

БЕРЕМЕННОСТЬ И ВПЧ: КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ

PREGNANCY AND HPV: CLINICAL CASES

**D. Rossolko
K. Fuzailova
A. Fedulova
M. Kamalova
Kh. Khusainova**

Summary. Human papillomavirus (HPV) is the causative agent of long-term persistent infection among groups of sexually transmitted infections. HPV is detected in almost 90 % of cases in patients with verified cervical cancer, which is the fourth most deadly type of cancer in women and is currently the most common pathogen causing cancer in women. Moreover, HPV infection is associated with many other diseases, including skin and anogenital warts, as well as genital and upper gastrointestinal cancers. Oncogenic types of HPV (16,18) often act as a trigger in the initiation of malignant transformation of pathological processes. Given the continued high burden of HPV-associated cancers, understanding the carcinogenicity of HPV remains important to better understand, prevent, and treat cancers associated with the infection. Pregnant women are particularly susceptible to infections during pregnancy, and most of them are self-limiting, which can be cleared by their autoimmunity, while persistent infections are associated with precancerous lesions and cancer of the anogenital mucosa in women. In addition, HPV infection can also affect reproductive health and fertility.

Keywords: gestational complications, HPV, pregnancy, HPV, DNA virus.

Россолько Дмитрий Сергеевич
кандидат медицинских наук, доцент,
Санкт-Петербургский Государственный
Педиатрический Медицинский Университет

Фузайлова Камила Фаруховна
Санкт-Петербургский Государственный
Педиатрический Медицинский Университет
kamila.fuzaylova2002@gmail.com

Федулова Анастасия Сергеевна
Санкт-Петербургский Государственный
Педиатрический Медицинский Университет
fedulovaanas@rambler.ru

Камалова Мехринисо Турабой кизи
Санкт-Петербургский Государственный
Педиатрический Медицинский Университет
mexri18@mail.ru

Хусаинова Хилола Анваровна
ведущий специалист, акушер-гинеколог
многопрофильная медицинская клиника «Узмед»
hilola.husainova76@mail.ru

Аннотация. Вирус папилломы человека (ВПЧ) является возбудителем длительно персистирующей инфекции, среди групп инфекций, передающихся половым путем. ВПЧ выявляется практически в 90 % случаев у пациенток с верифицированным раком шейки матки, который является четвертым по смертности видом рака у женщин и в настоящее время является наиболее распространенным патогеном, вызывающим рак у женщин. Более того, ВПЧ-инфекция связана со многими другими заболеваниями, включая кожные и аногенитальные бородавки, а также рак половых органов и верхних отделов пищеварительного тракта. Онкогенные типы ВПЧ (16,18) часто выступают в качестве триггера в инициации злокачественной трансформации патологических процессов. Учитывая сохраняющееся высокое бремя рака, ассоциированного с ВПЧ, понимание канцерогенности ВПЧ остается важным для лучшего понимания, профилактики и лечения раковых заболеваний, связанных с инфекцией. Беременные женщины особенно восприимчивы к инфекциям во время беременности, и большинство из них являются самоограничивающимися, которые могут быть устранены их аутоиммунитетом, в то время как персистирующие инфекции связаны с предраковыми поражениями и раком слизистой оболочки аногенитальных органов у женщин. Кроме того, ВПЧ-инфекция также может влиять на репродуктивное здоровье и фертильность.

Ключевые слова: осложнения гестации, ВПЧ, беременность, ВПЧ, ДНК-вирус.

ВПЧ, относящийся к семейству *Papillomaviridae*, представляет собой небольшой двухцепочечный ДНК-вирус, классифицируемый на две категории: ВПЧ низкого риска (LR-ВПЧ), ответственный за аногенитальные и кожные бородавки, и ВПЧ высокого риска (HR-ВПЧ), ответственный за рак ротоглотки (полости рта, миндалин и горла) и аногенитальный рак, включая рак шейки мат-

ки, анальный рак, рак вульвы, рак влагалища и полового члена [1].

