

Папилломавирусная инфекция и беременность. Особенности диагностики и тактики ведения

Е. И. Юнусова, О. В. Данилова, Л. А. Юсупова, Г. И. Мавлютова, З. Ш. Гараева

Распространенность папилломавирусной инфекции (ПВИ) и соответственно связанная с ней патология на протяжении последних десятилетий во многих странах мира, включая Россию, неуклонно увеличиваются. По данным литературы ежегодно в мире регистрируется до 3 млн новых случаев заражения вирусом папилломы человека (ВПЧ) [1]. Передача ВПЧ от человека к человеку может осуществляться несколькими путями: контактно-бытовым, вертикальным, при генитальных, оральных, аногенитальных контактах. Высокий рост инфицированности населения ВПЧ, обусловленный его значительной контагиозностью, многообразие вариантов патологии, ассоциированной с ним, и, главное, способность трансформировать эпителиальные клетки, запуская процесс канцерогенеза, привлекают внимание различных специалистов к поиску вариантов лечения, своевременной диагностике и профилактике заболеваний, ассоциируемых с ВПЧ [2, 3]. При этом особое внимание уделяется ПВИ урогенитального тракта, которая занимает лидирующие позиции по распространенности среди инфекций, передающихся половым путем. Активность развития и формирование ВПЧ-ассоциированной, как и другой инфекционной патологии во многом определяются состоянием иммунной системы и ее способностью адекватно реагировать на наличие патогена. Вместе с тем ВПЧ, блокируя определенные звенья иммунитета и проявляя устойчивость к ФНО-опосредованному ингибированию пролиферации, что связано со значительным снижением экспрессии ФНО-рецепторов, способен «уходить» из-под системы иммунологического надзора [4–6]. Установлено, что ВПЧ за счет активации убиквитинопосредованного протеолиза белка p53, являющегося супрессором канцерогенеза, способен влиять на механизмы регуляции молекулярно-генетического цикла деления клеток и блокировать апоптоз [7–9]. Доказано также, что белок E7 ВПЧ нейтрализует противовирусную и противоопухолевую активность интерферона- $\alpha 2$ за счет его способности избирательно блокировать большинство генов, индуцируемых интерфероном [10]. Такие разнонаправленные механизмы взаимодействия ВПЧ с иммунной системой организма человека способствуют выживаемости, длительной персистенции вируса и высокому риску развития ВПЧ-ассоциированной патологии, особенно при наличии триггерных факторов.

Последовательная и целостная картина эпидемиологии и патогенеза ПВИ, сложившаяся в течение последних двух десятилетий, более четко представляется в отношении женщин, нежели мужчин [11]. ПВИ у них регистрируют в 40%, 70% и более 90% случаев рака вульвы, влагалища и шейки матки соответственно, являющихся второй по значимости причиной смерти женщин во всем мире [11–14]. В последнее время с раком цервикального канала шейки матки (95%) связывают около 20 типов ВПЧ, среди них наиболее часто выявляются ВПЧ 16-го типа (50%) и ВПЧ 18-го типа (10%) [15]. Необходимо отметить, что помимо ВПЧ в развитии онкогенной трансформации определяющую роль играет целый ряд сопутствующих факторов. Здесь прежде всего следует выделить сопутствующие инфекционные заболевания аногенитальной области. Неблагоприятна, особенно в плане развития цервикальных дисплазий, сочетанная персистенция ВПЧ с ВПГ 2-го типа, ЦМВ, ВЭБ, ВИЧ, хламидиями и микоплазмами. Особое значение, как уже было сказано выше, в возникновении инфекции, тяжести ее течения, исходе, качестве и контроле процесса терапии больных с патологией кожи и урогенитального тракта, обусловленными ВПЧ, имеет характер иммунного ответа [16].

Одной из особенностей ВПЧ-инфекции урогенитального тракта считается ее широкое распространение среди молодых женщин репродуктивного возраста, преимущественно до 25 лет [17], что обусловлено низкой сексуальной культурой населения, частой сменой половых партнеров, незащищенным сексом, вредными привычками (курение, токсикомания, алкоголизм). Отмечается рост заболеваемости детей препубертатного возраста и подростков аногенитальными бородавками, что частично можно объяснить увеличением числа детей, рано начинающих половую жизнь. По данным социологических опросов наличие половых контактов в своей жизни отметили около 15% девочек и 22% мальчиков, при этом 50% из них указали, что первый половой контакт был совершен в возрасте до 15 лет, а у 5% девочек и 20% мальчиков — до 12 лет [16]. Вместе с тем отмечено, что у подростков и молодых женщин чаще и быстрее происходит самопроизвольная элиминация ВПЧ (до 80% случаев) и регрессия имеющейся ВПЧ-ассоциированной патологии по сравнению с женщинами более позднего возраста. По результатам исследований, среднее время элиминации ВПЧ у подростков составляет 8 месяцев (CDC, 1999). По наблюдениям С. И. Роговской и В. Н. Прилепской (2006) у каждой второй пациентки в возрасте 18–25 лет этот период увеличивается до 1,5–2 лет.

