαλαλγία, σκοτώματα, πνευμονικό οίδημα, επιγαστρικό άλγος ή άλγος στο άνω δεξιό τεταρτημόριο της κοιλίας (ΔΕ υποχόνδριο), ηπατική δυσλειτουργία με αύξηση των τρανσαμινασών,

θρομβοπενία, ενώ και η ανάπτυξη του εμβρύου επηρεάζεται αρνητικά με εκδήλωση ενδομήτριας καθυστέρησης της ανάπτυξης. Η εκδήλωση από τη μητέρα τονικοκλωνικών σπασμών οδηγεί στη διάγνωση εκλαμψίας, ενώ ακραία και επικίνδυνη εκδήλωση της υπέρτασικής νόσου στην κύηση είναι το σύνδρομο HELLP.

Η σοβαρή προεκλαμψία, η εκλαμψία και το σύνδρομο HELLP οδηγούν στη λήψη απόφασης περάτωσης της κύησης ανεξαρτήτως της εβδομάδας εμφάνισής τους και ωριμότητας του εμβρύου, καθώς αποτελούν απειλητικές για τη μητέρα καταστάσεις. Η πρόβλεψη και η πρόληψη της εκδήλωσης τέτοιων συμβαμάτων αποτελεί ακρογωνιαίο λίθο στην άσκηση της Μαιευτικής και η κατάταξη-κατηγοριοποίηση των γυναικών που πιθανώς να τα εμφανίσουν, αλλά και η πιο στενή παρακολούθηση αυτών αποτελεί πρωταρχική μέριμνα των μαιευτήρων. Ως αίτια της εκδήλωσης αυτών των συμβαμάτων είναι πλέον γνωστά η κακή πλακουντοποίηση και οι αγγειακές διαταραχές.



Το 2014 οι Mc Donald et al συσχετίζουν σε άρθρο τους την παρουσία HR-HPV types με την εκδήλωση προεκλαμψίας στις γυναίκες αυτές [13]. Είναι ήδη γνωστό ότι η κακή πλακουντοποίηση νωρίς στην κύηση είναι ένας παράγοντας που μπορεί να οδηγήσει σε εκδήλωση προεκλαμψίας. Οι Mc Donald et al σχεδιάζουν μια μελέτη στην οποία 314 γυναίκες με HR-HPV θετικό τεστ Παπανικολάου συγκρίθηκαν κατά την κύηση με 628 γυναίκες με φυσιολογικό τεστ Παπανικολάου. Από τη σύγκριση των μαιευτικών αποτελεσμάτων των δύο ομάδων φάνηκε στατιστικά σημαντική υπεροχή στην ομάδα θετική για τον HR-HPV για εκδήλωση προεκλαμψίας σε σχέση με την ομάδα ελέγχου, ενώ

η διαφορά αυτή παρέμεινε και μετά από αναπροσαρμογή των παραμέτρων (δημογραφικών χαρακτηριστικών και συνηθειών) των γυναικών που συμμετείχαν στην έρευνα. Επιπλέον, η ομάδα HR-HPV θετικό ήταν πιο πιθανό να οδηγηθεί σε πρόωρο τοκετό πριν τις 37 ή 35 εβδομάδες κύησης σε σχέση με την ομάδα ελέγχου. Οι Mc Donald et al ξεκαθαρίζουν ότι η μελέτη δεν επέδειξε αιτιολόγηση για την εκδήλωση προεκλαμψίας, αλλά ανέδειξε σαφή συσχέτιση μεταξύ των HR-HPV θετικών γυναικών και της εκδήλωσης προεκλαμψίας κατά την κύηση και τόνισαν το γεγονός ότι η έγκαιρη ανίχνευση παρουσίας HR-HPV στην κύηση μπορεί να οδηγήσει σε πρόληψη εκδήλωσης προεκλαμψίας -με επιβεβλημένη τη στενότερη παρακολούθηση -σε αυτές τις γυναίκες .

Το 2016 Subramaniam et al μέσω μιας cohort μελέτης θέλησαν να δείξουν τη συσχέτιση της παρουσίας του HPV με πιθανή εκδήλωση υπερτασικής νόσου στην κύηση [14]. Από τη μελέτη 2321 γυναικών οι 2079 ήταν HPV αρνητικές ενώ οι 242 ήταν HPV(+), χωρίς να γίνεται ταυτοποίηση HR ή LR type, εξήγαγαν το συμπέρασμα ότι δε φάνηκε καμία στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις δύο ομάδες για την εκδήλωση υπερτασικής νόσου στην κύηση. Όμως και εδώ στην ομάδα με HPV(+) χαρακτηριστικό φάνηκε μια σημαντική υπεροχή στην εκδήλωση σοβαρής προεκλαμψίας και αποκόλλησης πλακούντα σε σχέση με την ομάδα ελέγχου, αλλά το δείγμα θεωρήθηκε μικρό για να στανταριστεί στατιστικά . Οι Subramaniam et al κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι αν και ο HPV δε φαίνεται να είναι ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου εκδήλωσης προεκλαμψίας κατά την κύηση, ίσως σχετίζεται όμως με την αυξημένη πιθανότητα εκδήλωσης σοβαρής προεκλαμψίας και αποκόλλησης πλακούντα στις γυναίκες που είναι HPV θετικές.

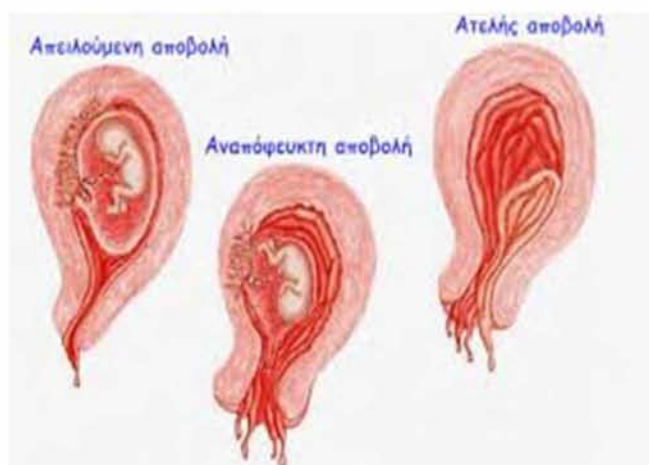
Το 2018 οι Nimrodi et al από το Ισραήλ, δημοσιεύουν μια πληθυσμιακή retrospective cohort μελέτη στην οποία προσπαθούν να συσχετίσουν τις γυναίκες με ανιχνεύσιμο HPV - θετικό τεστ Παπανικολάου με εκδήλωση επιπλοκών στην κύηση μεταξύ άλλων πρόωρο τοκετό και προεκλαμψία, παρόλο που τα συμβάματα αυτά ήταν πιο πιθανά σε κύσεις που ο πλακούντας ελέγχθηκε θετικός για την παρουσία HPV, δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στην ομάδα HPV θετικών γυναικών και την ομάδα ελέγχου, σε έναν πληθυσμό με εξαιρετικά χαμηλή επίπτωση του ιού λόγω της σύστασης του ίδιου του δείγματος που μελετήθηκε [12].

Αν και από τις μέχρι τώρα μελέτες δε φαίνεται άμεση αιτιολογική συσχέτιση της παρουσίας HPV στην κύηση και της εκδήλωσης υπερτασικής νόσου, εντούτοις η αυτή καθ' εαυτή ταυτοποίηση μιας εγκύου ως θετική για την παρουσία HPV στη γεννητική της οδό θα πρέπει να ευαισθητοποιεί τον μαιευτήρα της, καθώς η μέχρι τώρα βιβλιογραφία

υποδεικνύει την ύπαρξη σχέσης μεταξύ της παρουσίας του HPV και της πιθανής εκδήλωσης υπέρτασης στην κύηση και μάλιστα με τη μορφή της σοβαρής προεκλαμψίας. Μια πιο στενή παρακολούθηση των γυναικών αυτών θα ήταν θεμιτό να εφαρμόζεται, με συστηματική παρακολούθηση των πιέσεων και της προτεΐνουρίας μετά την 20^η εβδομάδα της κύησης.

2.3 Ο ρόλος του HPV στην αποβολή στην αρχή της κύησης

Η αποβολή αφορά την έξοδο του κυήματος και των προϊόντων της κύησης διαμέσου του τραχήλου από την ενδομήτρια κοιλότητα σε ηλικία κύησης μικρότερη των 24^{ων} εβδομάδων κύησης. Η συχνότητα των αυτόματων αποβολών διεθνώς ανέρχεται στο 15-25% του συνόλου των κυήσεων και φαίνεται να σχετίζονται κυρίως στο πρώτο τρίμηνο με χρωμοσωμικές ανωμαλίες και κυρίως τρισωμίες. Οι εκβολές του δεύτερου τριμήνου αφορούν και αντανακλούν κυρίως συστηματικές παθήσεις της μητέρας (λοιμώξεις, διαταραχές μηχανισμού πήξης), παθολογία του πλακούντα ή ανατομικές ανωμαλίες της μήτρας όπως πολυάριθμα ινομυώματα ή διθάλαμο μήτρα.



Το 2013 η Conde-Ferraez et al δημοσιεύει μια case-control μελέτη προσπαθώντας να μελετήσει την τραχηλική λοίμωξη της εγκύου από HPV με την πιθανότητα αυτόματης αποβολής στον πληθυσμό του Μεξικού. Στη μελέτη αυτή 127 γυναίκες με προηγούμενο ιστορικό αυτόματων αποβολών ορίστηκαν ως η υπό μελέτη ομάδα, ενώ 127 γυναίκες με ελεύθερο ιστορικό ορίστηκαν ως η ομάδα ελέγχου- και οι δυο ομάδες υπεβλήθησαν σε έλεγχο για την παρουσία του HPV στον τράχηλο της μήτρας τους [15]. Η μελέτη απέτυχε να συσχετίσει την παρουσία του HPV στον τράχηλο της γυναίκας με την πιθανότητα αυτόματης αποβολής, αν και όπως αναφέρουν οι συγγραφείς η παρουσία του HPV στον τράχηλο των υπό μελέτη γυναικών (cases) ήταν πιο συχνή από ότι στην ομάδα ελέγχου [15].