Наибольшая активность вируса регистрируется у женщин молодого возраста и связана чаще всего с началом половой жизни. Оценка показателей заболеваемости ВПЧ показывает, что в возрасте 17–24 года данный показатель равен 25,6–29,5 случаев на 1000 женщин,

в когорте пациенток старше 30 лет показатель равен 5,3–13,5 случаев. Пиковый возраст инфицирования у женщин составляет около 20 лет. По оценкам, 80 % сексуально активных женщин будут инфицированы в какой-то момент к 50 годам. Более 90 % случаев ВПЧ-инфекций являются преходящими и устраняются с помощью не до конца изученного иммунного ответа в течение 6–18 месяцев [3]. Однако нельзя говорить о высокой достоверности данных исследований, так как они фрагментарны.

Наиболее часто выявляемыми типами ВПЧ при диагностике являются 18, 16, 56, 45, а также типы со средней онкогенностью (30, 31, 33, 35), при этом типы с низким риском к озлокачествлению выявляются крайне редко.

Согласно данным множества исследований в когорте беременных пациенток наиболее часто выявляются следующие типы ВПЧ: 52, 51, 45, 35, 31, 18, 16, которые имеют высокий риск к развитию онкологической трансформации [7].

Несмотря на то, что имеется множество данных, подтверждающих влияние ВПЧ на течение и исходы беременности, в частности развитие таких осложнений как невынашивание беременности, ПЭ, выкидыш, сам механизм по-прежнему не ясен [10]. Кроме того, нет единого мнения относительно терапии беременных пациенток с высокими титрами ВПЧ, а также методов профилактики.

Целью исследования является проанализировать современные данные относительно влияния ВПЧ на течение беременности, а также ее исходы, а также определить участие ВПЧ принимает в развитии осложнений гестации, в частности, является ли беременность фактором, повышающим восприимчивость организма к вирусу и возможен ли вертикальный путь передачи вируса плоду.

В ходе работы была проанализирована патогенетическая роль ВПЧ в развитии осложнений гестации.

Беременность является физиологическим иммуносупрессивным состоянием, в связи с чем возможности организма противостоять инфекциям резко снижаются.

При наличии осложненного анамнеза риск инфицирования ВПЧ значительно возрастает и ведет к развитию заболеваний, ассоциированных с ним, а с прогрессированием инфекции переходит в рак шейки матки [1].

В некоторых исследованиях же отмечается регрессия вирусной нагрузки в период гестации и даже полная эрадикация вируса, даже в группе женщин, получающих иммуносупрессорные препараты [2].

Важно помнить о том, что вирус может долгое время себя не проявлять, находясь в латентном состоянии, что значительно затрудняет диагностику. Кроме того, может локализоваться в нетипичных для него зонах. В подобной ситуации клинические проявления заболевания могут долго не проявляться, однако отмечается вирусная персистенция, когда вирус выявляется с помощью методов лабораторной диагностики, вторым вариантом является эрадикация вируса и отсутствие выявления возбудителя [3]. При этом важно отметить, что инфекция часто носит рецидивирующий характер. В диагностике важно проведение нескольких анализов, для выявления или исключения инфицированности, так как часто результаты ложноотрицательны в период эрадикации и при латентном течении [1].

ВПЧ способен поражать эпителиальные клетки шейки матки находящиеся в стадии созревания [5].

После взаимодействия с рецептором клеток вирус интернализуется, и его оболочка демонтируется, чтобы обеспечить доступ инкапсидированного генома к точному механизму транскрипции и репликации. Проникновение инфекционных частиц ВПЧ, по-видимому, происходит специфически в базальных клетках эпителия слизистой оболочки после связывания вирионов с базальной мембраной разрушенного эпителия. Зона трансформации является наиболее уязвимой и тропной к возбудителю [4].

Согласно ряду работ вирус папилломы человека был выявлен в пуповинной крови, околоплодных водах, при том, что ВПЧ на шейке матки выявлен не был [5].

Множество исследований подтверждают гипотезу относительно неблагоприятного воздействия вируса на развитие осложнений гестации [1].

Установлено, что трофобласт часто является местом репликации вируса, что ведет к разрушению эмбриональных клеток [2]. Рядом специалистов высказано предположение, что поражение трофобласта может быть причиной повышенной восприимчивости к бактериальной инфекции, что в конечном итоге также ведет к развитию многих осложнений гестации [2].

Мета-анализы, проведенные за последние 10 лет, отражают информацию о том, что беременность не является состоянием, повышающим диагностики инфицированности ВПЧ, и частота выявления возбудителей сопоставима с женщинами, не находящимися в состоянии беременности [4].

