



С.И. Роговская

## ЗАДАЧА СО ЗВЁЗДОЧКОЙ

Лечение ВПЧ-инфекции у беременных

Информационный бюллетень

Под редакцией В.Е. Радзинского

StatusPraesens  
*profimedia*

2023

С.И. Роговская

# ЗАДАЧА СО ЗВЁЗДОЧКОЙ

Лечение ВПЧ-инфекции у беременных

Информационный бюллетень

Под редакцией В.Е. Радзинского

StatusPraesens  
*— profmedia —*

**2023**

УДК 618.3-06  
ББК 52.63  
Р59

**Автор:**

*Светлана Ивановна Роговская*, докт. мед. наук, проф., почётный президент РАГИН, соруководитель Всероссийского образовательного проекта «ОНКО-ПАТРУЛЬ/ЖенПроСвет» (Москва)

Р59 **Задача со звёздочкой. Лечение ВПЧ-инфекции у беременных** : Информационный бюллетень / С.И. Роговская — М. : Редакция журнала StatusPraesens, 2023. — 16 с.

ISBN 978-5-907218-79-6

Связь между носительством вируса папилломы человека и вероятностью цервикальных неоплазий и рака шейки матки хорошо известна медицинскому сообществу. В большинстве случаев эти патологические состояния можно предотвратить. Для этого необходимо соблюдать важные условия: своевременно диагностировать и адекватно лечить ВПЧ-ассоциированные цервикальные поражения. Тем более что в руках современных врачей есть эффективные инструменты для удержания вирусов под контролем.

Течение ВПЧ-инфекций — хотя ещё недостаточно изученный, но вполне управляемый процесс, на положительный исход которого можно влиять. Точно установлено, что дальнейший итог — будет ли персистировать инфекция, разовьётся ли до клинически значимых форм, или регрессирует — зависит от состояния иммунной системы. Даже небольшое её ослабление приводит к нарушению равновесия во взаимоотношениях с вирусом, причём явно не в пользу женского организма. Учитывая особенности вирусного инфицирования, определённое значение в комплексной терапии ВПЧ-инфекций имеют иммуноактивные препараты, приём которых помогает значительно снизить частоту рецидивов и повысить эффективность деструктивных методов лечения ВПЧ-ассоциированных заболеваний.

Издание предназначено для акушеров-гинекологов женских консультаций, гинекологических отделений многопрофильных стационаров, сотрудников и руководителей кафедр акушерства и гинекологии, слушателей всех форм непрерывного медицинского образования, аспирантов, клинических ординаторов и студентов медицинских вузов.

УДК 618.3-06  
ББК 52.63

ISBN 978-5-907218-79-6

© Роговская С.И., 2023  
© ООО «Медиабюро Статус презенс», 2023

Высококонтрагиозен. Обладает способностью вызывать **развитие предракковых и раковых процессов**. Передаётся при тесном контакте кожных покровов через микроповреждения и через слизистые оболочки при половых контактах, а также переходит от матери к ребёнку. Может **самостоятельно элиминироваться** из организма, но у части женщин отмечают персистенцию, а у некоторых он внедряется в геном клетки и вызывает **злокачественные поражения**<sup>1</sup>. Наверняка уже понятно, что речь идёт о вирусе папилломы человека (ВПЧ). (Связь между носительством этого вируса и вероятностью цервикальных неоплазий и рака шейки матки (РШМ) хорошо известна медицинскому сообществу.

**В**рачам всего мира доступны различные методы профилактики подобных осложнений и снижения ВПЧ в популяции: продуманы алгоритмы диагностики и лечения ВПЧ-ассоциированных заболеваний шейки матки, внедрены национальные **программы вакцинации** против ВПЧ. Современным специалистам под силу взять под контроль ВПЧ-ассоциированные заболевания даже тяжёлой степени, а также у особой категории пациенток — беременных.

## Немного о нём

ВПЧ был выделен только в середине XX века, однако к настоящему времени на этот ДНК-содержащий вирус собрано большое досье. Идентифицировано **более 200 его типов**, каждый из которых обладает определёнными свойствами. Однако для специалистов репродуктивной медицины наибольший интерес представляют типы **высокого онкогенного риска** (16, 18, 31, 33, 45, 56)<sup>1</sup>.