Τρία χρόνια αργότερα, οι Ambuhl et al διεξάγουν μια μελέτη-review, ανασκόπησης της έως τότε βιβλιογραφίας, και καταλήγουν στο συμπέρασμα της συσχέτισης μεταξύ της παρουσίας του HPV και της εκδήλωσης επιπλοκών στην κύηση της γυναίκας που ελέγχεται HPV θετική, όπως αυτόματη αποβολή και αυτόματος πρόωρος τοκετός. Επιπλέον, η παρουσία του HPV βρέθηκε τόσο στον πλακούντα όσο και στον τράχηλο των γυναικών αυτών. Από τη μελέτη αυτή συμπεράναν ότι η παρουσία του HPV είναι συχνότερη σε κυήσεις που καταλήγουν σε αυτόματη αποβολή ή πρόωρο τοκετό, από ότι στις κυήσεις που ολοκληρώνονται τελειόμηνα. Οι Ambuhl et al υποστηρίζουν όμως ότι περαιτέρω έρευνα είναι απαραίτητη για να μελετηθούν και τα μοριακά μονοπάτια που ίσως εξηγούν και αιτιολογούν τη συσχέτιση αυτή [16].

Την ίδια χρονιά το 2016 οι Hammad et al τρέχουν μια ακόμη case control μελέτη, μελετώντας δείγματα από ούρα και πλακούντα γυναικών που εμφάνιζαν επαναλαμβανόμενες αποβολές και με ομάδα ελέγχου που αφορούσε γυναίκες με μία μόνο προηγούμενη αποβολή και λοιπό προηγούμενο ελεύθερο μαιευτικό ιστορικό [10]. Η μελέτη καταλήγει στο σαφές συμπέρασμα ότι γυναίκες με αυξημένο ποσοστό αποβολών στην αρχή της κύησης έχουν μεγαλύτερο ποσοστό εμφάνισης αποτελεσμάτων θετικών για τον ιό των ανθρώπινων θηλωμάτων σε σχέση με την ομάδα ελέγχου, ενώ προτείνουν ως καλύτερη μέθοδο ανίχνευσης του DNA του ιού την nested και real time PCR για ανίχνευση του HPV σε δείγμα ούρων και πλακούντα [10]. Κατά την μελέτη των Hammad et al στις γυναίκες με καθ' ἑξιν αποβολές επικρατούσαν οι ορότυποι HPV-16 και HPV-51, με ποσοστό ~20% και 15% αντίστοιχα στα δείγματα που έλεγχαν.

Δύο χρόνια αργότερα οι Xiong et al δημοσιεύουν μια συστηματική ανασκόπηση της βιβλιογραφίας με σκοπό να καταδείξουν τη συσχέτιση της παρουσίας του HPV και των αυτόματων αποβολών, του πρόωρου τοκετού και των ποσοστών επιτυχούς κύησης σε γυναίκες με HPV που υπεβλήθησαν σε μεθόδους υποβοηθούμενης αναπαραγωγής [17]. Αν και τα στοιχεία δε βρέθηκαν αρκετά για να υποστηρίξουν σαφή συμπεράσματα για τις περιπτώσεις ART, οι ερευνητές κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η μόλυνση από το γένωμα του HPV μπορεί να αυξάνει τον κίνδυνο για αυτόματη αποβολή, ενώ η παρουσία υψηλού κινδύνου HPV στελέχους σχετίστηκε με εμφάνιση αυτόματου πρόωρου τοκετού. Οι συγγραφείς κατέληξαν στο πιθανό συμπέρασμα ότι και το είδος του στελέχους του ιού – υψηλού ή χαμηλού κινδύνου- παίζει ρόλο στην εκδήλωση επιπλοκών κατά την κύηση σε γυναίκα που έχει προσβληθεί από τον ιό των ανθρώπινων θηλωμάτων.

Το 2018 οι de Freitas et al μελετούν εμβρυικά δείγματα και δείγματα πλακούντα για την παρουσία και ανίχνευση του HPV σε γυναίκες που είχαν εμφανίσει αποβολή στην αρχή της εγκυμοσύνης τους [18]. Από τις 81 περιπτώσεις αποβολών που συλλέχθηκαν δείγματα οι 68 είχαν αυτόματες ενώ οι υπόλοιπες ήταν τερματισμός της κύησης για άλλο λόγο. Η μελέτη καταλήγει στην ταυτοποίηση και επιβεβαίωση της παρουσίας του ιού σε περιπτώσεις που η κύηση τερματίστηκε στην αρχή της, τόσο σε εμβρυικά, όσο και στα τμήματα ιστού του πλακούντα που εξετάστηκαν, συσχετίζοντας και πάλι την παρουσία του ιού των ανθρώπινων θηλωμάτων με τη συγκεκριμένη επιπλοκή στην αρχή της κύησης, δηλαδή την εκδήλωση αποβολής νωρίς στην κύηση.

Τέλος το 2019, στην Πολωνία δημοσιεύεται η μελέτη των Bober et al στην οποία επί πέντε έτη μελετήθηκαν 143 γυναίκες, 84 από τις οποίες είχαν κακή πορεία στο πρώτο τρίμηνο της κύησης τους και 59 που γέννησαν τελειόμηνα, οι οποίες και χρησιμοποιήθηκαν ως ομάδα ελέγχου [19]. Δείγματα από τον τράχηλο, τροφοβλαστικό ιστό και πλακούντα μελετήθηκαν για την ανίχνευση της παρουσίας του ιού των ανθρώπινων θηλωμάτων σε αυτά. Οι συγγραφείς καταλήγουν στο συμπέρασμα ότι η παρουσία του συγκεκριμένου ιού στην αρχή της κύησης μπορεί να έχει αρνητικές συνέπειες για την όλη πορεία αυτής, ότι η μόλυνση του τροφοβλαστικού ιστού από υψηλού κινδύνου στελέχη του ιού των ανθρώπινων θηλωμάτων μπορεί να έχει επιπλοκές στο πρώτο τρίμηνο της κύησης, ενώ η παρουσία του ιού μόνο σε δείγματα τροφοβλάστης θεωρήθηκε από τους ερευνητές υπόνοια αιματογενούς οδού πρωτογενούς λοίμωξης, καθώς σε δύο περιπτώσεις βρέθηκε DNA του ιού στην τροφοβλάστη αλλά όχι στον τράχηλο των συγκεκριμένων γυναικών, θέτοντας και την υπόνοια ότι ο ιός ίσως να προτιμά τα ταχέως αναπτυσσόμενα κύτταρα για επιμόλυνση.

Από τις προαναφερθείσες μελέτες διαφαίνεται η ανάγκη να υποβάλλονται σε προληπτικό έλεγχο οι γυναίκες που κυοφορούν ώστε να αναγνωρίζεται η παρουσία ή όχι του HPV στον τράχηλο της μήτρας των γυναικών αυτών από την αρχή της κύησης, καθώς φαίνεται ότι η παρουσία του ιού μπορεί να προοικονομίσει και να επηρεάσει σε ένα βαθμό την πορεία και την πιθανή έκβαση της συγκεκριμένης κύησης.

2.4 Ο ρόλος του HPV στην πρόωρη και πρόιμη ρήξη των εμβρυϊκών υμένων και τον πρόωρο τοκετό.

Πρόωρος τοκετός ορίζεται ως ο τοκετός ενός εμβρύου που συμβαίνει πριν αυτό καταστεί ώριμο-τελειόμηνο, αλλά ορίζεται ως βιώσιμο. Είναι ο τοκετός που συμβαίνει μεταξύ 24 και 36+6 εβδομάδων κύησης και απασχολεί την επιστημονική κοινότητα και την κοινωνία καθώς αποτελεί παράγοντα σημαντικής νοσηρότητας και θνητότητας περιγεννητικά [8]. Οι αιτιολογικοί παράγοντες είναι πολλαπλοί και σύνθετοι και αφορούν παράγοντες τόσο της μήτρας, όσο και του εμβρύου και της κύησης (πίνακας). Επισυμβαίνει σε περίπου ένα 10% του γενικού πληθυσμού ενώ το 1/3 των πρόωρων τοκετών οφείλεται σε ιατρογενή αίτια π.χ. περάτωση της κύησης λόγω σημαντικής ενδομήτριας καθυστέρησης της ανάπτυξης του εμβρύου.

ΜΗΤΡΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΠΡΟΩΡΟΥ ΤΟΚΕΤΟΥ	ΕΜΒΡΥΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΠΡΟΩΡΟΥ ΤΟΚΕΤΟΥ
ΛΟΙΜΩΞΗ	IUGR
ΧΩΡΟΚΑΤΑΚΤΗΤΙΚΕΣ ΕΞΕΡΓΑΣΙΕΣ	ΠΟΛΥΔΥΜΗ ΚΥΗΣΗ
ΑΠΟΚΟΛΛΗΣΗ ΠΛΑΚΟΥΝΤΑ	ΣΥΓΓΕΝΕΙΣ ΑΝΩΜΑΛΙΕΣ
ΥΔΡΑΜΝΙΟ	ΕΝΔΟΜΗΤΡΙΟΣ ΘΑΝΑΤΟΣ
ΙΣΤΟΡΙΚΟ ΠΡΟΩΡΟΥ ΤΟΚΕΤΟΥ	
ΠΡΟΩΡΗ/ΠΡΩΙΜΗ ΡΗΞΗ ΕΜΒΡΥΙΚΩΝ ΥΜΕΝΩΝ	
ΠΡΟΕΚΚΛΑΜΨΙΑ	

Η πρόωρη ρήξη των υμένων (PROM) ορίζεται ως η ρήξη της χοριοαμνιονικής μεμβράνης πριν από την έναρξη του τοκετού. Μπορεί να συμβεί τόσο σε τελειόμηνο έμβρυο όσο και σε πρόωρο, οπότε και καλείται πρόιμη πρόωρη ρήξη των εμβρυϊκών υμένων (<37W). Σε τελειόμηνο έμβρυο η πρόωρη ρήξη των εμβρυϊκών υμένων αναμένεται να ακολουθηθεί από τοκετό στο 90% των περιπτώσεων στις επόμενες 24 ώρες. Αντιθέτως, πρόιμη πρόωρη ρήξη των εμβρυϊκών υμένων αποτελεί σημαντική αιτία εμβρυϊκής νοσηρότητας και θνητότητας και αφορά περίπου το 1/3 των πρόωρων τοκετών. Η πρόιμη πρόωρη ρήξη των εμβρυϊκών υμένων οφείλεται και μπορεί να επιπλακεί από

ενδομήτριο λοίμωξη ή πρόπτωση του ομφαλίου λώρου, ενώ επιφέρει και όλες τις επιπλοκές της προωρότητας για το νεογνό, όπως σύνδρομο αναπνευστικής δυσχέρειας, νευρολογικές και νευρομυϊκές δυσλειτουργίες, λοίμωξη του νεογνού και άλλα.