Особую актуальность ВПЧ-инфекция приобретает во время беременности, при этом частота регистрации всех типов ВПЧ у беременных женщин составляет 30–65%, а типов высокого онкогенного риска — 20–30% [18].

Основная особенность беременности заключается в том, что плод по отношению к матери является генетически наполовину чужеродным (полуаллогенным) организмом, который до положенного срока не отторгается. Аллогенность плода заключается в том, что все клетки содержат помимо гаплоидного набора HLA-антигенов матери, гаплоидный набор HLA-антигенов отца. Созревание оплодотворенной яйцеклетки до зрелого плода в

наполовину чужеродном организме матери осуществляется за счет супрессорного механизма, который развивается с первых часов после зачатия и действует до развития родовой деятельности. Этот механизм не позволяет иммунной системе матери осуществлять иммунную атаку на плод с целью отторжения на всех этапах его развития [19].

Развивающаяся после зачатия супрессия многофакторна и формируется как за счет продуктов эндокринной системы, так и за счет определенных изменений системных и местных иммунных реакций, выработавшихся в процессе эволюции для защиты полуаллогенного плода от иммунной системы матери: отсутствие на клетках трофобласта классических антигенов системы HLA класса I и II; сдвиг функционального баланса Т-хелперов в сторону клеток 2-го типа и иммунорегуляторная роль плаценты, обеспечивающая своеобразный иммуносупрессивный фон в организме матери [20].

Таким образом, само оплодотворение имеет под собой иммунную природу. Активные процессы, направленные на локальную иммуносупрессию, осуществляются в течение всей беременности в фетоплацентарном комплексе.

В такой ситуации ПВИ является не только высоким риском развития ВПЧ-ассоциированной патологии на фоне физиологического иммунодефицита, но и возможности передачи ее от матери к ребенку во время родов [21]. В 1989 г. доказана вертикальная передача вируса, что подтверждают сообщения об обнаружении ВПЧ в амниотической жидкости беременных и у детей, рожденных от матерей — носителей ВПЧ [22]. Возможный риск колеблется по данным разных авторов от 3% до 80% [23]. Данный разброс объясняется различиями в методике проведения полимеразной цепной реакции (ПЦР) на выявление ДНК ВПЧ. При этом ПВИ может передаваться трансплацентарно и интранатально (в частности, ВПЧ 6-го и 11-го типа). Риск инфицирования прямо пропорционален тяжести инфекции (количеству вирусных частиц) и времени безводного промежутка в родах, однако проведенные исследования свидетельствуют о том, что родоразрешение путем кесарева сечения не снижает риск инфицирования плода, что свидетельствует о преимущественно внутриутробном его заражении [22]. Интранатальное инфицирование может приводить к ювенильному рецидивирующему респираторному папилломатозу (частота составляет 1,7–2,6 на 100 000 детей и 1 на 1500 родов среди женщин с генитальной ПВИ) [24].

Инвазия вируса происходит через микроповреждения кожи и слизистых с инфицированием преимущественно незрелых, делящихся клеток базального слоя эпителия, которые являются для ВПЧ клетками-мишенями. Далее происходит репликация вируса и сборка вирусных частиц в дифференцированных клетках поверхностного слоя эпителия. При этом ВПЧ могут оказывать на эпителий продуктивное или трансформирующее воздействие. При продуктивном воздействии возникают доброкачественные новообразования — папилломы, бородавки и кондиломы кожи и слизистых оболочек. Результатом трансформирующего воздействия являются дисплазии различной степени тяжести, прогрессирующее развитие которых приводит к раку [25, 26]. Веские доказательства об ускорении развития аногенитального рака и увеличение онкологического риска при ранней экспозиции ПВИ подчеркивают особую важность не только изучения распространенности ПВИ у детей, а, главное, регулярное и длительное наблюдение за ними, учитывая возможность развития в том числе и аногенитальной неоплазии [27].