В женском организме вирус «предпочитает» локализоваться в базальном слое эпителия, где может пребывать как в свободном виде, так и проникать **в геном клетки**, нарушая тем самым стабильность её генетического материала. В дальнейшем это может способствовать формированию цервикальной интраэпителиальной неоплазии (cervical intraepithelial neoplasia, CIN)<sup>1</sup>.

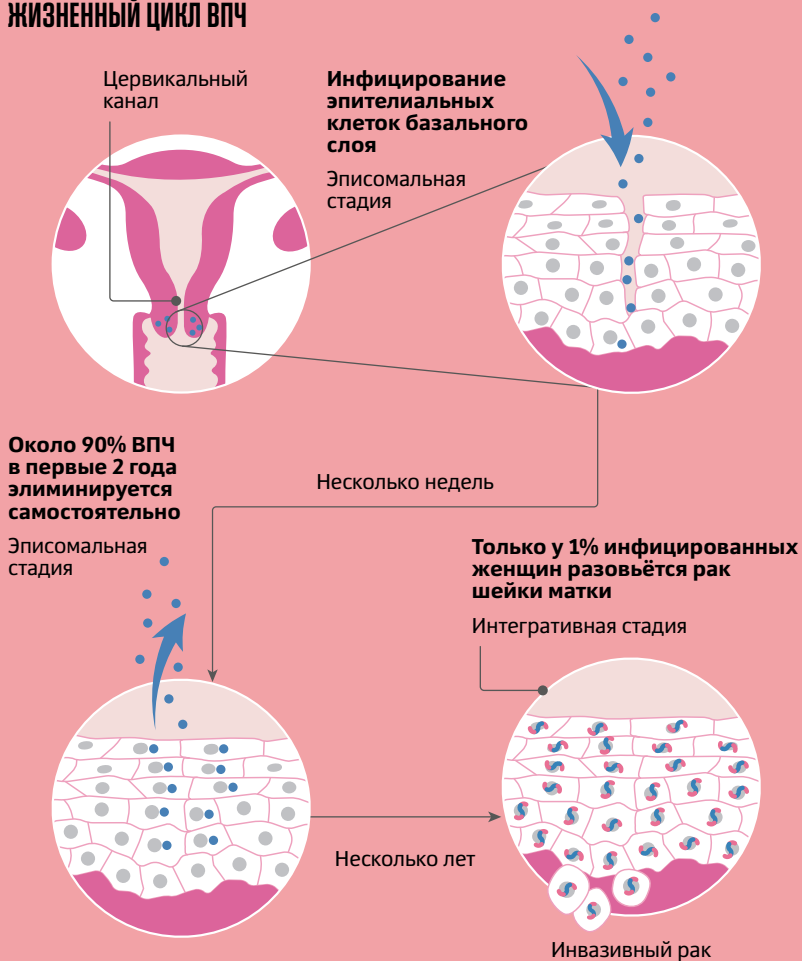
Впрочем, подобные неблагоприятные исходы во многом обусловлены **состоянием иммунной системы**, действием других неблагоприятных факторов и особенностями серотипа ВПЧ. У многих женщин с течением времени наблюдают самостоятельную элиминацию вируса из организма. Некоторым же в этом плане везёт гораздо меньше. Известно, что при длительной персистенции ВПЧ высокого онкогенного риска вероятность РШМ возрастает **в 80 раз**.

По разным причинам эпидемиологический надзор за папилломавирусной инфекцией затруднён. Прежде всего, это связано **с отсутствием точных сведений** о распространённости ВПЧ-инфекции, поскольку официально регистрируют лишь некоторые из её клинических проявлений, а имеющиеся сведения основаны на результатах выборочных исследований и расчётных показателях.

Кроме того, **нет обобщённой базы данных**, полноценной системы междисциплинарного взаимодействия специалистов различного профиля (онкологов,

# УХОДЯ — УХОДИ!

## ЖИЗНЕННЫЙ ЦИКЛ ВПЧ



**Вывод:** У многих женщин с течением времени происходит **самоэлиминация** вируса из организма. Однако у части пациенток отмечают носительство вследствие персистенции ВПЧ. **У каждой десятой** женщины вирус, внедрившись в геном клетки, вызывает диспластические поражения шейки матки.