Καθώς η πρόωρη ρήξη των εμβρυικών υμένων είχε από νωρίς συσχετιστεί με αρνητικές επιπτώσεις για την πορεία της κύησης, κυρίως των μη τελειόμηνων νεογνών, τα αίτιά της αναγνωρίστηκαν από πολύ νωρίς και είναι πλέον γνωστή η συσχέτιση με λοιμώξεις του κατώτερου γεννητικού συστήματος της γυναίκας όπως STIs και βακτηριακή κολπίτιδα, ενώ ως παράγοντες κινδύνου έχουν ταυτοποιηθεί η ενδομήτρια λοίμωξη, η ανεπάρκεια του τραχήλου της μήτρας, το πολυάμνιο, η πρόωρη ρήξη των υμένων σε προηγούμενη κύηση και η πολύδυμη κύηση.

Οι ερευνητές έχοντας πια συσχετίσει άμεσα την ύπαρξη του HPV στη γυναίκα με ενδομήτρια μετάδοση του ιού στο έμβρυο και αποικισμό του πλακούντα έχουν διεξάγει έρευνες για τη συσχέτιση του HPV με την πρόωρη ρήξη των εμβρυικών υμένων και τον πρόωρο τοκετό.

Το 2011 οι Zuo et al ελέγχουν 2480 κυήσεις και συγκεκριμένα τους πλακούντες των κυήσεων αυτών και συγκρίνουν την ανίχνευση ή όχι σε αυτούς DNA του ιού των ανθρώπινων θηλωμάτων με την έκβαση της κύησης, αλλά και την ταυτόχρονη ανίχνευση ή όχι του ιού στην κυτταρολογία του τραχήλου των γυναικών αυτών [9]. Από τη σύγκριση και μελέτη των αποτελεσμάτων προκύπτει ξεκάθαρα ότι κυήσεις με παθολογική κυτταρολογία του τραχήλου της μήτρας ήταν πολύ πιο πιθανό όπως αναφέρθηκε στην ενότητα 2.1 να σχετίζονται με παθολογία του πλακούντα, ενώ επιπλέον το 28% των γυναικών αυτών γέννησαν πρόωρα. Επίσης, ακόμη πιο ξεκάθαρη ήταν η συσχέτιση ευρημάτων ατυπίας στην κυτταρολογία του τραχήλου της μήτρας (ASCUS & AGUS) με πρόωρο τοκετό. Σε αλλοιώσεις χαμηλότερου βαθμού όπως LSIL και HSIL, αν και σε αυτή την ομάδα η συχνότητα του πρόωρου τοκετού φαινόταν να είναι αυξημένη, εντούτοις δεν παρατηρήθηκε ουσιαστικά και στατιστικά σημαντική διαφορά σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου. Η έρευνα των Zuo et al έδειξε για πρώτη φορά με απτά στοιχεία, όπως οι ίδιοι οι συγγραφείς ισχυρίζονται στη δημοσίευσή τους, ότι η μόλυνση του τραχήλου της μήτρας με υψηλού κινδύνου στελέχη του HPV σχετίζεται τόσο με ανωμαλίες του πλακούντα (βλέπε ενότητα 2.1) όσο και με την πιθανότητα εκδήλωσης πρόωρου τοκετού. Η ομάδα υποστηρίζει ότι η ανίχνευση DNA των High Risk HPV στελεχών σε τραχήλους μήτρας των γυναικών που μελετήθηκαν σχετίζονται άμεσα και αδιαμφισβήτητα με τον πρόωρο τοκετό που παρατηρήθηκε σε αυτές τις κυήσεις, προτείνοντας μάλιστα τον έλεγχο της

κυτταρολογίας του τραχήλου των εγκύων γυναικών ως μέτρο χαμηλού κόστους για την μέσω αυτού ανίχνευση των αλλοιώσεων που σχετίζονται με τον HPV για τις κυήσεις του μέλλοντος.

Πέντε χρόνια αργότερα οι Ambuhl et al στην ανασκόπηση της βιβλιογραφίας που δημοσιεύουν γύρω από τη συσχέτιση του HPV και του ενδεχόμενου πρόωρου τοκετού και αυτόματων αποβολών [16] καταλήγουν όπως αναφέρθηκε και στην ενότητα 2.3 στο συμπέρασμα ότι τα μέχρι τότε βιβλιογραφικά δεδομένα συνηγορούν υπέρ της ύπαρξης σχέσης μεταξύ της παρουσίας του ιού των ανθρώπινων θηλωμάτων στον τράχηλο της μήτρας και τον πλακούντα κυοφορούντων γυναικών και επιπλοκών που μπορεί να επιβαρύνουν ή να συμβούν στην κύηση που αυτές διανύουν, επιπλοκές όπως πρόωρος τοκετός αλλά και αυτόματη αποβολή στην αρχή της κύησης. Ανασκοπώντας 10 μελέτες επί του θέματος οι συγγραφείς καταλήγουν ότι η παρουσία του ιού των ανθρώπινων θηλωμάτων είναι συχνότερη σε εγκυμοσύνες που δεν καταλήγουν τελειόμηνες από ότι στις αντίστοιχες ομάδες ελέγχου που τελεσφόρησαν και γέννησαν τελειόμηνα νεογνά. Συνεπώς, προτείνουν και οι Ambuhl et al την ανίχνευση πιθανής μόλυνσης από τον ιό του HPV κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης ως πιθανό παράγοντα κινδύνου για την ίδια την κύηση και την επιτυχή έκβασή της.

Το 2018 η Hornychova et al μελετούν την τραχηλική μόλυνση από τον HPV σε γυναίκες με πρώιμη πρόωρη ρήξη των εμβρυϊκών υμένων [20]. Μελετώντας 100 γυναίκες με πρώιμη πρόωρη ρήξη των εμβρυϊκών υμένων σε μονήρεις κυήσεις χωρίς άλλη εμφανή παθολογία ή εμφανείς αλλοιώσεις λόγω της παρουσίας του ιού στη γεννητική τους οδό και χωρίς θετικό ιστορικό εμβολιασμού έναντι του HPV, οι συγγραφείς εξήγαγαν το συμπέρασμα ότι ο HPV φαίνεται από τη μελέτη τους να επιπλέκει τη μία στις τέσσερις κυήσεις με πρώιμη ή πρόωρη ρήξη των εμβρυϊκών υμένων ηλικίας κύησης από 24+0 έως 36+6 εβδομάδων κύησης, χωρίς όμως να παρατηρούνται σημεία και συμπτώματα ενδομήτριας λοίμωξης ή φλεγμονής στις περιπτώσεις αυτές ή η ύπαρξη του ιού να σχετίζεται με δυσμενέστερα άμεσα νεογνικά αποτελέσματα.

Την ίδια χρονιά οι Xiong et al δημοσιεύουν μια μετά-ανάλυση 18 μελετών στην οποία οι πέντε από τις υπό σύγκριση μελέτες - 3 από αυτές cohort- μία case control μελέτη και μία cross-sectional μελέτη, που αντανακλούν σε ένα σύνολο 1719 εγκύων γυναικών να συνηγορούν υπέρ της επίπτωσης της μόλυνσης από τον HPV εγκύων γυναικών και την εκδήλωση πρόωρου τοκετού σε αυτή την ομάδα, ορίζοντας μάλιστα την μόλυνση από

στέλεχος υψηλού κινδύνου του ιού ως πιθανό παράγοντα για την επίπτωση και την εμφάνιση πρόωρου τοκετού στην κύηση [17].

Ακόμη μια μελέτη της ίδιας χρονιάς των Nimrodi et al που μελέτησε 15.357 γυναίκες που γέννησαν σε περίοδο 2 ετών από τον έλεγχο με κυτταρολογία του τραχήλου της μήτρας [12]. Από το σύνολο των γυναικών που συμμετείχαν μόνο το 1,3% είχε στοιχεία πιθανής λοίμωξης από τον ιό του HPV, γεγονός που έρχεται σε αντίθεση με το ποσοστό της παρουσίας του HPV στο γενικό πληθυσμό και που οι ερευνητές απέδωσαν στην ιδιαίτερη σύσταση που εμφάνιζε το υπό μελέτη δείγμα των γυναικών, καθώς το 68% αυτών ήταν εβραϊκής εθνικότητας, γυναίκες που όπως αναφέρουν στο άρθρο τους οι Nimrodi et al έχουν πολύ συντηρητικό τρόπο ζωής που περιορίζει τις πιθανότητες να εκτεθούν στον ιό των ανθρώπινων θηλωμάτων. Η μελέτη αυτή απέτυχε να συσχετίσει την ύπαρξη του HPV με την πιθανότητα εμφάνισης πρόωρου τοκετού, πρώιμης πρόωρης ρήξης των εμβρυϊκών υμένων. Αν και κατά τη στατιστική ανάλυση των αποτελεσμάτων η ομάδα με την αποδεδειγμένη HPV λοίμωξη εμφάνιζε υψηλότερα ποσοστά των υπό μελέτη επιπλοκών της κύησης, όμως δε φάνηκε η διαφορά αυτή να ήταν στατιστικά σημαντική και διάφορη από την ελεύθερη HPV ομάδα ελέγχου. Οι ίδιοι οι ερευνητές θεωρούν το δείγμα του υπό μελέτη πληθυσμού τους ιδιαίτερο και μη αντιπροσωπευτικό του γενικού πληθυσμού, καθώς όπως προαναφέρθηκε η συχνότητα εμφάνισης του HPV ήταν κατά πολύ μικρότερη από το μέσο όρο στο γενικό πληθυσμό και εξήγαγαν συμπέρασμα ότι δεν υπάρχει συσχέτιση μεταξύ θετικών για τον HPV αποτελεσμάτων τεστ Παπανικολάου και μαιευτικών επιπλοκών όπως πρόωρος τοκετός, ανεπάρκεια του τραχήλου της μήτρας, αποκόλληση του πλακούντα, πρόωρη και πρώιμη πρόωρη ρήξη των εμβρυϊκών υμένων, προεκλαμψία και γέννηση SGA νεογνών σε έναν πληθυσμό με πολύ χαμηλό επιπολασμό της HPV λοίμωξης.