В литературе имеются исследования, доказывающие, что при подтвержденной ПЦР ПВИ у матери структурное повреждение компонентов плаценты в конце беременности определяется в 76,8% случаев и протекает с морфофункциональными признаками хронической плацентарной недостаточности, гипотрофии плода и осложнениями неонатального периода [28, 29].

В настоящее время отмечается увеличение и рост папилломатоза гортани как у взрослых, так и у детей. При этом у взрослых превалирует передача инфекции при ороаногенитальных контактах, а у детей при прохождении через инфицированные родовые пути и контактно-бытовым путем.

Манифестация ювенильного респираторного папилломатоза в 75–85% случаев регистрируется в первые 5 лет жизни; в 5–6% случаев у детей от 6 месяцев до года; в 45% случаев у детей до 3 лет [28].

Клиническая картина респираторного папилломатоза складывается из нарушения голоса и дыхания. Наиболее часто при поражении гортани в области комиссуры и передних отделов голосовых складок развивается охриплость голоса, вплоть до полной его потери. По мере сужения просвета гортани папилломами развивается стеноз, возможна смерть от асфиксии. Патологический процесс в детском возрасте носит активный характер, для него характерны распространенность и частота рецидивирования, в связи с чем дети подвергаются многократным хирургическим вмешательствам с целью удаления папиллом. Многократная повторная эксцизия ларингеальных опухолей приводит к развитию рубцовых осложнений, необходимости трахеостомии, к потере способности говорить, усугублению хронической респираторной гипоксемии. При прогрессировании и распространении опухоли в дистальные дыхательные пути заболевание часто заканчивается фатальным исходом [24].

Учитывая, что заражение ПВИ ребенка с развитием ювенильного рецидивирующего респираторного папилломатоза возможно не только в интранатальном, а и постнатальном периоде, а также нередкую регистрацию ВПЧ-ассоциированной патологии у новорожденных и детей раннего детского возраста, следует более активно и тщательно обследовать пациентов на этапе как планирования беременности, так и во время

беременности. При этом внимание уделять не только обследованию на высокоонкогенные типы ВПЧ, но и низкоонкогенные, учитывая, что, как правило, у пациентов, страдающих рецидивирующим респираторным папилломатозом, чаще обнаруживают низкоонкогенные ВПЧ 6-го и/или 11-го типа, они же нередко регистрируются и при аногенитальных бородавках и остроконечных кондиломах на других участках кожи и слизистых.

Целью исследования было оценить частоту ВПЧ-ассоциированной патологии кожи и слизистых не генитальной локализации у беременных с установленным диагнозом «аногенитальные бородавки».

Материал и методы исследования

Под наблюдением находились 76 беременных женщин (срок беременности от 12 до 26 недель) в возрасте от 18 до 42 лет с установленным клиническим диагнозом аногенитальных (венерических) бородавок. Средний возраст пациенток составил 26,3 года. У 53 (69,7%) пациенток длительность заболевания составила от 3 нед до 6 мес, у 23 (30,3%) пациенток — от 6 мес до 1 года. 18 (23,7%) пациенток констатировали о рецидивах аногенитальных бородавок после ранее проведенного лечения методами деструкции (лазерной вапоризации, электрохирургическим иссечением, криодеструкцией). Все пациентки были направлены из женских консультаций на удаление аногенитальных бородавок. Из них только у 2 (2,6%) пациенток отмечено сочетание остроконечных кондилом аногенитальной и экстрагенитальной локализации. У 42 (55,3%) больных, включенных в исследование, ПВИ подтверждалась идентификацией ВПЧ методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени (ПЦР-RT): ДНК ВПЧ типов 16, 31, 33, 35, 52, 58 были выявлены у 18 (42,9%) пациенток, ВПЧ типов 18, 39, 45, 59 — у 14 (33,3%), ВПЧ типов 51, 56 — у 10 (23,8%); на ВПЧ низкого онкогенного типа из них были обследованы только 6 (14,3%) пациенток: 6-й и 11-й типы обнаружены у 5 из них (11,9%). Идентификация ВПЧ методом ПЦР-RT или другим лабораторным методом не проводилась у 34 (44,7%) пациенток. Результаты исследования: при физикальном осмотре пациенток на момент их обращения за медицинской помощью у 39 (51,3%) пациенток были обнаружены остроконечные кондиломы на коже и слизистых экстрагенитальных областей: у 14 (35,9%) на коже соска и околососковой области; у 11 (28,2%) на коже конечностей; у 9 (23,1%) — на коже пупка; у 5 (12,8%) — на слизистой полости рта. В аногенитальной области папилломатозные разрастания регистрировались на коже больших половых губ — у 5 (6,6%), слизистой оболочке вульвы — у 30 (39,5%), в области задней спайки — у 4 (5,3%), на слизистой оболочке наружного отверстия уретры — у 2 (2,6%), на коже перианальной и паховых областей — у 4 (5,3%), на слизистой оболочке влагалища — у 48 (63,2%) больных. Сочетанное поражение нескольких анатомических зон аногенитальной области наблюдалось у 15 (19,7%) пациенток.

