

# Современные представления о влиянии папилломавирусной инфекции на течение беременности. Возможности иммунокоррекции

К.м.н. Т.Н. Бебнева

ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва

## РЕЗЮМЕ

По современным представлениям, вероятность заражения вирусом папилломы человека (ВПЧ) в течение жизни у лиц обоего пола к 45 годам составляет более 80%. Данная работа посвящена анализу литературных данных о патогенетической роли ВПЧ в развитии нарушений беременности. Основные типы влияний ВПЧ реализуются в I триместре беременности, на их долю приходится от 16 до 60% самопроизвольных выкидышей и неразвивающихся беременностей, что обусловлено поражением синцитиотрофобласта ворсин, материнских децидуальных клеток и эпителиоцитов желез. В настоящее время предпринимаются попытки профилактики неблагоприятных влияний ВПЧ на течение беременности и родов. Одним из методов профилактики является применение лекарственного препарата Спрей Эпиген Интим (действующее вещество — активированная глицирризиновая кислота, 0,1%), обладающего противовирусным и иммуностимулирующим действиями. Проведение иммунокорректирующей терапии у беременных с вирусными инфекциями, в т. ч. вызванными ВПЧ, снизило частоту и степень выраженности гестационных осложнений.

**Ключевые слова:** вирус папилломы человека, цервикальная интраэпителиальная неоплазия, беременность, выкидыш, иммунокорректирующая терапия, Спрей Эпиген Интим, активированная глицирризиновая кислота.

**Для цитирования:** Бебнева Т.Н. Современные представления о влиянии папилломавирусной инфекции на течение беременности. Возможности иммунокоррекции // PMJ. Медицинское обозрение. 2018. № 10. С. 2–5.

## ABSTRACT

Current views on human papillomavirus influence on the course of the pregnancy. Possibilities of immunocorrecting therapy

T.N. Bebneva

Peoples' Friendship University of Russia, Moscow

According to modern concepts, the probability of infection with human papillomavirus (HPV) throughout life in both sexes by age 45 is over 80%. This work is devoted to an analysis of published data on the pathogenetic role of HPV in the pregnancy disorders development. The main interaction types of HPV are implemented in the I trimester of pregnancy, they account for 16 to 60% of spontaneous miscarriages and non-developing pregnancies, due to the damage of syncytiotrophoblast, villi, maternal decidual cells and epithelial cells of the glands. At the present day, attempts are being made to prevent adverse effects of HPV on pregnancy and childbirth. One of the preventive methods is the use of the drug, Epigen Intim Spray (active substance — activated glycyrrhizinic acid, 0.1%) with antiviral and immunostimulating effect. Conducting immunocorrecting therapy among pregnant women with viral infections, including HPV, reduced the frequency and severity of gestational events.

**Key words:** human papillomavirus, cervical intraepithelial neoplasia, pregnancy, miscarriage, immunocorrecting therapy, Epigen Intim Spray, activated glycyrrhizinic acid.

**For citation:** Bebneva T.N. Current views on human papillomavirus influence on the course of the pregnancy. Possibilities of immunocorrecting therapy // RMJ. Medical Review. 2018. № 10. P. 2–5.

## ВВЕДЕНИЕ

По современным представлениям, вероятность заражения вирусом папилломы человека (ВПЧ) в течение жизни у лиц обоего пола к 45 годам составляет более 80% [1, 2]. Высокие уровни инфицированности регистрируются у женщин молодого возраста сразу после начала половой активности, при этом заболеваемость ВПЧ всех типов в возрасте от 17 до 24 лет составляет 15,7–29,4 случая на 1000 пациенто-месяцев, в возрастной группе старше 30 лет — от 5,2 до 13,4 случая ВПЧ-инфекции на 1000 пациенто-месяцев.

В то же время максимальная распространенность ВПЧ отмечается среди пациенток в возрасте 25 лет, затем после 30 лет значение этого показателя снижается [2].

Практически в 80% наблюдений спонтанная ремиссия ВПЧ-инфекции наступает в течение 1–2 лет [3]. В то же время имеются данные об увеличении персистенции ВПЧ-инфекции во время беременности [4] и ее регрессе после родов [5]. Полагают, что увеличение концентраций стероидных гормонов в крови во время беременности оказывает влияние на иммунную систему матери, обеспечивая «толерантность» к антиге-

нам плода и одновременно нарушая способность организма сопротивляться инфекционным агентам, в т. ч. ВПЧ [6].