акушеров-гинекологов, дерматовенерологов, хирургов, врачей общей практики) и информационной связи между различными организациями, занимающимися вопросами течения, диагностики и профилактики инфекций, передаваемых половым путём (ИППП). Всё это затрудняет получение объективной оценки эпидемического процесса.

В большинстве ситуаций ВПЧ у женщин **обнаруживают случайно**, поскольку клиническая картина стёрта или инфекция протекает бессимптомно. Обычно при осмотре видимые изменения на слизистых оболочках влагалища и шейки матки **представлены остроконечными кондиломами**, вызванными типами ВПЧ низкого онкогенного риска (например, 6-го или 11-го). Пациентки также могут предъявлять жалобы на выделения из половых путей, сопровождающиеся болью и зудом. **Злокачественная трансформация**, возникающая вследствие инфицирования ВПЧ высокого онкогенного риска, проявляется **спустя годы и даже десятилетия** от момента заражения.

## А что при беременности?

Есть **отдельная категория пациенток**, требующая особого терапевтического подхода, — беременные. Возникновение и обнаружение заболевания в гравидарном периоде значительно усложняет специалистам задачу, поскольку выбор тактики действий должен обеспечить не только эффективное лечение, но и **безопасность как инфекции, так и самого лечения для будущего ребёнка**.

Во время гестации ВПЧ может проявляться в виде дисплазии, экзофитных или плоских кондилом, которые нередко самостоятельно регрессируют<sup>1</sup>. Сведения о влиянии ВПЧ на течение гравидарного периода **весьма противоречивы**. По некоторым данным, вирус может повышать частоту невынашивания беременности и преждевременных родов<sup>2,3</sup> и вызывать тяжёлые осложнения у матерей и их детей. В частности, заражение связано с преждевременными родами (ОР 1,5; 95% ДИ 1,19–1,88), преждевременным разрывом плодных оболочек (ОР 1,96; 95% ДИ 1,11–3,45), задержкой внутриутробного роста (ОР 1,17; 95% ДИ 1,01–1,37), гибелью плода (ОР 2,23; 95% ДИ 1,14–4,37), низким весом при рождении (ОР 1,91; 95% ДИ 1,33–2,76)<sup>4</sup>. По мнению авторов, механизмы, посредством которых ВПЧ-инфекция **влияет на исходы беременности**, заключаются в структурных изменениях шейки матки, нарушении микробиоты влагалища, проникновении вируса в плаценту и околоплодные воды.

Доказано, что ВПЧ активно участвует в развитии **хронического эндометрита**<sup>5</sup> — состояния, часто ассоциированного с неблагоприятными исходами беременности. В связи с этим вполне оправданно включение противовирусных препаратов как обязательных в комплексную терапию хронического эндометрита.

[ Как предполагают исследователи, механизмы, посредством которых ВПЧ-инфекция влияет на исходы беременности, заключаются в структурных изменениях шейки матки, нарушении микробиоты влагалища, проникновении вируса в плаценту и околоплодные воды. ]

ВПЧ довольно часто выявляют в плаценте<sup>6</sup>, однако ребёнку он передаётся редко. Ещё один положительный момент: при лактации в молоке ВПЧ практически не находят и инфекцию никогда не считают поводом для прекращения грудного вскармливания.

Как известно, вакцинация против высокоонкогенных типов ВПЧ, особенно проведённая у подростков до начала половой жизни, играет важную роль в снижении заболеваемости цервикальным раком. Однако вакцинацию против ВПЧ лучше отложить до завершения беременности или на послеродовой период, если зачатие произошло после начала вакцинации<sup>7</sup>. При аномальной картине цитологических мазков типа ASCUS\*, LSIL\* и отрицательном результате ВПЧ-теста рекомендовано повторное обследование после беременности (через 6 нед после родов). В случае положительного результата выполняют кольпоскопию и при необходимости биопсию<sup>8</sup>. При аномальной картине мазков типа HSIL\* кольпоскопия необходима вне зависимости от ВПЧ-статуса и возраста<sup>7</sup>.

Особенности ВПЧ при беременности:

- снижение иммунитета;
- изменение микробиома;
- активизация ВПЧ;
- разрастание кондилом;
- прогрессирование CIN;
- ограничения в диагностике и лечении.