Всем пациенткам проведено удаление остроконечных кондилом радиоволновым методом. По нашим наблюдениям оптимальным сроком беременности для проведения данной процедуры определен срок гестации после 16 недель, когда заканчивается основной этап формирования плаценты и иммуносупрессивный фон в организме матери значительно снижается, что резко снижает риск возможных рецидивов.

Таким образом, нередкое обнаружение сочетанной ВПЧ-ассоциированной патологии аногенитальных и экстрагенитальных областей у беременных свидетельствует о необходимости более тщательного обследования таких пациенток с целью не только минимизации риска развития осложнений и рецидивирования ВПЧ-ассоциированной патологии, но и исключения инфицирования ребенка. Более глубокое обследование беременных на ВПЧ, включающего не только высокоонкогенные, но и низкоонкогенные типы, даст возможность избежать или значительно снизить риск развития ВПЧ-ассоциированной патологии у детей.

Литература

1. Nyitray A. G., Iannacone M. R. The epidemiology of human papillomaviruses // *Curr Probl Dermatol*. 2014; 45 (1): 75–91.
2. Семенов Д. М., Данько С. Н., Дмитраченко Т. И. Папилломавирусная инфекция (клинико-патогенетические особенности, лечение, профилактика). Учебно-методическое пособие. Витибск: Гос. мед. ун-т. СПб: Диалект. 2008. 84 с.
3. Киселев В. И. Вирусы папилломы человека в развитии рака шейки матки. М.: Компания «Димитрейд График Групп», 2004. 180 с.
4. Рахматуллина М. Р., Нечаева И. А., Шалва Марди. Опыт деструктивной терапии аногенитальных бородавок // *Вестник дерматологии и венерологии*. 2016. № 5. С. 96–101.
5. Tavares M. C., de Lima Junior S. F., Coelho A. V. et al. // *Ann Hum Biol*. 2015, Jun; 16; 1–8.
6. Prabhavathy D., Subramanian C. K., Karunakaran D. Re-expression of HPV16 E2 in SiHa (human cervical cancer) cell potentiates NF- κ B activation induced by TNF- α concurrently increasing senescence and survival // *Biosci Rep*. 2015, Feb; 25; 35 (1).
7. Aguilar-Martinez E., Morrisroe C., Sharrocks A. D. The ubiquitin ligase UBE3 A dampens ERK pathway signalling in HPV E6 transformed HeLa cells // *PLoS One*. 2015. Mar; 27; 10 (3).
8. Holloway A., Simmonds M., Azad A., Fox J. L., Storey A. Resistance to UV-induced apoptosis by β -HPV5 E6 involves targeting of activated BAK for proteolysis by recruitment of the HERC1 ubiquitin ligase // *Int J Cancer*. 2015, Jun; 15; 136 (12): 2831–2843.
9. Jing K., Shin S., Jeong S., Kim S., Song K. S., Park J. H., Heo J. Y., Seo K. S., Park S. K., Kweon G. R., Wu T., Park