Следует отметить, что исследования в этом направлении фрагментарны и основаны на использовании разных методов диагностики более 100 типов ВПЧ. Около 30 из них обладают тропизмом к эпителию генитального тракта. Среди них чаще выявляются высокоонкогенные типы (16, 18, 45, 56) либо среднеактивные (30, 31, 33, 35), значительно реже обнаруживаются низкоактивные (6, 11, 42, 44, 53 и 55). По данным ряда авторов, у беременных по сравнению с небеременными пациентками отмечается более высокая частота инфицирования 16, 18, 31, 35, 45, 51, 52 и 56 типами ВПЧ, т. е. средне- и высокоонкогенными [7].

Несмотря на то, что ВПЧ-инфекция рассматривается в качестве одной из ведущих причин неблагоприятных исходов беременности, таких как самопроизвольный аборт [8], преждевременные роды [9], а также ее осложнений, в частности преэклампсии [10], данные о механизмах и степени влияния ВПЧ на течение беременности до настоящего времени дискутируются. Не разработаны общепринятые подходы к ведению беременных с ВПЧ, профилактике возможных неблагоприятных влияний инфекции на ее исходы.

## ВИРУС ПАПИЛЛОМЫ ЧЕЛОВЕКА И НАРУШЕНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ

Нами проведен анализ литературных данных о патогенетической роли ВПЧ в развитии нарушений беременности.

Теоретически иммунологическая толерантность, возникающая во время беременности, может способствовать активации инфекции или по меньшей мере снижать эффективность иммунологических механизмов подавления инфекции. У пациенток с нарушениями иммунореактивности отмечается повышенный риск заражения ВПЧ, развития ВПЧ-ассоциированных заболеваний шейки матки и, в дальнейшем, рака шейки матки (РШМ) [11]. С другой стороны, была отмечена положительная корреляция активности иммунного ответа, эрадикации вируса и регресса ассоциированных с ВПЧ состояний [12], что отмечалось даже у пациенток, получавших иммуносупрессорные препараты [11].

Следует учитывать, что папилломавирусная инфекция длительное время может оставаться латентной, не всегда поддается диагностике и может локализоваться как в наружных половых путях, так и внутриматочно. При этом возможно ее длительное течение без клинических проявлений в форме вирусной персистенции ( $\geq 2$  положительных результатов анализа на ВПЧ подряд в течение определенного периода) или вирусной латентности (эрадикации ВПЧ не происходит, однако вирус не определяется с помощью стандартных методов молекулярной диагностики, и инфекция может рецидивировать) [13]. При клинически латентном течении возможно чередование периодов эрадикации и рецидивов, что может привести к неверной оценке ВПЧ-статуса, если диагностика осуществляется на основании единственного анализа [14].

Показано, что ВПЧ может инфицировать только незрелые делящиеся эпителиоциты шейки матки [15]. Внедрение вируса происходит через микроповреждения, обнажающие базальный клеточный слой, или на границе различных типов эпителия, где пролиферирующие клетки находятся близко к поверхности. Наиболее уязвимой является зона трансформации с множественными откры-

тыми железами, криптами и незрелым метаплазированным эпителием [14, 15].

Установлено, что ВПЧ может быть выявлен в околоплодных водах, плацентарной ткани [15] и пуповинной крови [16, 17]. При этом внутриматочная инфекция не обязательно сопровождается инфекцией шейки матки.

Экспериментальные исследования как *in vitro*, так и с использованием экспериментальных моделей на животных подтверждают высокую вероятность неблагоприятного влияния ВПЧ на исходы беременности [18]. Продемонстрировано, что репликация ВПЧ может происходить в трофобласте [19], что нарушает развитие бластоцисты и имплантацию трофобласта [18] и приводит к апоптозу эмбриональных клеток [20].

Помимо непосредственного патологического влияния на плацентарную ткань предполагается, что взаимодействие ВПЧ и трофобласта может являться триггером развития гиперчувствительности к бактериям и способствовать развитию других осложнений беременности, в частности преэклампсии и преждевременных родов [20].