## Диагностический подход

Как правило, **диагностические мероприятия** при ВПЧ-ассоциированных заболеваниях у будущих матерей включают цитологическое исследование, кольпоскопию и ВПЧ-тест. Возможно также безопасное при беременности обследование с помощью портативного сканера TruScreen. Оно позволяет измерить рассеянное и диффузное отражение красного, инфракрасного и зелёного спектра и выявить изменения не только в поверхностных, но и в базальном и стромальном слоях, а также регистрирует увеличение циркуляции крови и изменения кровеносного русла<sup>9</sup>. В редких случаях и по согласованию с онкологами могут выполнять биопсию, эксцизию и даже конизацию шейки матки.

Физиологические и гормональные изменения в организме беременной оказывают выраженное влияние на состояние стромы и эпителия шейки матки, в связи с чем возможны трудности при обследовании и **искажение кольпоскопической картины**<sup>10</sup>. К этим изменениям относят следующие.

- Выворот цервикального канала, увеличение эктопии.
- Динамическая метаплазия — при беременности она незрелая и нередко выглядит как CIN.
- Гипертрофия и расширение цервикального канала.

\* ASCUS — atypical squamous cells of undetermined significance, атипические клетки плоского эпителия неясного значения; LSIL — low-grade squamous intraepithelial lesions, плоскоклеточное интраэпителиальное поражение низкой степени; HSIL — high grade squamous intraepithelial lesions, плоскоклеточное интраэпителиальное поражение высокой степени.

- Чрезмерно выраженные критерии.
- Кровенаполнение сосудов.
- Отёк стромы, приводящий к бугристой сосочковой поверхности очагов.
- Пролиферация эпителия.

[ Физиологические и гормональные изменения в организме будущей матери оказывают выраженное влияние на состояние стромы и эпителия шейки матки. В связи с этим могут возникать трудности при обследовании и искажаться кольпоскопическая картина. ]

При выполнении кольпоскопии при беременности легко ошибиться, именно поэтому обязательна **консультация опытного кольпоскописта**<sup>10</sup>. Так, нередко доктора выставляют диагноз «рак», но в действительности это оказывается дисплазией I–II степени или даже соответствует **нормальным рецидуальным изменениям** шейки матки. Можно также увидеть метаплазию с отёком сосочков и потерей прозрачности, что имеет картину ацетобелого эпителия и очень похоже на CIN; наблюдают набухание и синюшность влагалищных стенок, расширение и выворачивание цервикального канала, полипообразные разбухания, микрожелезистую гиперплазию над цервикальным эпителием.

Врачи нередко испытывают сложность при выполнении биопсии при беременности, поскольку известно, что процедура практически всегда **сопровождается кровотечением**. Не следует этого бояться, достаточно после взятия образца **тампонировать влагалище** и через 1,5 ч убрать тампон.

При сомнении в состоянии шейки матки возможно использовать другой **неинвазивный метод — цитологический**. Он обладает низкой чувствительностью (около 50%), однако имеет значительную прогностическую ценность (94%)<sup>1</sup>.

По всем правилам в мире при CIN любой степени во время беременности принята **наблюдательная тактика**. При HSIL у беременной всегда есть надежда на благополучный исход. Почему?

- Неопластический процесс развивается до инвазии на протяжении 8–10 лет и более, а при отсутствии видимой опухоли больше вероятность преинвазивного или микроинвазивного рака.
- Не более 13,5–50% заболевших CIN III/раком *in situ* достигают инвазии в течение 3–30 лет.
- При начальной инвазии (Ia стадии) обычно не бывает бурной прогрессии.

Всё это позволяет беременным с CIN III/раком *in situ* и даже с местнораспространённым РШМ донашивать беременность в течение 6–7 мес без риска для жизни.

Сочетание беременности с инвазивным РШМ наблюдают редко. Именно поэтому важно консультироваться с коллегами, **пересматривать анализы**, результаты которых могут быть ошибочными. Особенно остро ситуация складывается в I триместре, поскольку впереди долгий период ожидания при невозможности полностью исключить инвазивный процесс, пока не выполнена конизация, а современные социальные установки легко допускают прерывание беременности.