Исходя из этих данных некоторые авторы не выделяют беременных пациенток в отдельную группу с высоким риском поражений шейки матки, ассоциированных с ВПЧ [2].

В данном исследовании приняло участие 3 беременных пациентки. У данной группы пациенток была проведена диагностика на выявление ВПЧ в первом триместре.

Одна беременная имела клинические проявления инфекции и ее отнесли к отдельной группе. Под клиническими признаками мы выделили два самых явных: сильнейший зуд и остроконечные кондиломы промежности (размер самой большой кондиломы достиг 2 см на момент первого осмотра пациентки).

Вторую группу беременных без клинических признаков составили вторая и третья пациентки.

Исследования, проведенные всем женщинам, включали в себя: бактериологическое исследование микрофлоры цервикального канала и влагалища, кольпоскопию, УЗИ, жидкостная цитология BD SurePath с окрашиванием по Папаниколу. Результаты выдавались согласно терминологии Бетесда (табл. 1) [2, 7].

Оценка клинко-анамнестических данных показала, что возраст пациентов был равен 27 годам, отличий в характере менструальных циклов, а также наличие экстрагенитальных заболеваний не отмечалось.

У пациентки с клиническими признаками ВПЧ встречался один высокоонкогенный тип ВПЧ (HPV18). У остальных пациенток анализ показал сочетание двух типов ВПЧ (HPV6/HPV11/ HPV44).

Проведение расширенной кольпоскопии у пациентки с клинической активной инфекцией позволило диагностировать наличие эрозии и рубцовой деформации шейки матки, а анамнезе пациентка имела беременность, завершившуюся антенатальной гибелью плода в сроке 31 недель.

Расширенная кольпоскопия у остальных (2) пациенток патологии не выявила.

Лабораторная диагностика позволила выявить наличие секрета иммуноглобулинов (Ig) G, M и A в вагинально-цервикальном канале.

Пациентка, которая имела клинически выраженную картину заболевания имела уровень иммуноглобулинов класса A ($33,2 \pm 1,4$ мкг/мл) более низкий, относительно второй группы пациенток, без признаков клинической манифестации ($54,3 \pm 4,5$ мкг/мл, $p < 0,05$), в то время показатели IgM ($13,4 \pm 1,1$ мкг/мл и $7,1 \pm 1,4$ мкг/мл, $p < 0,05$) и IgG ($1159,3 \pm 1,5$ мкг/мл и $713,4 \pm 11,4$ мкг/мл, $p < 0,05$) соответственно выше.

Исходя из этих данных можно прийти к выводу, что местный иммунитет нарушен у пациентки с признаками клинической манифестации вирусной инфекции.

Таблица 1.

Терминологическая система Бетесда

Адекватность образца	— Удовлетворительный (наличие или отсутствие компонента эндоцервикса/ЗТ) — Неудовлетворительный (причина)
Интерпретация/результат исследования	
— получен отрицательный результат (исключается злокачественность процесса)	
— цитограмма в пределах нормальных значений	— были выявлены следующие бактерии: <i>Trichomonas vaginalis</i> ; <i>Candida spp.</i> ; также верифицирован бактериальный вагиноз; бактерии, морфологически соответствующие <i>Actinomyces sp.</i> ; — признаки доброкачественных поражений (ВМС-ассоциированные, наличие железистых клеток после гистерэктомии, явления гиперкератоза, атрофии и паракератоза)
— наличие признаков атипии в клеточном составе многослойного плоского эпителия	— Атипичные клетки неясного значения (ASC-US), наличие клеток не позволяющих опровергнуть наличие HSIL (ASC-H) — Низкая степень плоскоклеточного интраэпителиального поражения (LSIL): ВПЧ-эффект, легкая дисплазия/CIN I — Высокая степень плоскоклеточного интраэпителиального поражения (HSIL): умеренная дисплазия, тяжелая дисплазия, CIS/CIN II, CIN III — Плоскоклеточный рак
— признаки атипии клеток цилиндрического эпителия	— Атипичные железистые клетки (AGC): эндоцервикальные, эндометриальные или неопределенные (NOS) — Атипичные железистые клетки, схожие с неопластическими: эндоцервикальные, эндометриальные или неопределенные (NOS) — Эндоцервикальная аденокарцинома in situ (AIS) — Аденокарцинома
— Другое	— наличие клеток морфологические схожих с эндометриальными у пациенток старше 40 лет

Полученные результаты цитологического исследования отразили наличие клеток плоского эпителия с атипичным строением, что соответствовало 2 типу мазка по Папаниколу (рис. 1).