В ряде исследований была продемонстрирована высокая уязвимость эмбриона и экстраэмбриональных структур в отношении ВПЧ, проникающего из инфицированного эндометрия путем прямой гематогенной передачи [21, 22]. В период формирования маточно-плацентарно-эмбриональных взаимоотношений в I триместре беременности ВПЧ легко размножается в окружающей эндометрии, что может способствовать спонтанным выкидышам и неразвивающейся беременности, обусловленным наличием воспалительного процесса. Показано, что спектр ВПЧ, выявляющихся в ранних спонтанных выкидышах, представлен типами 16, 18, 6 и 11 [22, 23].

Следует отметить, что результаты большинства метаанализов и наблюдательных исследований последнего десятилетия указывают на то, что при беременности вероятность обнаружения ВПЧ не увеличивается, при этом частота положительных результатов ВПЧ-ДНК-тестирования у беременных существенно не отличается от таковой у небеременных пациенток [24]. По мнению ряда авторов, эти данные свидетельствуют о том, что беременным нельзя считать отдельной группой высокого риска развития ВПЧ-ассоциированных интраэпителиальных поражений и ВПЧ-ассоциированного РШМ [22, 24].

Результаты проведенных к настоящему времени наблюдательных исследований по оценке влияния ВПЧ на исходы беременности также весьма сомнительны. Некоторые авторы пришли к заключению, что наличие ВПЧ ассоциировано с неблагоприятными исходами беременности [24, 25], тогда как другие подобной ассоциации не обнаружили [26].

В ряде исследований было показано, что ВПЧ не является независимым фактором риска неблагоприятного исхода беременности, однако может потенцировать негативное влияние других инфекций при беременности [27, 28]. Для развития восходящей инфекции обязательным условием является колонизация влагалища патогенной микрофлорой. Крупное многоцентровое исследование, проведенное на базе 8 клиник в США, показало, что инфекция и воспалительный процесс играют существенную роль в патогенезе примерно 38% случаев преждевременных родов [9]. Есть мнение, что данный показатель может быть занижен вследствие недостаточной чувствительности стандартных методов диагностики и сложности получения материала для исследования при внутриутробной инфекции [29].

По результатам исследования Н.В. Зароченцевой (2009), при обследовании беременных с заболеваниями шейки матки чаще всего в структуре патологии выявляются цервициты (78,6%) и цервикальная интраэпителиальная неоплазия (cervical intraepithelial neoplasia, CIN) (33,6%). При этом обращает на себя внимание наличие в мазках преимущественно смешанной бактериально-вирусной флоры с преобладанием ВПЧ у 66,6% женщин. Также, по данным автора, выявляются: вирус простого герпеса (32,6%), уреоплазма (29,0%), микоплазма (26,0%), гарднереллы (62,3%), цитомегаловирус (25,3%) и другие микроорганизмы. При этом микст-инфекция сопровождается значительными нарушениями местного иммунитета, в частности снижением уровня секреторного иммуноглобулина (Ig) А и повышением концентрации IgG и IgM, которые рассматриваются как маркеры воспаления [30].

Рост патогенной микрофлоры в норме подавляется *Lactobacillus spp.*, которые преобладают во влагалищной микрофлоре. При нарушениях цервиковагинальной микрофлоры снижается количество *Lactobacillus spp.*, и наблюдается активный рост анаэробных видов, характерных для бактериального вагиноза, для которых доказано наличие ассоциации с неблагоприятными исходами акушерскими исходами [31]. Анаэробные бактерии могут также играть роль в развитии и персистенции ВПЧ-инфекции [32]. Установлено, что у пациенток с ВПЧ значительно меньше *Lactobacillus spp.* по сравнению с неинфицированными пациентками [33]. При этом А. Mitra et al. (2015) считают, что наблюдаемая в последние годы тенденция к увеличению тяжести CIN отчасти объясняется увеличением частоты встречаемости микробиоты, бедной *Lactobacillus spp.* [34].

Вышеприведенные данные свидетельствуют о сложной взаимосвязи между влагалищной микрофлорой, ВПЧ и CIN, которая требует дальнейшего изучения.

В аналитическом обзоре U. Bonde et al. (2014) была предпринята попытка изучения связи между ВПЧ-инфекцией и неблагоприятными исходами беременности, а также риском вертикальной передачи ВПЧ. По итогам проведенного анализа авторы пришли к выводу, что для получения достоверного заключения о наличии связи между исходами беременности и наличием ВПЧ необходимо проведение дополнительных исследований [35].