- J. I., Lim K. Docosaheptaenoic acid induces the degradation of HPV E6/E7 oncoproteins by activating the ubiquitin-proteasome system // *Cell Death Dis.* 2014, Nov; 13; 5: 1524.
10. Сухих Г. Т., Прилепская В. Н., Роговская С. И. и др. Применение препаратов интерферона при лечении плоскоклеточных интраэпителиальных поражений шейки матки низкой степени // *Эффективная фармакотерапия в акушерстве и гинекологии.* 2009. № 4. С. 36–41.
 11. Батыршина С. В., Шулаев А. В., Акберова Д. Р. Папилломавирусная инфекция: оптимизация диагностики и лечения // *Клиническая дерматология и венерология.* 2015. 14 (5). С. 67–77.
 12. Baldwin A., Pirisi L., Creek K. E. NF1-Ski interactions mediate transforming growth factor beta modulation of human papillomavirus type 16 early gene expression // *J Virol.* 2004, Apr 1; 78 (8): 3953–3964.
 13. Byg L. M., Vidlund J., Vasiljevic N. et al. NF-κB signaling is attenuated by the E7 protein from cutaneous human papillomaviruses // *Virus Res.* 2012, Oct 1; 169 (1): 48–53.
 14. Grulich A. E., Jin F., Conway E. L. et al. Cancers attributable to human papillomavirus infection // *Sex Health.* 2010; 7 (3): 244–252.
 15. Данилова О. В., Юнусова Е. И. Тактика ведения папилломавирусных поражений гениталий. Учебное пособие для врачей. Казань, 2012. 30 с.
 16. Юнусова Е. И., Данилова О. В., Гизатуллина Р. Д. ВПЧ-ассоциированная патология урогенитального тракта. Сборник материалов V Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Казанские дерматологические чтения: синтез науки и практики. Казань, 2017. С. 117–121.
 17. Ван Крог Д., Лейси С. Д., Гросс Д., Баракко Р., Шнайдер А. Европейское руководство по аногенитальным бородавкам // *ИППП.* 2002. № 3. С. 29–37.
 18. Szepietowska M., Słodzinski H. et al. Evaluation of frequency HPV infection during pregnancy // *Ginecol Pol.* 2002; 73 (8): 662–665.
 19. Долгушина Н. В. Иммунологические аспекты развития плацентарной недостаточности и невынашивания беременности у пациенток с хроническими вирусными инфекциями // *Акушерство и гинекология.* 2008. № 4. С. 16–19.
 20. Wicherek L., Basta P., Sikora J. et al. RCAS1 decidual immunoreactivity in severe pre-eclampsia: Immune cell presence and activity // *Amer. J. Period. Immunol.* 2007. V. 68, № 4. P. 358–366.
 21. Woodhall U. K., Jeet M., Soldan K. et al. Effect of genital warts: the loss of quality of life and cost of treatment in eight sex clinics in the UK // *Sex and the transmissions.* 2011; 87: 458–463.
 22. Sedlacek T. V., Lindheim S. et al. Mechanism for HPV transmission at birth // *Am J Obstet Gynecol.* 1989; 161: 55–59.
 23. Watts D. H., Koutsky L. A. et al. Low — risk perinatal transmission of HPV: results from a prospective cohort study // *Am J Obstet Gynecol.* 1989; 178: 365–373.
 24. Green G. E., Bauman N. M., Smith R. J. Pathogenesis and treatment of juvenile onset recurrent respiratory papillomatosis // *Otolaryngol Clin North Am.* 2000; 33 (1): 187–207.
 25. Роговская С. И. Папилломавирусная инфекция у женщин и патология шейки матки. М.: ГЕОТАР-Медиа, 2005. С. 15–17.
 26. Юнусова Е. И., Юсупова Л. А., Мавлютова Г. И., Гараева З. Ш. Плоские бородавки: особенности и возможности терапии // *Лечащий Врач.* 2016. № 5. С. 52–55.
 27. Коколина В. Ф., Малиновская В. В. Папилломавирусная инфекция. Пособие для врачей. М., 2008. 44 с.
 28. Воробцова И. Н., Тапильская Н. И., Гайдуков С. Н. Результаты обследования новорожденных, рожденных от матерей с различными формами папилломавирусной инфекции // *Педиатр.* 2011. Т. II. № 4. С. 72–75.
 29. Чистяков М. А. Патоморфология папилломавирусной инфекции в системе «мать-плацента-плод». Автореф. дис. ... к.м.н. М., 2008. 25 с.

Е. И. Юнусова¹, кандидат медицинских наук

О. В. Данилова, кандидат медицинских наук

Л. А. Юсупова, доктор медицинских наук, профессор

Г. И. Мавлютова, кандидат медицинских наук

З. Ш. Гараева, кандидат медицинских наук

ГБОУ ДПО КГМА ИЗ РФ, Казань

¹ Контактная информация: skinderma@rambler.ru

Папилломавирусная инфекция и беременность. Особенности диагностики и тактики ведения/ Е. И. Юнусова, О. В. Данилова, Л. А. Юсупова, Г. И. Мавлютова, З. Ш. Гараева

Для цитирования: *Лечащий врач* № 4/2018; Номера страниц в выпуске: 56-59

Теги: папилломавирусная инфекция, поражение кожи, половой путь распространения

защищены.