ASC-US описывает ряд характерных изменений, вследствие воспалительного процесса внутриклеточно, трудно дифференцируемого с диспластическими процессами и иными трансформациями клеток эпителиального слоя.

У пациентки, которая имела клинические проявления инфекции были также обнаружены клетки с круп-

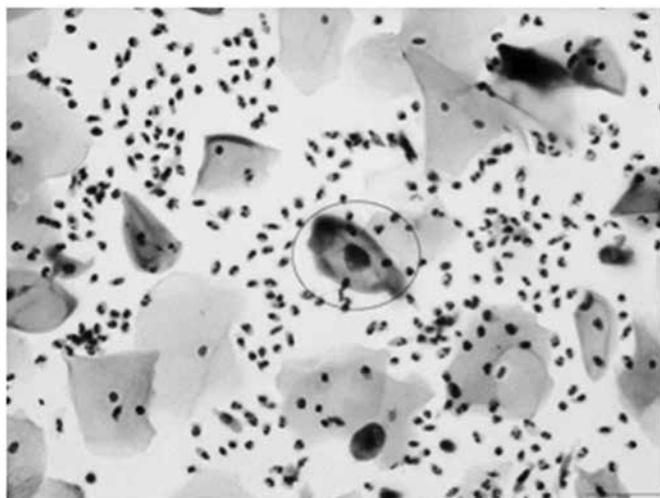


Рис. 1. Цитологическая картина эпителия шейки матки, соответствующая ASC-US

ными гиперхромными ядрами и дискариозом. Данной пациентке была дана рекомендация повторного исследования спустя 6–12 месяцев после родоразрешения.

Пациентке, имеющей клинические проявления также было произведено взятие третьего мазка по Папаниколау. Результаты данного исследования отразили наличие клеток с изменениями в цитоплазме и ядре, кроме того, отмечено наличие дискариоза и вакуолизации цитоплазмы.

Описанные признаки говорят о злокачественной трансформации (рис. 2).

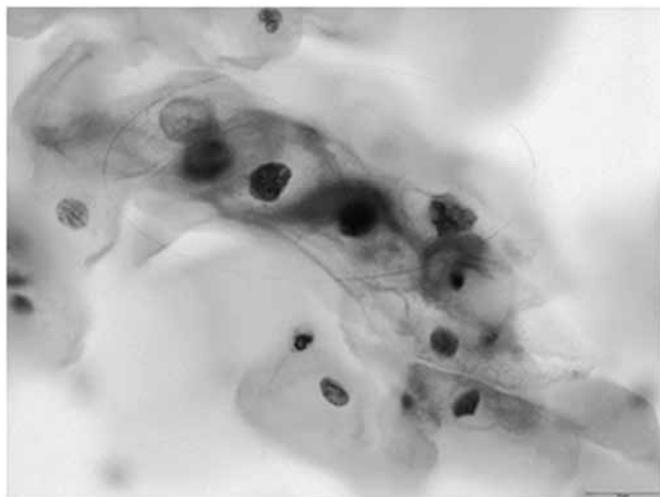


Рис. 2. Цитологическая картина эпителия шейки матки, соответствующая LSIL

Пациентка из первой группы согласно результатам диагностики имела 4 тип мазка по Папаниколау, что позволяет говорить о CIN III или тяжелая степень дисплазии.

Данный тип мазка определяется наличием значительного числа клеток с атипичным строением. Отмечается

наличие крупных ядер, имеющих неровные контуры, выраженную зернистую структуру, кроме того, отмечалось наличие клеток с несколькими ядрами (рис. 3).