## Случай из практики: ответы и советы

Пациентка, 32 года, беременность 11 нед, с HSIL по результатам ПАП-теста<sup>11</sup>. При опросе стало известно, что около года назад женщина уже обращалась к врачу, ей сделали анализы, показавшие **высокую степень атипии**, а также TruScreen (цифровую диагностику заболеваний шейки матки), продемонстрировавший результат *abnormal* (аномальный). Цитологическое исследование мазка из цервикального канала — ASCUS, что цитолог может интерпретировать и как рак, и как норму. Анализы на ВПЧ **16-го и 18-го типов** отрицательные. Доктор не обратил внимания на такие настораживающие результаты исследований и посоветовал пациентке прийти на приём через год.

Спустя 9 мес женщина забеременела, в связи с чем обратилась за консультацией. В ходе обследования в результате цитологии на сроке 8 нед беременности **выявили HSIL**. Пациентка жалоб не предъявляла, физикальное обследование без особенностей, прививку от ВПЧ не делала. Данные гинекологического осмотра: наружные половые органы и влагалище без особенностей, шейка матки нерожавшей женщины, закрытый цервикальный канал; матка кпереди, подвижная, увеличена до 11 нед, мягкая, безболезненная; придатки без особенностей, безболезненные.

Лабораторные исследования: цитология — HSIL, обследование на ИППП — отрицательно, анализ на микробиоту («Фемофлор») — **бактериальный вагиноз**. ВПЧ-тест — выявлен **ВПЧ 45-го типа** в высокой концентрации.

По УЗИ, анализам крови и мочи в связи с беременностью патологических изменений не выявлено. Кольпоскопия: зона трансформации 2-го типа, аномальная картина низкой степени.

Было принято решение **консервативно вести** пациентку, чтобы затормозить развитие вируса. Ей назначили препараты для лечения бактериального вагиноза, витаминотерапию, разрешённые при беременности интерфероны.

Через 2 мес ей выполнили повторный ПАП-тест — результат HSIL, по кольпоскопической картине **ухудшений нет**. Затем на 20-й неделе повторили «Фемофлор» — бактериальный вагиноз отрицательно, **нормобиота**. Рекомендовали осмотр акушером-гинекологом каждые 3 мес. В 33 нед результат прежний, ухудшений нет, течение беременности без патологических изменений, будущая мать продолжает приём витаминно-минерального комплекса.

Каким же способом родоразрешать пациентку? Любая степень CIN предполагает родоразрешение **per vias naturales**. Женщина родила самостоятельно в 39 нед, лактация и грудное вскармливание нормальные.

По правилам необходимо обследовать женщину через 6–8 нед после родов. Результаты обследования через 2 мес: кольпоскопия — аномальная картина I степени, цитология — **LSIL**. От петлевой эксцизии решили воздержаться до тех пор, пока пациентка не перестанет кормить ребёнка грудью. После завершения грудного вскармливания (спустя 2 мес) ей сделали кольпоскопию, контроль — **LSIL**, кольпоскопическая картина улучшилась, а через 6 мес у неё обнаружили **нормальный мазок и отрицательный ВПЧ-тест**.

В описанном клиническом случае женщину полностью провели консервативно. Однако **какие ошибки** были сделаны в диагностике ещё до того, как пациентка забеременела?

- Прежде всего, при таком мазке необходимо было **немедленно делать кольпоскопию**.
- ВПЧ-тест год назад был отрицательный, однако **интерпретация результатов была неправильной**, поскольку 16-й и 18-й типы вызывают только 70% раков, а за развитие остальных 30% отвечают другие типы, и ВПЧ-тест должен обязательно их охватывать. Так, впоследствии у пациентки обнаружили 45-й тип в высокой концентрации.
- Не был учтён результат TruScreen — цифровая технология показала аномалию (abnormal).
- С пациенткой не побеседовали — ей надо было сразу сказать о **нежелательности беременности в этот период**, следовало быть под наблюдением и каждые 3 мес приходить на приём для выяснения причины патологического состояния шейки матки.
- Не проведена **прегравидарная подготовка** — было бы уместно назначить инозин пранобекс в качестве подготовки и лечения, а также витаминно-минеральные комплексы как минимум за 3 мес до планируемого зачатия.
- Не были приняты меры для коррекции вагинального микробиоценоза.