Το 2019, ένα χρόνο μετά οι Aldhous et al από το Εδιμβούργο δημοσιεύουν μια μελέτη περίπου 5600 γυναικών, συμπεριλαμβανομένων και γυναικών που είχαν εμβολιασθεί έναντι του HPV και διατυπώνουν το συμπέρασμα ότι η υψηλόβαθμη αλλοίωση του τραχήλου της μήτρας γυναίκας που έχει εκτεθεί σε High Risk HPV ιό σχετίζεται με πρόωρο τοκετό, ενώ απλή μόλυνση από τον High Risk HPV ή low grade αλλοίωση του τραχήλου της μήτρας γυναίκας με High Risk HPV θετική μόλυνση δε φάνηκε στη συγκεκριμένη μελέτη να αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για εκδήλωση πρόωρου τοκετού [21].

Τέλος, την ίδια χρονιά οι Pandey et al μελέτησαν 104 δείγματα γυναικών που προσήλθαν στο νοσοκομείο τους για παρακολούθηση της κύησής τους [22]. Αξίζει εδώ να

σημειωθεί ότι ο έλεγχος για την ύπαρξη HPV DNA έγινε με την εξαγωγή και μελέτη δείγματος DNA από το προφυλακτικό που χρησιμοποιήθηκε κατά το διακολπικό υπερηχογράφημα των ασθενών αυτών κατά την επίσκεψη ρουτίνας στο γυναικολόγο-χωρίς οι γυναίκες να υποβληθούν σε κάποια επιπλέον ταλαιπωρία ή εξέταση. Τα 41/104 δείγματα που αντανάκλυσαν σε ποσοστό ~ 40% βρέθηκαν θετικά για την παρουσία HPV DNA ενώ τα υπόλοιπα 63 βρέθηκαν αρνητικά για κολπική λοίμωξη από HPV. Όλα τα θετικά αφορούσαν αποκλειστικά στελέχη υψηλού κινδύνου του ιού- αν και σε κάποια παρατηρήθηκε συνδυασμένη λοίμωξη και από άλλα στελέχη, πολλαπλός αποικισμός της γυναίκας από στελέχη του ιού- και συγκεκριμένα HPV-45 (60%), HPV- 18 (48,8%) και HPV 16 (43,9%). Οι δύο αυτές ομάδες HPV θετικών και HPV αρνητικών γυναικών στανταρίστηκαν και συγκρίθηκαν με βάση τα δημογραφικά χαρακτηριστικά τους και το συμπέρασμα που εξήχθη ήταν ότι η επίπτωση της πρώιμης πρόωρης ρήξης των εμβρυϊκών υμένων ήταν στατιστικά σημαντικά υψηλότερη στον πληθυσμό που είχε ελεγχθεί θετικός για την παρουσία του ιού και μάλιστα είχε μολυνθεί από High Risk HPV στελέχη. Η ίδια στατιστικά σημαντική διαφορά δεν παρατηρήθηκε μεταξύ των δύο ομάδων και για άλλα αρνητικά συμβάματα της κύησης όπως ήταν οι αποβολές, ο σακχαρώδης διαβήτης της κύησης, η αρτηριακή υπέρταση στην κύηση ή η ενδομήτρια καθυστέρηση στην ανάπτυξη.

Από την ανασκόπηση όλων των παραπάνω μελετών προκύπτει και πάλι το συμπέρασμα και η αναγκαιότητα να ελέγχονται οι γυναίκες που κυοφορούν για την πιθανότητα να έχουν μολυνθεί από τον ιό των ανθρώπινων θηλωμάτων και μάλιστα φαίνεται ότι η ακριβής ταυτοποίηση του στελέχους του HPV είναι εξίσου αναγκαία. Το παραπάνω προκύπτει καθώς τα στελέχη του HPV που έχουν χαρακτηριστεί ως υψηλού κινδύνου για την πρόκληση κακοήθειας φαίνεται να σχετίζονται άμεσα ή έμμεσα με σημαντικές επιπλοκές της κύησης όπως η πρώιμη πρόωρη ρήξη των εμβρυϊκών υμένων, ο πρόωρος τοκετός, οι αυτόματες αποβολές και η εμφάνιση υπερτασικής νόσου στην κύηση. Όπως ως σήμερα θεωρούσαμε και θεωρούμε το κάπνισμα και το αλκοόλ παράγοντες κινδύνου για την εξέλιξη μιας μελλοντικής κύησης, πιθανώς στο μέλλον θα πρέπει ως μαιευτήρες να αξιολογούμε τη γυναίκα που έχουμε απέναντι μας και ως προς την πιθανότητα, λόγω των σεξουαλικών δραστηριοτήτων της, της ηλικίας και του HPV DNA test που θα προσκομίζει, να έχει μολυνθεί από ένα στέλεχος του ιού των ανθρώπινων θηλωμάτων και ανάλογα να σχεδιάζουμε την παρακολούθηση της κύησης αυτής και την ένταξή της ή όχι σε ομάδα υψηλού κινδύνου για αρνητικά συμβάματα στην εγκυμοσύνη.

2.5 Οι επιπτώσεις του ιού των ανθρώπινων θηλωμάτων σε νεογνά και παιδιά

Όπως έχει ήδη αναφερθεί πολλακίς ο HPV θεωρείται και ως πρόσφατα μάλιστα θεωρούνταν αποκλειστικά σεξουαλικά μεταδιδόμενος ιός [23]. Δεν χωρεί καμιά αμφιβολία ή επιστημονική αμφισβήτηση ότι είναι σχεδόν ο αποκλειστικός υπαίτιος (μέσω της παρατεταμένης επίδρασης του HR –HPV types στο επιθήλιο του τράχηλου) για τον καρκίνο του τράχηλου της μήτρας, αλλά και για καλοήθεις παθήσεις των γεννητικών οργάνων και καρκίνων και θηλωμάτων στόματος, φάρυγγα ή λάρυγγα [24]. Παραδοσιακά η οδός μετάδοσης του HPV θεωρείται η σεξουαλική δραστηριότητα του ατόμου, όμως είναι σήμερα εμφανής η ύπαρξη και άλλων οδών μετάδοσης, μη σχετιζόμενων με την γενετησία πράξη [23].

Πιθανοί τρόποι μετάδοσης θεωρούνται η μετάδοση από τη μητέρα στο νεογνό κατά τη γέννηση [23], η περινεογνική μετάδοση του ιού [24], αλλά και η μετάδοση στο έμβρυο κατά την περίοδο της κυοφορίας [25]. Πέρα από την πιθανή συσχέτιση του ιού με επιπλοκές και παθολογία της κύησης η βιολογική συμπεριφορά του ιού κατά την διάρκεια της κύησης και η πιθανή επιμόλυνση του νεογνού απασχολεί περά από τους γυναικολόγους και τους παιδίατρους καθώς από το 1956 έχει αναφερθεί η πρώτη περίπτωση νεανικής λαρυγγικής θηλωμάτωσης που αποδόθηκε σε κάθετη μετάδοση του HPV από την μητέρα στο νεογνό κατά την περιγεννητική περίοδο.



Η θηλωμάτωση του λάρυγγα αποτελεί νόσημα που μπορεί να εκδηλωθεί τόσο σε ένα νεογνό όσο και σε μεγαλύτερα παιδιά με κύρια ηλικία διάγνωσης την ηλικία 2-4 ετών, ενώ πάνω από τα $\frac{3}{4}$ των διαγνώσεων τίθενται προ την ηλικία των πέντε, χωρίς να υπάρχει

υπεροχή του ενός φύλου έναντι του άλλου [5]. Η νόσος χαρακτηρίζεται από ανάπτυξη θηλωμάτων σε λάρυγγα και λοιπό αναπνευστικό σύστημα, καλοήθους χαρακτήρα, ενώ συχνότερα ταυτοποιείται η ύπαρξη των HPV-6 και HPV-11 στον ασθενή. Η συχνότητα υπολογίζεται περίπου στο 3,6 ανά 100.000 παιδιά. Τα συμπτώματα αφορούν κυρίως δυσφωνία, βράγχος φωνής και αρχικά εισπνευστικό συριγμό. Στην εξέλιξη της νόσου βέβαια ο συριγμός γίνεται διφασικός, ενώ το παιδί μπορεί να εμφανίζει συχνά επεισόδια λοιμώξεων του αναπνευστικού. Στην σοβαρότερη μορφή η νόσος μπορεί να οδηγήσει σε δυσφαγία ή ακόμα και απόφραξη των αεροφόρων οδών και κίνδυνο για τη ζωή του παιδιού.

Η σοβαρότητα της νόσου και η υπόθεση της κάθετης οδού μετάδοσης από τη μητέρα στο νεογνό οδήγησαν σε μελέτες περί του τρόπου μετάδοσης του ιού από τη μητέρα στο νεογνό. Επιπλέον, το γεγονός ότι ο επιπολασμός του HPV είναι αυξημένος στην αναπαραγωγική φάση της ζωής της γυναίκας με αποτέλεσμα στην ηλικία που η κάθε γυναίκα συνήθως εγκυμονεί και τεκνοποιεί να είναι και η ηλικία που είναι πιο πιθανό να έχει μολυνθεί από τον ίο των ανθρωπίνων θηλωμάτων [23,24].

Η Hanna – Marri Koskimaa et al σχεδιάζουν στη Φινλανδία μια προοπτική μελέτη (Finnish HPV Family Study) κατά τη οποία 329 έγκυες γυναίκες κατά το 3 τρίμηνο της κύησης και αργότερα τα νεογνά τους μελετήθηκαν για την παρουσία HPV DNA [23]. Οι έγκυες μελετήθηκαν με λήψη test Παπανικολάου προ του τοκετού, δείγματα αίματος από μητέρες και νεογνά καθώς και δείγματα ομφαλικού αίματος και τμήματα πλακούντα μελετήθηκαν για ανίχνευση DNA του ιού όπως και στοματικό επίχρισμα των νεογνών σε ηλικία 0 και 3 ημερών καθώς και σε ηλικία 1 και 2 μηνών. Από τα αποτελέσματα της μελέτης οι Koskimaa et al ανέδειξαν HPV (+) κατά το τρίτο τρίμηνο της κύησης σε ποσοστό 16,4%- με μέση ηλικία των εγκύων της μελέτης αυτής τα 25,5 έτη – (εύρος 18 – 46) ενώ ανά ηλικία έλεγχου όπως προαναφέρεται τα στοματικά επίχρισματα των νεογνών βρεθήκαν θετικά σε ποσοστό 22,5%, 13%, 18,7% και 16,9%. Μέσω της μελέτης του συγκεκριμένου δείγματος αποδείχθηκε η παρουσία του HPV γενώματος τόσο στις μητέρες αλλά και στα νεογνά, όπως και το ενδεχόμενο της κάθετης μετάδοσης από μητέρα σε έμβryo- νεογνό καθώς θετικά προς την παρουσία του ιού βρεθήκαν και τα δείγματα πλακούντα, αλλά και τα δείγματα αίματος. Αποδεικτικό της κάθετης μετάδοσης αποτελεί και το γεγονός της σχεδόν τέλει αντιστοιχίας μεταξύ του μητρικού και του νεογνικού HPV – DNA την ώρα του τοκετού, αποδεικνύοντας ότι το νεογνό αποικίζεται στον τοκετό από τον HPV ίο που φέρει η μητέρα του. Ταυτόχρονα, ο συχνότερος ορότυπος είναι ο HPV 16

ενώ ακολουθούν οι συνδυασμένες μολύνσεις και οι HPV 6,11,18,33, και 66 κατά μειούμενη συχνότητα.