В то же время Q.T. Huang et al. (2014) в ходе метааналитического исследования было показано двукратное увеличение риска преждевременных родов у беременных, инфицированных ВПЧ: значение отношения шансов составило 2,12 (95% ДИ 1,51–2,98) [36].

Проведенный Z. Zuo, S. Goel (2011) анализ данных 2480 пациенток за 11 лет наблюдения выявил значимую корреляцию между наличием вируса папилломы человека высокого канцерогенного риска (ВПЧ-ВКР), частотой преждевременных родов и наличием признаков патологии плаценты. Полученные результаты указывают на то, что обнаружение ВПЧ-ВКР во время беременности является фактором риска преждевременных родов. По мнению авторов, цитологическое исследование мазков с шейки матки является эффективным инструментом скрининга во время беременности и эффективным прогностическим маркером исхода беременности [37].

В другом исследовании проводилось сравнение распространенности ВПЧ в плацентарной ткани после самопроизвольного аборта (между 6-й и 16-й нед. беременности) и после родов (контрольная группа) [38]. Значимых раз-

личий между показателями двух групп при этом отмечено не было. Единственным осложнением беременности, для которого доказана связь с хирургическим лечением CIN во время беременности, явилось увеличение частоты преждевременных родов при глубокой конизации шейки матки [39, 40].

В работе Т.С. Качалиной и соавт. (2017) был выполнен анализ течения беременности и родов у 128 пациенток, имевших в анамнезе ВПЧ-ассоциированную цервикальную патологию с использованием различных методов лечения. Было показано, что после физиохирургического лечения по поводу интраэпителиальных поражений высокой степени риск преждевременных родов был достоверно выше, чем у пациенток с CIN I, и в 1,5 раза чаще, чем в общей выборке беременных [41].

В целом, суммируя имеющиеся в литературе данные, можно отметить, что основные типы влияний ВПЧ реализуются в I триместре беременности, на их долю приходится от 16 до 60% самопроизвольных выкидышей и неразвивающихся беременностей, что обусловлено поражением синцитиотрофобласта ворсин, материнских децидуальных клеток и эпителиоцитов желез.

Во II триместре у беременных с ВПЧ отмечаются преимущественно преждевременные роды (20–27% случаев), при этом часто обнаруживаются децидуиты, васкулиты и тромбозы.

Для III триместра беременности характерно существенное снижение инфицированности ВПЧ, что отмечается в 10% случаев. У новорожденных ВПЧ выявляется в 2–17% случаев при цитологическом исследовании отпечатков из полости рта и носоглотки. При этом каких-либо внешних проявлений у детей не отмечается.

## Возможности иммунокоррекции

В настоящее время предпринимаются попытки профилактики неблагоприятных влияний ВПЧ на течение беременности и родов у этого контингента женщин. Отечественными авторами в комплексе средств фармакологической коррекции течения папилломавирусной инфекции у беременных было апробировано использование активированной глицирризиновой кислоты (АГК) — лекарственного препарата Спрей Эпиген Интим (для местного и наружного применения).

В работе Е.И. Новикова и соавт. (2014) у беременных с вирусными инфекциями, в т. ч. и папилломавирусной инфекцией в I триместре беременности, проводилась терапия препаратом Спрей Эпиген Интим, разрешенным для применения у беременных. При наружном и местном применении глицирризиновая кислота обладает высоким сродством к вирусам на поверхности клеток, выраженной противовирусной активностью, оказывает иммуностимулирующее действие. Авторами было показано, что у беременных, являющихся носителями вирусных инфекций и ВПЧ, беременность протекает с гестационными осложнениями, в то же время проведение иммунокорректирующей терапии снижает их частоту и степень выраженности [42].

Действующим веществом Спрея Эпиген Интим является АГК, получаемая в два этапа из растительного сырья (корень солодки). На первом этапе из корня солодки получают глицирризиновую кислоту, которую затем активируют, повышая активность молекулы до 41%, что обеспечивает высокую эффективность препарата Спрей Эпиген Интим.

