

Вплив вірусу папіломи людини на організм жінки та фертильність

Етіологічна роль вірусу папіломи людини (ВПЛ) у розвитку раку шийки матки, вульви, піхви, анусу, статевих членів добре відома. Іншим, менш відомим широкому колу спеціалістів, аспектом ВПЛ-інфекції є її зв'язок із ураженнями, що призводять до зниження фертильності або безпліддя. Вплив ВПЛ на фертильність чоловіків і жінок та пов'язані з цим питання діагностики й лікування – ця низка проблем розглядалася в рамках вебінару «Вірус папіломи людини: вплив на фертильність», що пройшов 10 вересня під егідою Всеукраїнської асоціації безперервної професійної освіти лікарів та фармацевтів. Ключові слова: вірус папіломи людини, фертильність, трофобласт, невиношування, ендометріоз, уrogenітальні інфекції, Протефлазід.



Питання впливу вірусу папіломи людини (ВПЛ) на репродуктивну функцію і жінок, і чоловіків широко висвітлювала у своїй доповіді професор кафедри акушерства, гінекології та репродуктології Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика, доктор медичних наук Ауріка Альбертівна Суханова.

Доповідач представила дані метааналізу, на підставі якого встановлений показник ураженості ВПЛ у світовій популяції жінок із нормальними результатами цитологічного дослідження склав 11,7% (95% довірчий інтервал [ДІ] 11,6–11,7). У чоловіків ураженість ВПЛ варіювала від 84% серед досліджуваних із низьким ризиком інфікування до 93% – із високим ризиком (пацієнти з інфекціями, що передаються статевим шляхом [ІПСШ], ВПЛ-інфіковані, чоловіки, які є партнерами жінок із ВПЛ або аномальною цитологією) (Бюлетень ВООЗ, № 19, 2017).

До того ж ВПЛ має високий рівень контагіозності, тому якщо вірус виявлено у жінки, то з імовірністю 65–70% він присутній і у чоловіка. Доповідач акцентувала увагу на тому факті, що ураження ВПЛ-інфекцією може призводити до зниження фертильності або навіть до безпліддя.

Вплив ВПЛ-інфекції на чоловічу фертильність

На даний час достовірно встановлено, що ВПЛ-інфекція у чоловіків призводить до значного зниження якості сперми (Foresta C. et al., 2014). Насамперед ВПЛ ушкоджує безпосередньо сперматозоїд. Віріон прикріплюється до головки сперматозоїда, у результаті чого відбувається часткове захоплення ДНК ВПЛ (Foresta C. et al., 2010, 2011; Kaspersen M.D. et al., 2011). Методом радіоактивних міток встановлено, що захоплені фрагменти ДНК локалізуються в постакросомальній та екваторіальній ділянках головки сперматозоїда, тоді як залишкові фрагменти ДНК – ззовні на поверхні мембрани (Francolini M. et al., 1993).

Даний факт було підтверджено з використанням сучасного методу дослідження – гібридизації *in situ* сперматозоїдів людини з використанням зондів, специфічних для типу вірусу. ВПЛ-позитивна сперма характеризується тим, що на мембрані головки сперматозоїда чітко виявляються додаткові фрагменти вірусу. Натомість ВПЛ-негативна сперма фрагментів вірусу не містить, тому в ній поверхня сперматозоїда залишається незмінною. Ураження сперматозоїдів ВПЛ призводить до зниження якості сперми внаслідок зниження їх рухливості, а також зменшення амплітуди бокового зміщення головки. Було помічено, що залежно від генотипу ВПЛ ці зміни можуть різнитися. Так, ДНК ВПЛ типів 16, 6 та 11 більше знижують амплітуду бокового зміщення головки сперматозоїда порівняно із ДНК ВПЛ типів 18, 31 та 33 (Kaspersen M.D. et al., 2011).