Οι Skoczynski et al μελέτησαν την ταύτιση του ιού HPV που έχει μολύνει μητέρα και παιδί συγκρίνοντας τον αποικισμό των στοματικών επιχρισμάτων κάθε μητέρας και του παιδιού της καθώς και τον αποικισμό του στοματικού επιχρίσματος του παιδιού και του τραχηλικού επιχρίσματος της μητέρας. Από τον έλεγχο 152 γυναικών πρόεκυψε ότι παιδί του οποίου η μητέρα έχει HPV θετικό τραχηλικό δείγμα, τότε αυτό διατρέχει κατά 21 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο να έχει αποικισμό στο στοματικό βλεννογόνο, σε σύγκριση με νεογνά των οποίων οι μητέρες είχαν HPV αρνητικό τραχηλικό επίχρισμα [26]. Η μελέτη αυτή ενισχύει τη σκέψη της επιστημονικής κοινότητας για την πιθανή ανάγκη τα παιδιά HPV θετικών γυναικών και εγκύων να πρέπει να χρίζουν πιθανώς αυξημένης φροντίδας καθώς φαίνεται να είναι πιο επιρρεπή σε παθολογίες που σχετίζονται με τον HPV και τις επιπλοκές του.

Στον Καναδά η Helen Trottier et al σχεδίασαν και διεξήγαγαν μια προοπτική μελέτη, τη μελέτη HERITAGE, με σκοπό να ερευνήσουν τους τρόπους περιγεννητικής μετάδοσης του HPV. Επιλεχτήκαν στην πρώτη φάση και ελέχθησαν 167 γυναίκες οι οποίες παρακολουθήθηκαν και υπεβλήθησαν σε δειγματοληψία για την ανίχνευση του ιού των ανθρωπίνων θηλωμάτων κατά την κύηση (στις 6-14 εβδομάδες και 32-35 εβδομάδες κύησης) [24]. Από αυτές το 45% ελέχθησαν θετικές για τον HPV, ενώ η μελέτη συνεχίστηκε λαμβάνοντας δείγματα τόσο από τον πλακούντα όσο και από τα παιδιά που γέννησαν οι γυναίκες αυτές. Από τη HERITAGE πρόεκυψε ότι στις HPV θετικές γυναίκες στο πρώτο τρίμηνο της κύησης το 27% ήταν θετικό για παρουσία HPV DNA στον πλακούντα σε αντίθεση με το ελάχιστο 3% των πλακούντων των HPV αρνητικών γυναικών στο πρώτο τρίμηνο της κύησης, ανάγοντας το συνολικό ποσοστό ανίχνευσης HPV DNA στον πλακούντα σε 14% συνολικά. Επιπλέον, για το συντριπτικό 14/18 πλακούντες που βρεθήκαν θετικοί στον HPV, οι ορότυποι που απομονώθηκαν από τον πλακούντα συμφωνούσαν με αυτό που είχε απομονωθεί στο κολποτραχηλικό επίχρισμα της συγκεκριμένης γυναίκας, υποστηρίζοντας τη θεωρία για 'συγγενή' μετάδοση του ιού στο έμβρυο καθώς αποικισμός του πλακούντα από τον HPV βρέθηκε τόσο στη μητρική όσο και στην εμβρυϊκή επιφάνεια του πλακούντα, ενώ και το αμνιακό υγρό ελέγχθηκε θετικό για την παρουσία HPV DNA. Όσον αφορά τα παιδιά και εδώ η HERITAGE έδειξε ότι το 11,2% των HPV (+) κατά την κύηση μητέρων είχε αποικιστεί στην γέννηση σε κάποιο βλεννογόνο από τον HPV (σώμα, επιπεφυκότα, φάρυγγα ή γεννητική περιοχή).

Οι προαναφερθείσες μελέτες υποστηρίζουν τη θεωρία για κάθετη μέσω του πλακούντα και περιγεννητική μετάδοση του ιού στους απογόνους HPV (+) γυναικών και καταδεικνύουν την ανάγκη για έναρξη screening της παρουσίας του ιού σε μια κυοφορούσα [24]. Από τη μέχρι τώρα βιβλιογραφία φαίνεται ότι η πιθανότητα να μεταδοθεί ο ιός από τη μητέρα στο νεογνό αυξάνεται κατά τον κολπικό τοκετό ή σε περίπτωση διενέργειας καισαρικής τομής επί πρόωρης ρήξης των υμένων [24], ενώ φαίνεται ότι ίσως οι πιθανότητες μειώνονται κατά την διενέργεια εκλεκτικής καισαρικής τομής για τον όποιο λόγο. Όμως να αναφέρουμε εδώ ότι αυτό δεν μπορεί να αποτελέσει κατευθυντήρια οδηγία για διενέργεια καισαρικής τομής σε HPV (+) γυναικών.

Επιβαρυντικοί παράγοντες για τη μετάδοση περιγεννητικά του ιού ίσως αποτελεί το ιικό φορτίο, οι αλλοιώσεις από τον HPV στο γεννητικό κανάλι και η παρουσία πολλαπλών οροτύπων του ιού. Πιθανώς στο μέλλον να αναζητούμε και μια ακόμη κατηγορία για πιθανή εκδήλωση παθολογίας της κύησης και περιγεννητικών επιπλοκών αυτών των γυναικών που κατά την κύηση εμφανίζονται και ελέγχονται θετικές για κάποιο τύπο του HPV και αυτό να επιτείνει την προσοχή των μαιευτήρων αλλά και των νεογνολόγων στη συγκεκριμένη κύηση.

3. Ο ρόλος του εμβολιασμού έναντι του ιού των ανθρωπίνων

θηλωμάτων

Η ανάγκη καταπολέμησης των πιο συχνών αιτιών που προκαλεί τον καρκίνο του τράχηλου της μήτρας οδήγησε την επιστημονική κοινότητα πίσω στην αρχή της ιατρικής του 'κάλλιο το προλαμβάνει παρά το θεραπεύει' και συνέπεια αυτού από τα μέσα της δεκαετίας του 2000 κυκλοφορούν στην αγορά εμβόλια για ανοσοποίηση έναντι του ιού των ανθρωπίνων θηλωμάτων. Η αρχή έγινε με το πρώτο σκεύασμα που ανοσοποιούσε έναντι των δυο HR – HPV στελεχών των HPV-16 και HPV-18. Η εξέλιξη της επιστήμης διέθεσε στην αγορά το τετραδύναμο (HPV-16, -18, -6 και -11) , ενώ σήμερα είναι διαθέσιμο προς χρήση το εννιαδύναμο εμβόλιο με επιπλέον προστασία έναντι των HPV 31, 33, 45, 52 και 58.



Το εμβόλιο χορηγείται δωρεάν από το ελληνικό κράτος και με βάση την κατευθυντήριες οδηγίες του εθνικού προγράμματος εμβολιασμών. Το πρόγραμμα προβλέπει εμβολιαστικό σχήμα 2 δόσεων για κορίτσια έως 14 ετών, ενώ από 15 και άνω προτείνεται το τριών δόσεων σχήμα. Υπολογίζεται ότι με τη χρήση του εμβολιασμού και του HPV – DNA test ο κίνδυνος μια γυναίκα να εμφανίσει στο μέλλον καρκίνο τράχηλου της μήτρας υποδεκαπλασιάζεται [3], γεγονός που επισημαίνει και την ανάγκη για συνέχιση του έλεγχου ρουτίνας - προληπτικού screening της γυναίκας που έχει ήδη εμβολιαστεί έναντι του HPV.

Το εμβόλιο δεν αποτελείται από DNA του ιού και συνεπώς δεν ενέχει την πιθανότητα το άτομο να μολυνθεί από τον ίο κατά τον εμβολιασμό. Αντίθετα, το εμβόλιο συντίθεται και περιέχει L1 –like πρωτεΐνες της κάψας του ιού, οι οποίες παράγονται στο εργαστήριο με τη μέθοδο του ανασυνδιασμένου DNA και κατά τον εμβολιασμό, ενεργοποιούν το ανοσοποιητικό σύστημα του ατόμου να παράγει αντισώματα έναντι των καψιδικών πρωτεϊνών του ιού με αποτέλεσμα σε μελλοντική έκθεση στον πραγματικό ίο, ο οργανισμός του εμβολιασθέντα να ενεργοποιείται άμεσα και να παράγει αντισώματα ταχύτερα έναντι του HPV. Άσχετα με την έναρξη της σεξουαλικής ζωής του ατόμου, το εμβόλιο προστατεύει όλες τις γυναίκες καθώς μπορεί να τις προφυλάσσει από ορότυπους στους οποίους δεν έχουν εκτεθεί ακόμα.

Καθώς ο εμβολιασμός έναντι του HPV είναι γεγονός των τελευταίων ετών, πολλές γυναίκες ενήλικες σήμερα είτε δεν έχουν και επιθυμούν να εμβολιαστούν έναντι του HPV ή έχουν ξεκινήσει το εμβολιαστικό σχήμα σε περίοδο κοντά στην πιθανή ηλικία τεκνοποίησης ή εμβολιάστηκαν χωρίς να γνωρίζουν ότι ήταν ήδη έγκυες, τέθηκε συνεπώς το ερώτημα της ασφάλειας του εμβολίου και κατά την περίοδο της κύησης.