Как поступать в подобных ситуациях? В рамках беседы необходимо рассказать пациентке **об альтернативах**. Первая — досконально обследоваться ещё до планируемой беременности и при выявлении заболевания пройти курс лечения, после чего провести адекватную прегравидарную подготовку и уже в здоровом состоянии осуществлять планы по рождению ребёнка. Вторая — **вынашивать текущую беременность** дальше и наблюдать за состоянием больной. Большинство женщин предпочитают второй вариант — так и поступила и героиня описываемого клинического случая.

## Нежелательный прогресс

Известно, что CIN развивается долго, а пусковыми факторами считают раннее начало половой жизни и наличие у женщин многих сексуальных партнёров. Однако всё чаще врачи в своей практике встречают резкое прогрессирование CIN. Например, не редки ситуации, когда пациентки обращаются **через год после коитархе** и у них обнаруживают CIN III.

При этом вирус стал **чаще персистировать, реже наблюдают регрессию** патологического состояния — возможно, это связано с изменением образа жизни и питания наших современниц. В одном из недавних исследований (n=128) оценили частоту регрессии CIN II р16-положительных поражений у женщин старше 25 лет<sup>12</sup>. У 45 (35,1%) пациенток наблюдали прогрессирование CIN II до CIN III, у 53 (41,4%) — персистенцию. При этом регрессию отметили только у 30 (23,4%) участниц, тогда как «нормой», согласно данным научной литературы, считают показатель 55–63%.

Есть группы риска женщин, у кого чаще прогрессирует CIN. Помимо инфекционных факторов увеличивать его вероятность могут повышенная масса тела и инсулинорезистентность. Ожирение нарушает метаболизм Т-клеток и изменяет реакцию организма на инфекцию<sup>13</sup>. В результате из-за нарушения регуляции гормонов и адипокинов у людей с ожирением возникает **заторможенный иммунный ответ**.

Беременность считают состоянием **лёгкой иммуносупрессии**, в связи с чем у будущих матерей проявления любой инфекции, в том числе и ВПЧ, могут быть более тяжёлыми<sup>14</sup>. В рамках прегравидарной подготовки обязательно нужно корректировать массу тела женщин путём изменения образа жизни и правильного питания<sup>15,16</sup>.

[ Есть группы риска женщин, у кого чаще прогрессирует CIN. Помимо инфекционных факторов увеличивать его вероятность могут повышенная масса тела и инсулинорезистентность. Ожирение нарушает метаболизм Т-клеток и изменяет реакцию организма на инфекцию. ]

## С особым подходом

Как вести беременных с HSIL в мазках с подозрением на инвазию? Тактика должна быть **наблюдательной**, желательна отложить лечение на послеродовой период.

Цитологическое исследование и кольпоскопию выполняют 1 раз в триместр. Кольпоскопическая картина может соответствовать CIN тяжёлой степени без признаков инвазии. Во время беременности цитологический и кольпоскопический контроль показан 1 раз в 3 мес, последний — через 6–8 нед после родов.

Выполнение биопсии и конизации рекомендовано после родов, однако в некоторых случаях они могут быть назначены и раньше. Так, при подозрении на рак или при ухудшении кольпоскопической картины обязательно **назначают биопсию**. При признаках инвазии также выполняют конизацию или петлевую эксцизию, но делают это редко из-за риска прерывания беременности. Её пролонгирование всё равно было бы возможно и при обнаружении микроинвазии Ia стадии, как и донашивание до срока родов<sup>17,18</sup>.

## ВПЧ и репродукция: алгоритм действий

В зависимости от планов женщин и репродуктивного периода рекомендована определённая тактика.

- Подготовка. Если у женщины есть патологическое состояние шейки матки, дисплазия, она носитель ВПЧ онкогенного типа, её необходимо правильно готовить к гестации.
- Контроль во время беременности, щадящее отношение.
- Переоценка состояния после родов и назначение лечения через 6–8 нед.

## Управляя процессами

Течение ВПЧ-инфекций — хотя ещё недостаточно изученный, но **вполне управляемый процесс**, на положительный исход которого можно влиять. Точно установлено, что дальнейший итог — будет ли персистировать инфекция, разовьётся ли до клинически значимых форм, или регрессирует — зависит от состояния иммунной системы. Даже небольшое её ослабление приводит к **нарушению равновесия** во взаимоотношениях с вирусом, причём явно не в пользу женского организма. При отсутствии сопротивления вирус «идёт в атаку», повышая тем самым вероятность CIN и рака.