Експериментальне дослідження *in vitro* показало, що захоплений фрагмент ДНК ВПЛ викликає фрагментацію ДНК сперматозоїда, і це є сигналом до ініціації процесу апоптозу. У результаті кількість сперматозоїдів значно зменшується (Lee C.A. et al., 2002). Наступним механізмом зменшення сперматозоїдів є підвищення рівня антитіл проти сперматозоїдів у спермі – так зване імунологічне безпліддя (Kaspersen M.D. et al., 2011; Lee C.A. et al., 2002).

Професор А.А. Суханова представила дані великого проспективного неінтервенційного багатоцентрового дослідження із включенням 573 безплідних пар. У різних фракціях сперматозоїдів у чоловіків – партнерів тих жінок, які перенесли 1362 внутрішньоматковий інсемінації (ВМІ), визначався вплив ВПЛ на властивості сперми, що знижувало здатність до запліднення (Depuydt C.E. et al., 2019).

Посилаючись на результати проведених досліджень, автор доповіді відзначила наступне:

- при ВПЛ-позитивних циклах ВМІ спостерігалось значне зниження клінічної вагітності порівняно з ВПЛ-негативними циклами (2,9%/цикл проти 11,1%/цикл), тобто серед пацієнток, запліднених ВПЛ-позитивною спермою, клінічних вагітностей було в 4 рази менше порівняно із жінками, які мали ВПЛ-негативних партнерів;
- співвідношення віріонів ВПЛ/сперматозоїдів >0,66 включало можливість вагітності (чутливість – 100%, специфічність – 32,5%).

Таким чином, виявлення ВПЛ у сперматозоїдах пов'язане з негативними результатами ВМІ, а отже, обстеження на наявність ВПЛ має бути рутинним для тих пар, які консулюються із приводу безпліддя й готуються до циклу ВМІ.

Вплив ВПЛ на жіночу фертильність та здатність виношувати вагітність

Посилаючись на дані дослідження, професор А.А. Суханова зазначила, що ВПЧ-позитивні пацієнтки у 6 разів рідше вагітніли після ВМІ (1,87% проти 11,36%; $p=0,0041$) (Depuydt C.E. et al., 2015).

У популяції вагітних частота інфікування варіабельна й може бути як низькою – 1,3%, так і високою – 24,3%. Виявлення високоонкогенних типів вірусу ВПЛ у вагітних досягає 68,2%.

На підвищення ризику виявлення інфікованості ВПЛ у вагітних впливають наступні фактори:

- вік >24 років (40%);
- негроїдна раса (30%);
- паління (20%);
- урогенітальний хламідіоз, який може виступати в якості ко-інфекції (Kang H. et al., 2015).

Автор доповіді зауважила, що у ВПЛ-інфікованих жінок збільшується ризик невиношування вагітності. А високоонкогенні типи вірусу можуть негативно впливати на процес, що відбуваються у шийці матки.

Було зазначено, що загроза для вагітності зумовлена здатністю ВПЛ вражати клітини трофобласту, і це часто призводить до спонтанних викиднів. Трофобласт складається з тих клітин, які підтримують плацентарний контакт із материнською тканиною: на ранніх термінах гестації він являє собою недиференційовані клітини, у яких вірус практично не розмножується. З моменту, коли клітини трофобласту диференціюються, припиняють поділ, вірус починає в них активно розмножуватися (Andrew A. Henneberg et al., 2006).

Накопичення віріонів вірусу у трофобласті змінює характеристики останнього: накопичення новостворених віріонів у синцитіотрофобласті призводить до ослаблення імплантаційного зв'язку з ендометрієм, а зниження поглинання нутриєнтів спричиняє викидень (Andre A. Henneberg et al., 1998, 2002).

Роль ВПЛ у розвитку ендометріозу

Професор А.А. Суханова зазначила, що ВПЛ високого онкогенного ризику може проникати з нижніх статевих шляхів у верхні й сприяти виникненню ендометріозу, що також може впливати на фертильність (Heckethal A., 2019). Щоб підтвердити цю гіпотезу, було проведено дослідження «випадок – контроль». У 60 жінок під час лапароскопічного дослідження брали зразки тканини із шести ділянок, розташованих уздовж верхніх та нижніх статевих шляхів. Потім за допомогою методу полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) досліджували наявність ВПЛ і шість інших ІПСШ: *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Mycoplasma genitalium*, *Trichomonas vaginalis*, вірус простого герпесу (HSV)-1, HSV-2 і *Treponema pallidum*.