Τον Ιανουάριο του 2019 οι Faber et al δημοσιεύουν μελέτη παρακολούθησης πάνω από 500.000 κυήσεων από τις οποίες περισσότερες από 7.000 υπεβλήθησαν σε τουλάχιστον μια δόση εμβολιασμού με το τετραδύναμο εμβόλιο του HPV, η οποία είχε διενεργηθεί κατά τη διάρκεια της κύησης, και μελετούν την πιθανότητα ο εμβολιασμός κατά την κύηση να προκαλεί αυτόματες αποβολές ή νεογνική θνησιμότητα και θνησιγονία [27]. Το αποτέλεσμα της μελέτης είναι αδιαμφισβήτητα υπέρ του εμβολιασμού καθώς καμία σημαντική αύξηση δεν παρατηρήθηκε όσον αφορά την επίπτωση των αυτόματων αποβολών στις εμβολιασθείσες κυοφορούσες έναντι αυτών που δεν είχαν υποβληθεί σε δόση εμβολίου κατά τη διάρκεια της υπό μελέτη κύησης. Η μελέτη δεν ανέδειξε καμία συσχέτιση ούτε μεταξύ εμβολιασμού στη διάρκεια της κύησης και τη γέννηση θνησιγενούς νεογνού ή νεογνικής θνησιμότητας, ενώ ούτε ο αριθμός των δόσεων ή η εβδομάδα κατά τη διάρκεια της κύησης χορήγησης αυτών φαίνεται να σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο αυτόματης αποβολής για τη συγκεκριμένη κύηση [27].

Στο ίδιο συμπέρασμα, όσον αφορά τον κίνδυνο για αύξηση των αυτόματων αποβολών σε γυναίκες που χωρίς να το γνωρίζουν έλαβαν εμβόλιο (το διδύναμο έναντι των HPV-16 και -18) κατά τη διάρκεια κύησης, είχε καταλήξει και η μελέτη των Lauren Baril et al (2015) στο Ηνωμένο Βασίλειο [28]. Η σημασία της συγκεκριμένης έρευνας χρήζει ιδιαίτερης βαρύτητας καθώς μελέτησε κυήσεις που επισυνέβησαν σε γυναίκες ηλικίας 15 – 25 ετών, ηλικιακή ομάδα που στην Ελλάδα με βάση το εθνικό πρόγραμμα εμβολιασμού

περιλαμβάνει και ομάδα κοριτσιών που εμβολιάζονται έως την ηλικία των 18 ετών καθώς ανήκουν στο υποχρεωτικό πρόγραμμα εμβολιασμών και εμβολιάζονται δωρεάν από το κράτος.

Και οι Baril et al απέτυχαν να συσχετίσουν τον εμβολιασμό έναντι του HPV με τη γέννηση θνησιγενούς νεογνού, την αυτόματη εκβολή ή άλλες επιπλοκές της κύησης στις νεαρές υποψήφιες μητέρες ηλικίας 15 -25 ετών [28].

Μία πιο διευρυμένη όσον αφορά την περίοδο εμβολιασμού μελέτη διεξήγαγαν οι Lipkind et al και δημοσίευσαν το 2017 [29]. Στη μελέτη έλαβαν μέρος 92.579 γυναίκες από τις οποίες 720 εμβολιάστηκαν με το τετραδύναμο εμβόλιο κατά την περίοδο της σύλληψης και 638 κατά τη διάρκεια της κύησης. Η μελέτη αφορούσε νέες γυναίκες (13 – 27 ετών) με μονήρεις κυήσεις ενώ ως ομάδα έλεγχου επιλέχτηκαν γυναίκες που είχαν λάβει το εμβόλιο πολλούς μήνες πριν τη κύηση. Η μελέτη κατέληξε ότι ο εμβολιασμός κατά τη διάρκεια πέριξ της σύλληψης ή κατά την κυοφορία δεν σχετίζεται – αν και ακούσιος – με αύξηση του ποσοστού εμφάνισης των επιπλοκών στην κύηση όπως χοριοαμνιονίτιδα, πρόωρο τοκετό, SGA ή μεγάλες ανατομικές ανωμαλίες, ενώ η διενέργεια του εμβολιασμού κατά την αρχή της κύησης (σε ηλικία κύησης μικρότερη από 20 εβδομάδες) ή την περίοδο αμέσως προ της σύλληψης δε φαίνεται να αυξάνει τα ποσοστά εκδήλωσης διαταραχών αύξησης της αρτηριακής υπέρτασης ή εμφάνισης διαβήτη της κύησης στην παρούσα κύηση.

Οι παραπάνω τρεις μελέτες φαίνεται να διασφαλίζουν την ασφάλεια ή έστω τη μη επιβάρυνση αν ο εμβολιασμός συμβεί κατά τη διάρκεια αυτής, ενώ δεν παύουν να ισχύουν για τη γυναίκα τα οφέλη που αποκομίζει από την πραγματοποίηση του εμβολιασμού. Στις παραπάνω θετικές πλευρές του εμβολιασμού έρχεται να προσθέσει το 2018 η δημοσίευση των Lawton et al που συσχετίζει το τετραδύναμο εμβόλιο και την πραγματοποίηση ανοσοποίησης με αυτό προ της ενδεχόμενης κύησης με μείωση του ποσοστού των πρόωρων τοκετών [30]. Ο Lawton και η ομάδα του μελέτησαν πάνω από 30.000 κυήσεις από τις οποίες το 62% των γυναικών δεν είχαν εμβολιασθεί κατά του ιού των ανθρωπίνων θηλωμάτων, ενώ οι υπόλοιπες είχαν ανοσοποιηθεί με το τετραδύναμο εμβόλιο σε παρελθοντικό χρόνο, έχοντας ολοκληρώσει ή και όχι πλήρως το προτεινόμενο εμβολιαστικό σχήμα. Η μελέτη κατέδειξε σημαντική μείωση του πρόωρου τοκετού στην ομάδα των γυναικών που είχαν εμβολιασθεί προ της κύησης, ποσοστό που έφτανε το 13% και φάνηκε να σχετίζεται με τον αριθμό των δόσεων του τετραδύναμου εμβολίου που είχε λάβει κατά τον εμβολιασμό της η κάθε κυοφορούσα. Στην ίδια μελέτη όμως δε φάνηκε ο εμβολιασμός να προστατεύει από την εμφάνιση επιπλοκών στην κύηση όπως είναι η προεκλαμψία ή η γέννηση θνησιγενούς νεογνού.

4. ΜΕΛΛΟΝΤΙΚΕΣ ΠΡΟΤΑΣΕΙΣ ΚΑΙ ΕΠΕΚΤΑΣΕΙΣ

Το 2019 οι Goudling et al δημοσίευσαν στο Journal of Health ένα άρθρο με το οποίο αποδέχονται τη συμμετοχή του HPV σε πιθανά αρνητικά συμβάματα κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Το μεγάλο ενδιαφέρον συγκεντρώνεται στον τίτλο του άρθρου: Human Papilloma Virus and Adverse Pregnancy Outcome : an opportunity of Prevention? [31]

Φαίνεται λοιπόν ότι η επιστημονική κοινότητα έχει πια αποδεχτεί μετά από την δημοσίευση μελετών που σχετίζουν τον αποικισμό μιας γυναίκας από κάποιο στέλεχος του HPV με την πιθανότητα η γυναίκα αυτή να αναπτύξει σε μια ενδεχόμενη-μελλοντική κύησή της παθολογία και επιπλοκές που σχετίζονται με αυξημένη πιθανότητα για εκδήλωση πρώιμης πρόωρης ρήξης των εμβρυικών υμένων, πρόωρου τοκετού, προεκλαμψία ή αυτόματη αποβολή [12]. Υπάρχει όμως όπως ρωτάει και το άρθρο πιθανότητα η ενδεχόμενο πρόληψης;

Όπως αναφέρθηκε και στην ενότητα 3 οι Lawton et al μελέτησαν πάνω από 30.000 κυήσεις και κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι οι εμβολιασμοί έναντι του ιού των ανθρωπίνων θηλωμάτων προ της κύησης σε μια γυναίκα προστατεύει όχι μόνο την ίδια από τη μόλυνση από τον ιό αλλά και τη μελλοντική κύησή της από το ενδεχόμενο αυτή να επιπλακεί από πρόωρο τοκετό και τη νοσηρότητα αλλά και πιθανή θνητότητα που αυτός ενέχει για την κύηση και το νεογνό.

Από τη συστηματική ανασκόπηση των Niybizi et al το 2017 προκύπτει ότι με τη μέχρι τώρα βιβλιογραφία φαίνεται να στοιχειοθετείται συσχέτιση ανάμεσα στη μόλυνση μιας γυναίκας από τον HPV και των επιπλοκών που αυτή μπορεί να εμφανίσει κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης της, όπως προωρότητα ή αυτόματη αποβολή σε ηλικία κύησης μικρότερη 24 εβδομάδων ή χαμηλό βάρος γέννησης ή υπερτασική νόσο στην κύηση κ.α. Συνεπώς, το όφελος για την κάθε γυναίκα από τη διενέργεια εμβολιασμών έναντι του HPV φαίνεται να είναι πολλαπλό [32].

Επιπλέον, αναδεικνύεται πλέον ξεκάθαρα η ανάγκη ο κάθε γυναικολόγος- μαιευτήρας να γνωρίζει το status του HPV της γυναίκας που έχει κυοφορούσα απέναντι του. Η έκθεση – μόλυνση της γυναίκας αυτής από τον HPV ή όχι, η ύπαρξη στο γεννητικό της κανάλι του DNA του ιού ή όχι, θα μπορούσε να βοηθήσει ώστε να ενταχτεί σε ένα πιο στενό πλαίσιο παρακολούθησης της κύησης με έμφαση στην πρόληψη επιπλοκών που πιθανά να σχετίζονται με την παρουσία και την επιμόλυνση του HPV στη γυναίκα αυτή. Θα

μπορούσε δηλαδή να ενταχτεί σε ένα προσωποποιημένο σύστημα παρακολούθησης που πιθανώς να προλαμβάνει ή έστω να ανίχνευε νωρίς την εμφάνιση συγκεκριμένων επιπλοκών στην κύηση της αυτή.