Известно, что АГК также оказывает противовоспалительное и репаративное действие вследствие инактивации простагландин Е2. Также доказана антивирусная активность АГК. Было показано, что АГК способна ингибировать ДНК- и РНК-вирусы. В исследованиях на культуре клеток, зараженных различными вирусами, выявлено, что АГК в концентрациях, хорошо переносимых неинфицированными клетками, ингибирует рост и цитопатическую активность вирусов, причем некоторые вирусы ингибируются необратимо [12]. Полученные результаты позволили считать, что АГК взаимодействует со структурой вирусов (вероятно, с белками), вызывая различные изменения в стадиях вирусного цикла, что сопровождается инактивацией вирусных частиц, находящихся в свободном латентном состоянии вне клеток, блокированием внедрения активированных вирусных частиц через клеточную мембрану внутрь клетки, нарушением способности вируса к синтезу новых цитопатических частиц внутри клетки [13]. Как было показано в последних исследованиях, молекулярный механизм противовирусного действия АГК заключается в ингибировании киназы Р, что приводит к подавлению фосфорилирования клеточных и кодируемых вирусом белков в инфицированных клетках. Таким образом, АГК относится к классу киназных ингибиторов, развитие толерантности вирусов к которым затруднено [13].



Реклама

**СПРЕЙ для наружного и местного применения 0,1%**

**Действующее вещество – глицирризиновая кислота активированная**

**Форма выпуска: флаконы 60 мл и 15 мл**

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализ данных литературы показывает, что выявление ВПЧ у беременных сочетается с различными урогенитальными инфекциями, а также с нарушениями местного иммунитета. При этом механизмы взаимовлияния беременности и ВПЧ-инфекции до конца не известны. В то же время большинство авторов утверждают, что частота развития гестационных осложнений и неблагоприятных исходов беременности при инфицировании ВПЧ повышена. Вышеизложенное подтверждает необходимость применения дифференцированного подхода к прегравидарной подготовке у женщин, планирующих беременность, и ее ведению у женщин при выявлении ВПЧ. В клинических исследованиях было показано, что проведение иммунокорригирующей терапии у беременных с помощью Спрея Эпиген Интим (АГК) снижает частоту и степень выраженности гестационных осложнений. Также актуальным является проведение дальнейших исследований по углубленному изучению патогенеза, разработке методов профилактики осложнений беременности у женщин с ВПЧ.

## Литература

1. Chesson H.W., Dunne E.F., Hariri S., Markowitz L.E. The estimated lifetime probability of acquiring human papillomavirus in the United States // Sex. Transm. Dis. 2014. Vol. 41 (11). P. 660–664. DOI: 10.1097/OLQ.0000000000000193.
2. Trottier H., Burchell A.N. Epidemiology of mucosal human papillomavirus infection and associated diseases // Public Health Genomics. 2009. Vol. 12 (5–6). P. 291–307. DOI: 10.1159/000214920.
3. Skinner S.R., Wheeler C.M., Romanowski B. et al. Progression of HPV infection to detectable cervical lesions or clearance in adult women: Analysis of the control arm of the VIVIANE study // Int. J. Cancer. 2016. Vol. 138 (10). P. 2428–2438. DOI: 10.1002/ijc.29971.
4. Liu P., Xu L., Sun Y., Wang Z. The prevalence and risk of human papillomavirus infection in pregnant women // Epidemiol. Infect. 2014. Vol. 142 (8). P. 1567–1578. DOI: 10.1017/S0950268814000636.
5. Jalil E.M., Bastos F.L., Melli P.P. et al. HPV clearance in postpartum period of HIV-positive and negative women: a prospective follow-up study // BMC Infect. Dis. 2013. Vol. 13. P. 564. DOI: 10.1186/1471-2334-13-564.
6. Druckmann R., Druckmann M. A. Progesterone and the immunology of pregnancy // J. Steroid. Biochem. Mol. Biol. 2005. Vol. 97 (5). P. 389–396.

Полный список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>



Действующее вещество обладает дополнительными **противовоспалительным и регенерирующим** эффектами

**Разрешен к применению во время беременности и лактации**



Укомплектован **специальной вагинальной насадкой** для равномерного орошения влагалища и шейки матки

**СПРЕЙ Эпиген Интим – местный иммуностимулирующий препарат с тройным противовирусным действием**

Произведено по заказу «Хемигруп Франс С.А.», Франция для ООО «Инвар», Россия

\* В составе комплексной терапии