Доповідач акцентувала увагу на наступних результатах дослідження.

- У верхніх відділах статевих шляхів виявляється ВПЛ тільки високого онкогенного ризику, тоді як ВПЛ низького онкогенного ризику був наявний у нижніх відділах статевих шляхів.
- У безплідних жінок у зразках тканин верхніх статевих шляхів ВПЛ високого онкогенного ризику зустрічаються в рази частіше, ніж у фертильних жінок (відношення шансів [ВШ] 3,78, 95% ДІ 1,10–12,30; $p=0,027$).
- У жінок із ендометріозом ВПЛ зустрічається у 6 разів частіше, ніж у жінок без такого (ВШ 6,5, 95% ДІ 2,08–20,30; $p=0,0007$). Тому зрозуміло, що категорія пацієнток, у яких наявні ендометріоз та певні гормональні порушення (пов'язані з циклом розвитку ВПЛ), потребують особливої уваги, обстеження та підготовки.
- Жодна з інших шести ІПСШ не була пов'язана з безпліддям або ендометріозом.

Таким чином, автори дослідження дійшли висновку, що ендометріоз і безпліддя можуть бути асоційовані з ВПЛ-інфекцією (Rocha R.M. et al., 2019).

Шляхи трансмісії ВПЛ до плода та новонародженого

Було зазначено, що ВПЛ може передаватися трансплацентарно від матері до плода; трансмісія також може відбуватися під час пологів. Це зумовлює ризик розвитку в дитини папіломатозу гортані та бронхів. Ймовірність трансмісії ВПЛ різко збільшується, якщо жінка, яка завагітніла, мала маніфестну форму інфекції (Каткова Н.Ю. і соавт., 2015).

Визначені фактори, які збільшують імовірність трансмісії ВПЛ:

- вірусне навантаження >3,9 Lg на 100 тис. клітин епітелію (особливо у І триместрі вагітності, коли негативний вплив на плід різних факторів є максимальним);
- дисбіоз піхви, мікст-інфікування жінки;
- рівень імуноглобуліну А (який є важливим місцевим імунним компонентом захисту жінки) у шийковому слизі <3,26 мкг/мл – значно збільшується ризик інфікування плода;
- дисплазія епітелію шийки матки з персистенцією вірусу у змінених клітинах;
- тривалість пологів >9 год;
- безводний період >6 год.

Щодо вибору способу розродження у жінок із ВПЛ-інфекцією, то доповідач зазначила, що при масивному інфікуванні, вираженій клінічній маніфестації, кондиломатозі зовнішніх статевих органів розглядається варіант проведення операції кесаревого розтину. Спираючись на закордонні дослідження щодо результатів розродження через природні родові шляхи та оперативним методом, можна стверджувати, що останній характеризується вдвічі нижчою частотою інфікування та розвитку папіломатозу гортані новонародженого.

Контамінація плода й новонародженого за наявності ВПЛ у вагітної може реалізовуватися різними шляхами. Було відмічено поширення ВПЛ у різних структурах та рідинах із такою частотою (Trottier H. et al., 2016):

- у пуповинній крові – в 2,2–13% випадків;
- у плаценті – 4–14%;
- у пологових шляхах – 24%;
- у молозиві – 0,8%.

Частота контамінації ВПЛ новонародженого при вагінальних пологах досягає 11,2–58,2%, із них високоонкогенні типи ВПЛ складають до 40–70% спостережень.

У контамінованих дітей у подальшому відбувається елімінація збудника, але в 11% новонароджених, за даними представленої роботи, виділення ДНК ВПЛ зберігається до 24 міс життя (Trottier H. et al., 2016).

Лікування

У контексті підбору терапевтичної стратегії професор А.А. Суханова зауважила, що для лікування ВПЛ-інфекції можна застосовувати препарат Протефлазід®, який має пряму протівірусну дію й використовується вже протягом 17 років. Препарат характеризується широким спектром дії:

- пряма протівірусна;
- імуотропна;
- апоптозмодуюча;
- антиоксидантна.