Όμως, για την κάθε γυναίκα η πιθανότητα να 'πειραχθεί' με σκοπό έστω τη λήψη δείγματος ο τράχηλος της κατά την κύηση φαντάζει απαγορευτικό και της προκαλεί φόβο, αρνούμενη όμως τη δειγματοληψία αφήνει το γιατρό της στο σκοτάδι ως προς το φορτίο και το στέλεχος του HPV που αυτή μπορεί να έχει. Εδώ έρχεται να συμβάλει η μελέτη των Mantzana et al το 2014 στην οποία απομονώθηκε DNA των τεσσάρων high risk HPV στελεχών -16, -18, -31 και -45 από τα ούρα κυοφορούσων γυναικών. Στη μελέτη αυτή έλαβαν μέρος 550 κυοφορούσες γυναίκες και 250 μη εγκυμονούσες [7]. Οι γυναίκες αυτές πρόσφεραν προς έρευνα δείγματα ούρων αλλά και δείγματα κολπικής αυτοληψίας προκειμένου να διαπιστωθεί η επιτυχής ή όχι απομόνωση του DNA του ιού από τα ούρα. Τα αποτελέσματα ήταν εντυπωσιακά καθώς όλα τα κολπικά δείγματα που βρέθηκαν θετικά για την παρουσία των συγκεκριμένων HR-HPV στελεχών, βρέθηκαν θετικά και από το αντίστοιχο δείγμα των ούρων, ενώ δεν υπήρξε κανένα θετικό δείγμα ούρων για το HPV που να μην επιβεβαιώνεται και από το κολπικό δείγμα .

Συνεπώς, η χρησιμοποίηση δείγματος ούρων από τις έγκυες γυναίκες για ταυτοποίηση ύπαρξης μόλυνσης από τον ιό των ανθρωπίνων θηλωμάτων και η εν συνεχεία ταυτοποίηση του είδους του στελέχους του ιού μπορεί να χρησιμοποιηθεί με ασφάλεια. Η συλλογή δείγματος ούρων είναι ιδιαίτερα εύκολη, απλή και ανώδυνη για την έγκυο καθώς αποτελεί διαδικασία με την οποία είναι ήδη εξοικειωμένη και γνωρίζει ότι ανήκει στον προγεννητικό έλεγχο ρουτίνας της κύησης.

Επιπλέον, η δυνατότητα η κάθε γυναίκα να ελέγχεται εύκολα και ανώδυνα για την παρουσία του HPV μπορεί να βοηθήσει στην ορθότερη και ασφαλέστερη για αυτήν παρακολούθηση της κύησής της.

5. Συμπεράσματα

Μέσω της παρούσας εργασίας έγινε προσπάθεια να συσχετισθεί ο ιός των ανθρώπινων θηλωμάτων με την κύηση. Η αρχική σκέψη ότι η ηλικιακή ομάδα που ο HPV είναι στο αποκορύφωμα του επιπολασμού του και η ηλικία που μια γυναίκα αρχίζει να σκέπτεται την τεκνοποίηση και συνεπώς η πιθανότητα να κυοφορήσει είναι πολύ κοντά φαίνεται ότι επαληθεύονται.

Αρκετές έρευνες επιβεβαιώνουν το γεγονός ότι ο ιός των ανθρώπινων θηλωμάτων μεταδίδεται από τη μητέρα στο έμβρυο και το νεογνό, όχι μόνο κατά τον τοκετό και τη διέλευση του εμβρύου από το γεννητικό κανάλι της γυναίκας που φέρει το στέλεχος του ιού, αλλά και κατά την ενδομήτρια ζωή. Οι μελέτες που κατάφεραν να ανιχνεύσουν και να ταυτοποιήσουν την παρουσία του DNA του HPV σε πλακούντα, αμνιακό υγρό, ομφάλιο αίμα και εμβρυϊκές μεμβράνες, αλλά και σε βλεννογόνους νεογνών είναι αρκετές για να επιβεβαιώσουν την υποψία και να θέσουν ως υπαρκτή τη μετάδοση του ιού των ανθρώπινων θηλωμάτων όχι μόνο κατά τη σεξουαλική πράξη, αλλά και με μια διαφορετική οδό, αυτή της αιματογενούς και ενδομήτριας μετάδοσης.

Επιπλέον, η παρουσία του γεννητικού υλικού του ιού HPV σε πλακούντες γυναικών φέρουσων λοίμωξη από κάποιο στέλεχος του HPV, φάνηκε να επηρεάζει δυσμενώς την κύηση με επιπλοκές όπως αποβολή στην αρχή της, κακή πλακουντοποίηση, πιθανή εκδήλωση προεκλαμψίας ή πρόωρου τοκετού.

Από το 2014 οι Mc Donald et al θέτουν βάσιμες υποψίες για τη συμμετοχή του HPV σε πιθανή εκδήλωση υπερτασικής νόσου στην κύηση, ενώ άλλες μελέτες υποστηρίζουν την αυξημένη πιθανότητα εκδήλωσης σοβαρής προεκλαμψίας σε κυήσεις γυναικών που έχουν μολυνθεί από τον ιό των ανθρώπινων θηλωμάτων και ιδιαίτερα από τα στελέχη υψηλού κινδύνου HPV.

Πολλαπλές μελέτες επιβεβαιώνουν τη συμμετοχή του HPV στην αυξημένη πιθανότητα εκδήλωσης αποβολής στην αρχή της κύησης, αν και τα υψηλού κινδύνου στελέχη φαίνεται να είναι πιο πιθανό να εμπλέκονται στις αυτόματες αποβολές και να επηρεάζουν δυσμενώς την εξέλιξη της κύησης.

Ο HPV ακόμη και εάν η κύηση ξεπεράσει το επικίνδυνο για αποβολή πρώτο στάδιο, φαίνεται να εξακολουθεί να την επηρεάζει δυσμενώς επιπλέοντας την με την πιθανότητα του πρόωρου τοκετού και της πρώιμης πρόωρης ρήξης των εμβρυϊκών υμένων, αυξάνοντας την πιθανότητα να εμφανιστούν επιβαρύνσεις που η προωρότητα επιφέρει σε

μια κύηση. Οι μελέτες γύρω από το ενδεχόμενο ο ιός των ανθρώπινων θηλωμάτων να οδηγεί στη γέννηση πρόωρων νεογνών και στην πρόωρη ρήξη των υμένων φαίνεται να επαληθεύεται από πολλαπλές μελέτες, ενώ η σημασία της μετάδοσης του HPV και με την κάθετη οδό επιβεβαιώνεται και από τους παιδίατρους καθώς φαίνεται να αυξάνει την πιθανότητα για εκδήλωση της θηλωμάτωσης του λάρυγγα, όπως αναφέρθηκε στην ενότητα 2.5

Τρεις μελέτες τοποθετούν στην ιατρική μας φαρέτρα ένα μέσο πρόληψης και προστασίας από τις αρνητικές επιπτώσεις που ο ιός μπορεί να επιφέρει σε μια κύηση, και αυτό δεν είναι άλλο από το εμβόλιο έναντι του ιού των ανθρώπινων θηλωμάτων. Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του εμβολίου έχουν εδώ και χρόνια αποδεχθεί σε γυναίκες και κορίτσια εκτός κύησης, ενώ οι μελέτες συνηγορούν υπέρ της ασφάλειας αυτού ή έστω των μη αρνητικών επιπτώσεων αν ο εμβολιασμός επισυμβεί κατά τη διάρκεια της κύησης - αν και ακόμη η κύηση δε συστήνεται ως κατάλληλη περίοδος για να εμβολιασθεί μία νέα γυναίκα. Εντούτοις, ιδιαίτερα ελκυστικό για τους μαιευτήρες θα πρέπει να είναι η προστασία που φαίνεται να παρέχει το εμβόλιο στις γυναίκες εκείνες που έχουν ολοκληρώσει τον εμβολιασμό τους κατά την προ της κύησης τους περίοδο, γεγονός που διαφαίνεται να αφορά την προστασία των γυναικών αυτών από τις επιπτώσεις του HPV στην κύηση και ιδιαιτέρως τη μείωση της επίπτωσης του πρόωρου τοκετού.

Από τη μέχρι τώρα βιβλιογραφία, αν και απαιτούνται ακόμη πολλές έρευνες και πολύς δρόμος για να διασαφηνιστεί ο επακριβής τρόπος που η μόλυνση από τον HPV μπορεί και επιπλέκει την κύηση, δε μπορεί παρά πια να είναι μια αποδεκτή αλήθεια ότι ο ιός των ανθρώπινων θηλωμάτων επιβαρύνει την κύηση της γυναίκας που έχει μολυνθεί από αυτόν και ιδιαίτερα από κάποιο υψηλού κινδύνου στέλεχος του. Διαφαίνεται λοιπόν η ανάγκη οι μαιευτήρες γυναικολόγοι να γνωρίζουν όχι μόνο την πιθανότητα η κυοφορούσα να έχει προσβληθεί από τον ιό των ανθρώπινων θηλωμάτων, αλλά και το ακριβές στέλεχος του ιού που την έχει προσβάλει. Με τον τρόπο και τη γνώση αυτή οι μαιευτήρες θα μπορούν να κατατάσσουν την κάθε γυναίκα, ανάλογα με τον αποικισμό που φέρει σε ένα πιο αυξημένης επαγρύπνησης πρόγραμμα παρακολούθησης της κύησης, εφόσον απαιτείται για αυτή τη γυναίκα.

Εδώ έρχεται να συμβάλει σε σημαντικό βαθμό η μελέτη των Mantzana et al. Είναι γνωστό μεταξύ όσων εμπλέκονται με την παρακολούθηση μιας κύησης ότι μία εγκυμονούσα δύσκολα και με πολύ σκεπτικισμό θα συναινέσει στη λήψη δείγματος από τον ενδοτράχηλό της, πολύ λιγότερο δε για μία εξέταση που θα είναι στα πλαίσια ελέγχου και όχι θεραπείας. Όμως δε θα είναι καθόλου δύσκολο για την όποια γυναίκα να

συναινέσει και να δεχθεί να υποβληθεί σε μία εξέταση ούρων, μια διαδικασία με την οποία είναι ήδη εξοικειωμένη και είναι γνωστό ότι πραγματοποιείται κατά τον έλεγχο ρουτίνας στην κύηση. Πόσο μάλλον αν η γυναίκα γνωρίζει ότι η απλή αυτή εξέταση θα δώσει πληροφορίες και θα μπορέσει να ταυτοποιήσει ή όχι την παρουσία του ιού των ανθρώπινων θηλωμάτων στη συγκεκριμένη γυναίκα.