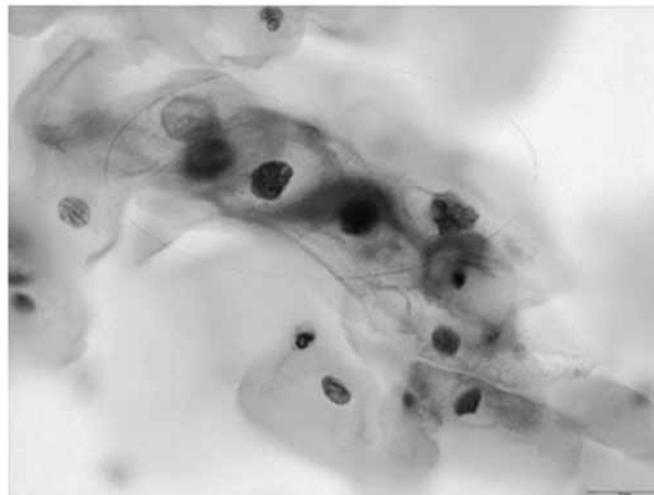


Рис. 3. Цитологическая картина эпителия шейки матки, соответствующая HSIL

Признаки гиперпаракератоза были выявлены у первой пациентки с активной клинической картиной в первом триместре беременности, подобные признаки у остальных пациенток диагностировали во второй половине гестации.

Обе группы пациенток характеризовались наличием различных осложнений беременности. У пациентки с клиническими проявлениями ВПЧ при беременности в первом триместре отмечался ранний токсикоз и угроза выкидыша. При ультразвуковом наблюдении у данной пациентки выявлены признаки нарушения фетоплацентарной системы (фетоплацентарной недостаточности: поражение маточно-плацентарных сосудов с васкулопатией базальной пластинки).

У пациенток без клинических признаков ВПЧ обнаружено нарушение продукции околоплодных вод и диффузное утолщение плаценты.

У пациентки с клиническими признаками ВПЧ в третьем триместре беременности также сохранялась угроза преждевременных родов.

У пациентки с клиническими признаками ВПЧ высокая частота осложнений гестации обусловила высокую частоту неблагоприятного исхода беременности. У пациентки произошли преждевременные роды на сроке 34 недели.

Исходя из результатов исследования было установлено, что наличие ВПЧ у женщин репродуктивного возраста оказывает негативное влияние на репродуктивную функцию, а также осложняет течение беременности.

Кроме того, не исключается вероятность инфицирования плода, что может стать причиной развития респираторного папилломатоза, заболевания значительно ухудшающего развитие плода. Важно тщательно подхо-

дить к вопросам прегравидарной подготовки, с целью снижения риска неблагоприятных воздействий ВПЧ как на мать, так и на плод.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бодяжина, В.И. Учебник гинекологии / В.И. Бодяжина, К.Н. Жмакин. М.: Государственное издательство медицинской литературы, 2021. 368 с.
2. Голота, В.Я. Гинекология / В.Я. Голота. М.: МЕДпресс-информ, 2020. 379 с
3. Лихачев, В.К. Практическая гинекология / В.К. Лихачев. — М.: Медицинское информационное агентство, 2020. 672 с.
4. Овсянникова Т.В. Практическое руководство по клинической гинекологии / Под редакцией И.С. Сидоровой, Т.В. Овсянниковой. М.: МЕДпресс-информ, 2021. 448 с
5. Петров Ю.А., Алехина А.Г., Блесманович А.Е. Беременность, роды, состояние плода и новорожденного у матерей с папилломавирусной инфекцией // Современные проблемы науки и образования. 2019. № 2. URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=27469> (дата обращения: 17.01.2024).
6. Прилепская В.Н, Роговская С.И, Кондриков Н.И, Сухих Г.Т. Папилломавирусная инфекция: диагностика, лечение и профилактика. Пособие для врачей. М.: «МЕДпресс-информ», 2020. 32 с.
7. Роговская С.И. Папилломавирусная инфекция у женщин и патология шейки матки. М.: Издательская группа «ГЭОТАР-Медицина». 2022. 188 с.

© Россолько Дмитрий Сергеевич; Фузайлова Камила Фаруховна (kamila.fuzaylova2002@gmail.com);
Федулова Анастасия Сергеевна (fedulovaanas@rambler.ru); Камалова Мехринисо Турабой кизи (mexri18@mail.ru);
Хусаинова Хилола Анваровна (hilola.husainova76@mail.ru)
Журнал «Современная наука: актуальные проблемы теории и практики»