Протефлазід доступний у двох фармакологічних формах: вагінальні супозиторії (схвалені Міністерством охорони здоров'я України для вагінального застосування й доступні у цій формі з 2016 р.) та краплі (30 та 50 мл).

Доповідач навила дані дослідження щодо найбільш ефективного системного й місцевого застосування Протефлазиду, згідно з якими препарат призводить до елімінації ВПЛ у 90% пацієнтів.

Дослідження проводилось із трьома групами пацієнтів. У І групі Протефлазід® застосовувався системно у вигляді крапель – ефективність його становила 73%. У ІІ групі пацієнти використовували Протефлазід® місцево у формі вагінальних супозиторіїв – ефективність цієї схеми застосування становила 77%. До пацієнтів ІІІ групи було застосовано одночасно місцеве лікування у вигляді вагінальних супозиторіїв, а загальна дія препарату реалізовувалася за рахунок прийому Протефлазиду у краплях. Частота елімінації ВПЛ за результатами ПЛР у ІІІ групі становила 90%.

Отже, можна визначити найбільш ефективну схему терапії Протефлазідом: одночасне застосування супозиторіїв (2 рази на добу протягом 14 днів у міжменструальний період, курс лікування – 3 міс) та крапель (по 12–15 крапель 2 рази на добу протягом 3 міс безперервно). Обов'язковим є лікування статевих партнерів за схемою: по 12–15 крапель 2 рази на добу протягом 3 міс безперервно.

Підсумовуючи доповідь, професор А.А. Суханова рекомендувала включати діагностику ВПЛ у жінок та чоловіків у прегравідарну підготовку, застосовувати її при діагностиці безпліддя та перед проведенням екстракорпорального запліднення. При виявленні ВПЛ-інфекції лікування має бути спрямоване на елімінацію вірусу в обох партнерів.

Підготувала Вероніка Яремчук

ПРОТЕФЛАЗІД®

ЕТІОТРОПНА ТЕРАПІЯ ВІРУСНИХ ІНФЕКЦІЙ



Рекомендоване одночасне застосування Протефлазід® краплі та Протефлазід® супозиторії*



- ✓ папіломавірусна інфекція
- ✓ генітальний герпес
- ✓ інфекції змішаної етіології

Витяг з інструкції для медичного застосування препарату ПРОТЕФЛАЗІД® краплі

Склад: 1 мл краплів містить 1 мл рідкого екстракту Протефлазід (містить флавоноїди не менше 0,32 мг/мл у перерахунку на рутин, вміст карбонових кислот не менше 0,30 мг/мл у перерахунку на лібічну кислоту) із трави Шички дермистої (*Herba Deschampsia coccinifera* L.) та трави Вішнівки наземного (*Herba Calthagrostis epiglottis* L.) (1:1). Розчинник екстракту: етанол 96%. **Показання.** Лікування захворювань та профілактика рецидивів, спричинених вірусом простого герпесу (Herpes simplex) 1-го та 2-го типів; вірусом опістхоцистозного герпесу та вітряної віспи (Herpes Zoster, 3-й тип); вірусом герпесу 4-го типу (вірус Епштейна-Барр), гострої та хронічної активної форми; вірусом першого 5-го типу (цитомегаловірус). Лікування та профілактика грипу та інших ГРВІ, а тому числі пандемічних штамів грипу. У склад комплексного лікування гепатитів В та С; вірусних, бактеріальних, грибкових і-фекцій, їх асоціацій (хламідії, мікоплазми, уреаплазми тощо), ВІЛ-інфекції та СНІДу. Етіотропна терапія легкого та середнього форм дисплазії шийки матки (CIN1 та CIN2), спричиненої папіломавірусною інфекцією, в тому числі онкогенними штамми. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до компонентів препарату. Виразки шлунку або дванадцятипалої кишки. **Спосіб застосування та дози.** Схеми прийому препарату Протефлазід®, краплі, в залежності від віку, від народження до 1 року: 1 крапля на добу; 1 – 2 роки: 1 крапля 2 рази на добу; 2 – 4 роки: 2 краплі 2 рази на добу; 4 – 6 років: 4 краплі 2 рази на добу; 6 – 9 років: 9 крапель 2 рази на добу; 9 – 12 років: 10 крапель 2 рази на добу; діти віком від 12 років та дорослі: 12-15 крапель 2 рази на добу. Тривалість застосування препарату Протефлазід® залежить від показань та перебігу. **Побічні реакції.** В осіб із підвищеною чутливістю, можуть мати місце реакції гіперчутливості. Рідко – еритематозні висипання, свербіж. Спостерігаються поодинокі випадки шлунково-кишкових розладів – біль в епігастральній ділянці, нудота, блювання, діарея. У пацієнтів з хронічним гастродуоденітом можливе загострення гастродуоденіту, виникнення гастроерофазального рефлюксу. У поодиноких випадках можливі головний біль, загальна слабкість, транзиторне підвищення температури тіла до 38 °C на 3-10-й день терапії препаратом та ін. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник.** ТОВ «НВК «Екофарм». **Заявник.** ТОВ «НВК «Екофарм».