Συμπερασματικά, η υπάρχουσα βιβλιογραφία συσχετίζει - αν και δε μπορεί να εξηγήσει επαρκώς και να διασαφηνίσει το βαθμό και τον τρόπο - τον HPV με την πιθανότητα εκδήλωσης σοβαρών επιπλοκών τόσο στην αρχή, όσο και στην πορεία της κύησης. Χρειάζεται περαιτέρω έρευνα και μελέτη πάνω στο αντικείμενο αυτό ώστε μέσω των αποτελεσμάτων να εξάγουμε ακριβή συμπεράσματα για τον τρόπο μέσω του οποίου ο HPV επιπλέκει την κύηση. Είναι σίγουρο ότι στο εγγύς μέλλον το ερώτημα αυτό θα απασχολήσει την επιστημονική-ιατρική κοινότητα, ενώ το πεδίο της συγκεκριμένης έρευνας είναι ανοικτό και πρόσφορο έδαφος για έρευνα και περαιτέρω μελέτη. Πιστεύω ότι μελλοντικά θα αλλάξει ο τρόπος με τον οποίο κατηγοριοποιούμε τις κυήσεις σε υψηλού ή χαμηλού κινδύνου και ο ιός των ανθρώπινων θηλωμάτων θα αποτελεί έναν από τους παράγοντες στους οποίους θα στηρίζεται η κατηγοριοποίηση αυτή.

Βιβλιογραφία

1. **Eun Young Ki, Jong Sup Park** “Natural History of Human Pappilomavirus Infection”, Curr Obstet Gynecol Rep, (2014) 3:123-127
2. «**ΚΟΛΠΟΣΚΟΠΗΣΗ ΚΑΙ ΠΑΘΟΛΟΓΙΑ ΤΟΥ ΚΑΤΩΤΕΡΟΥ ΓΕΝΝΗΤΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ ΤΗΣ ΓΥΝΑΙΚΑΣ**», Διακομανώλης
3. <http://www.hpvsociety.gr>
4. **ΜΑΙΕΥΤΙΚΗ ΚΑΙ ΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΙΑ** , Beckmann et al, επιμέλεια ελληνικής έκδοσης Καθ. ΑΛ. ΔΑΠΟΝΤΕ
5. www.imop.gr/uoprevent.ios-twn-anthrwpinwn-thhlwmatwn-hpv
6. **Zouridis A., Kalampokas P., Panoulis K. Et al.** ‘Intrauterine HPV transmission: a systematic review of the literature’, Archives of Gynekology and Obstetrics (2018) 298:35-44
7. **Mantzana P., Pournaras S., Daponte A. et al.** “Applicability of self-obtained urine and vaginal samples for HPV-16, -18, -31 and -45 cervical cancer screening in pregnancy: a pilot cross-sectional study” . Future Virology doi:10.2217/FVL.14.11
8. **ΜΑΙΕΥΤΙΚΗ ΚΑΙ ΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΙΑ** , Ρούσσοι Δ.
9. **Zhuang Zuo, Suman Goel and J. Elliot Carter.** “ Association of Cervical Cytology and HPV DNA Status During Pregnancy With Placental Abnormalities and Preterm Birth”. Am J Clin Pathol (2011); 136:260-265
10. **Aya Hammad, Neveen A. Ashaat, Samah F. Darwish et al.** “ Detection and Genotyping of Human Pappiloma Virus (HPV) As a Cause of Recurrent Early Pregnancy Loss, Int. J. Curr. Microbiol.App. Sci. (2016) 5 (1): 686-698

11. **Koskima H.-M., Paaso A., Welters M J P et al.** “ The presence of human pappilomavirus (HPV) in placenta and/or cord blood might result in Th2 polarization. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* (2017) 36:1491-1503
12. **Nimrodi M., Kleitman V., Wainstock T. Et al.** “the association between cervical inflammation and histologic evidence of HPV in PAP smear and adverse pregnancy outcome in low risk population. *European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology* <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2018.04.023>
13. **McDonald M.,Dunn H., Hester A. et al.** “High Risk human pappilomavirus at entry to prenatal care and risk of Preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* (2014);210:138e.1-5
14. **Subramaniam A., Lees B., Becker D et al.** “ Evaluation of Human Pappilomavirus as a Risk Factor for Preterm Birth or Pregnancy-Related Hypertension. *Obstetrics and Gynecology* (2016) vol 127, no 2
15. **Conde-Ferraez L., Chan May A., Carrilo-Martinez J et al.** “ Human pappilmavirus infection and spontaneous abortion : a case-control study performed in Mexico. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 170 (2013) 468-473
16. **Lea Maria Margareta Ambühl, Ulrik Baandrup, Karen Dybkær, Jan Blaakær et al.** “Human Papillomavirus Infection as a Possible Cause of Spontaneous Abortion and Spontaneous Preterm Delivery”.*Infect Dis Obstet Gynecol.* 2016; 2016: 3086036. Published online 2016 Mar 27. doi: 10.1155/2016/3086036
17. **Xiong Y, -Q, Mo Y, Luo Q, -M, Huo S, -T, He W, -Q, Chen Q:** The Risk of Human Papillomavirus Infection for Spontaneous Abortion, Spontaneous Preterm Birth, and Pregnancy Rate of Assisted Reproductive Technologies: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Gynecol Obstet Invest* 2018;83:417-427. doi: 10.1159/000482008
18. **de Freitas LB, Pereira CC, Merçon-de-Vargas PR, Spano LC.** Human Papillomavirus Infection as a Possible Cause of Spontaneous Abortion and Spontaneous

Preterm Delivery. Infect Dis Obstet Gynecol. 2016;2016:3086036. doi: 10.1155/2016/3086036.

19. **Bober L., Guzowski G., Moczulka H. Et al.** “ Influence of Human Pappilomavirus (HPV) infection on early pregnancy. *Ginekologia Polska* 2019 vol 90 no 2 72-75

20. **Helena Hornychova, Marian Kacerovskyand Jan Laco,.** Cervical human papillomavirus infection in women with preterm prelabor rupture of membranes. *PLoS One*. 2018; 13(11): e0207896.

21. **Aldhous MC, Bhatia R, Pollock R et al.** HPV infection and pre-term birth: a data-linkage study using Scottish Health Data [version 1; peer review: 3 approved] *Wellcome Open Research* 2019, 4:48 (<https://doi.org/10.12688/wellcomeopenres.15140.1>)
First published: 08 Mar 2019, 4:48 (<https://doi.org/10.12688/wellcomeopenres.15140.1>)

22. **Pandey D., Solleti V., Das A. Et al** “ Human Pappilomavirus (HPV) Infection in Early Pregnancy : Prevelance and Implications . *Infectious Diseases in Obstetrics and Gynecology* volume 2019, Article ID 4376902

23. **Koskimaa, Hanna-Mari et al.** Human Papillomavirus Genotypes Present in the Oral Mucosa of Newborns and their Concordance with Maternal Cervical Human Papillomavirus Genotypes
The Journal of Pediatrics, Volume 160, Issue 5, 837 - 843

24. **Helen Trottier, Marie-Hélène Mayrand, François Coutlée, et al**
Human papillomavirus (HPV) perinatal transmission and risk of HPV persistence among children: Design, methods and preliminary results of the HERITAGE study,
Papillomavirus Research, Volume 2, 2016, Pages 145-152,

25. **Sánchez-Torices S, Corrales-Millan R, Hijona-Elosegui JJ,** Oropharyngeal perinatal colonization by human papillomavirus. *Acta Otorrinolaringol Esp*. 2016 May-Jun;67(3):135-41. doi: 10.1016/j.otorri.2015.05.002. Epub 2015 Aug 12.

26. **Skoczyński M, Goździcka-Józefiak A, Kwaśniewska A.** The Prevalence of Human Papillomavirus between the Neonates and Their Mothers. Biomed Res Int. 2015;2015:126417. doi: 10.1155/2015/126417. Epub 2015 Dec 2.
27. **Faber MT, Duun-Henriksen AK, Dehlendorff C, et al** Adverse pregnancy outcomes and infant mortality after quadrivalent HPV vaccination during pregnancy. Vaccine. 2019 Jan 7;37(2):265-271. doi: 10.1016/j.vaccine.2018.11.030. Epub 2018 Nov 28.
28. **Baril L, Rosillon D, Willame C et al** Risk of spontaneous abortion and other pregnancy outcomes in 15-25 year old women exposed to human papillomavirus-16/18 AS04-adjuvanted vaccine in the United Kingdom. Vaccine. 2015 Nov 27;33(48):6884-91. doi: 10.1016/j.vaccine.2015.07.024. Epub 2015 Jul 21.
29. **Lipkind HS1, Vazquez-Benitez G, Nordin JD et al** Maternal and Infant Outcomes After Human Papillomavirus Vaccination in the Periconceptional Period or During Pregnancy. Obstet Gynecol. 2017 Sep;130(3):599-608. doi: 10.1097/AOG.0000000000002191.
30. **Lawton B, Howe AS, Turner N et al** Association of prior HPV vaccination with reduced preterm birth: A population based study. Vaccine. 2018 Jan 2;36(1):134-140. doi: 10.1016/j.vaccine.2017.11.020. Epub 2017 Nov 27.
31. **Goulding et al.** Human Pappilomavirus and Adverse Pregnancy Outcomes : An Opportunity for Prevention . Journal of Womens Health volume 00 no 00 2019
32. **Niybizi J, Zanre N, Mayrand et al** “The association between adverse pregnancy outcomes and maternal human pappilomavirus infection : a systematic review protocol (2017) 6:53
33. **Depuydt CE, Beert J, Bosmans E et al.** “ Human Pappilomavirus (HPV) virion indused cancer and subfertility, two sides of the same coin”, Facts Views Vis Obgyn. (2016) Dec; 8 (4):211- 222

34. **Xavier Castellsagué, Teresa Drudis, Maria Paz Cañadas et al.** Human Papillomavirus (HPV) infection in pregnant women and mother-to-child transmission of genital HPV genotypes: a prospective study in Spain. *BMC Infectious Diseases* **volume 9**, Article number: 74 (2009)
35. **Καρατζάνης Α., Χατζάκης Ν., Παναγιωτάκη Ε. et al** « Νεότερα δεδομένα για την Υποτροπιάζουσα Αναπνευστική Θηλωμάτωση» ΩΡΛ – Χειρουργική κεφαλής και τραχήλου: τεύχος 30, Οκτ –Νοε 2007
36. **Lantsman T., Seagle B., Yang J et al** “ Association between Cervical Dysplasia and Adverse Pregnancy Outcomes. DOI: 10.1055/s-0039-1692183
37. <https://www.hss.gov>