* Витяг з інструкції для медичного застосування препарату ПРОТЕФЛАЗІД® супозиторії

Склад: Діюча речовина: 1 супозиторій містить флавоноїди Протефлазиду, одержані із суміші (1:1) трави Шички дермистої (*Herba Deschampsia coccinifera* L.) та трави Вішнівки наземного (*Herba Calthagrostis epiglottis* L.), не менше 1,8 мг; Допоміжні речовини: бутілгідроксіанізол (Е 120), поліетиленгліколь-400, поліетиленгліколь-1500, поліетиленгліколь-4000, до одержання маси 3 г. **Показання.** Лікування захворювань жіночої статевих органів, спричинених вірусом простого герпесу (Herpes simplex) 1-го та 2-го типів, цитомегаловірусом та вірусом Епштейна-Барра; вірусом папіломи людини (ВПЛ), включаючи онкогенні штами. У склад комплексного лікування захворювань жіночих статевих органів, спричинених збудниками запальних захворювань змішаної етіології (віруси, бактерії, пітогенні грибки, хламідії, мікоплазми, уреаплазми). **Протипоказання.** Індивідуальна підвищена чутливість до компонентів препарату. **Спосіб застосування та дози.** Супозиторії застосовувати вагінально. Для лікування генітальних захворювань, спричинених вірусом герпесу 1-го та 2-го типів, застосовувати по 1 супозиторію 1 раз на добу протягом 7-10 днів і більше до зникнення симптомів захворювання. Для лікування рецидивуючої генітальної інфекції у тому числі при наявності цитомегаловірусної інфекції та інфекції Епштейна-Барра – по 1 супозиторію 1 раз на добу протягом 10 днів протягом 3 місяців (цілкомісно по 10 днів). У разі наявності папіломавірусної інфекції та/або герпетичних інфекцій у людини з бактеріальними, грибковими інфекціями застосовувати по 1 супозиторію 2 рази на добу цілкомісно по 14 днів протягом 3 місяців. **Особливості застосування.** Етіотропні терапії захворювань, зазначених у розділі «Показання», крім місцевої терапії препаратом ПРОТЕФЛАЗІД® (супозиторії), необхідно доповнити пероральним застосуванням препарату ПРОТЕФЛАЗІД® (краплі) за схемою та у дозах, вказаних у відповідній інструкції. **Побічні реакції.** Можливі незначні місцеві свербіж або печія слизової оболонки, які зникають самостійно та не потребують відміни препарату. Можливі реакції гіперчутливості, алергічні реакції. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник.** ТОВ «НВК «Екофарм». **Заявник.** ТОВ «НВК «Екофарм».

ТОВ «Науково-виробнича компанія «Екофарм».

Україна, 04210, м. Київ, вул. Оболонська набережна, буд. 19, корпус 1.

Тел/факс: (044) 594-05-96 office@ecopharm.ua www.ecopharm.ua