Основная цель врача при ведении пациентки с CIN — **удаление инфицированных клеток** эпителия (именно там вирус способен длительно персистировать) вплоть до базального слоя с параллельной **коррекцией** системных и местных иммунологических нарушений.

Учитывая особенности вирусного инфицирования, определённое значение **в комплексной терапии** ВПЧ-инфекций имеют иммуноактивные препараты. В дополнение к хирургическому методу лечения патологических состояний половых органов, ассоциированных с ВПЧ-инфекцией, возможно использование лекарственных средств, способствующих **модулированию иммунного ответа**, — иммуномодуляторов. Известно, что за противовирусную и противоопухолевую защиту организма во многом ответственны НК-лимфоциты («естественные киллеры», natural killers). Они оперативно активизируются в ответ на поражение клеток и даже способны генерировать «иммунологическую память»<sup>19</sup>.

Одна из возможностей противостоять ВПЧ-ассоциированным цервикальным поражениям и повлиять на **активность ПК-клеток** — применение инозина пранобекса («Гроприносин»). Это производное пурина обладает **иммуностимулирующим** действием и усиливает **противовирусную** активность иммунитета в отношении ВПЧ, препятствует процессам онкогенеза и способствует элиминации вируса из организма<sup>20,21</sup>. Его приём помогает значительно снизить частоту рецидивов и повысить эффективность деструктивных методов лечения ВПЧ-ассоциированных заболеваний.

## Блицвопрос — блицответ!

Можно подвести краткие итоги о тактике действий врача при определённых результатах обследования пациентки.

■ Если **цитология LSIL**? Если нет подозрения на рак, то сделать кольпоскопию и просто наблюдать.

[ В дополнение к хирургическому методу лечения патологических состояний половых органов, ассоциированных с ВПЧ-инфекцией, возможно использование лекарственных средств, которые способствуют модулированию иммунного ответа, — иммуномодуляторов. ]

## Прегравидарная подготовка

В последние годы инозину пранобексу («Гроприносин») посвящено немало исследований. В одном из них изучали взаимосвязь CIN и риск спонтанных преждевременных родов, наблюдая 45 259 беременностей<sup>22</sup>. В результате авторы выявили **выраженную корреляцию** между преждевременными родами и объёмом иссечённой ткани шейки матки (0,5 см<sup>3</sup> и более), независимо от тяжести CIN.

При HSIL запускаются механизмы выраженной иммуносупрессии<sup>23</sup>:

- нестабильность и мутация генома, аэробный гликолиз, активация про-тоонкогенных путей;
- снижение активности Т-клеток;
- ускользание от иммунного ответа инициируется экспрессией иммуносупрессивных молекул в HSIL.

Европейский обзор эффективности иммунотерапии инозином пранобексом у ВПЧ-положительных пациенток показал, что назначение препарата позволяет **предотвратить прогрессирование** ВПЧ, способствует его быстрой элиминации, замедляет или останавливает онкогенез шейки матки<sup>20</sup>.

Инозин пранобекс стимулирует НК-клетки, усиливает противовирусный иммунный ответ<sup>24</sup>. Как показали результаты одной из работ, иммунотерапия препаратом у ВПЧ-положительных пациенток после конизации шейки матки значительно увеличивала **элиминацию вируса высокого онкориска** и снижала рецидивы HSIL<sup>25</sup>. Назначение лекарственного средства эффективно при субклинической ВПЧ-инфекции вульвы<sup>26</sup>.

Описан эффект инозина пранобекса и в отношении **канцерогенного вируса Эпштейна—Барр**<sup>27</sup>. Препарат увеличивал активность естественных клеточных киллеров, усиливал фагоцитоз и хемотаксис макрофагов, а через 2 нед лечения наблюдали повышение уровня вируснейтрализующих антител.

Механизм противовирусного действия лекарственного средства связан с уменьшением синтеза вирусной РНК и подавлением трансляции вирусных белков<sup>28</sup>. Препарат запускает ранний иммунный ответ через стимуляцию НК-клеток, способствует более раннему разрешению клинических симптомов COVID-19 лёгкой/средней степени тяжести (n=416 пациентов с SARS-CoV-2)<sup>29</sup>.

Пациенткам с **герпесом**, в том числе после COVID-19, необходима иммунотерапия для предотвращения рецидивов заболевания — инозин пранобекс справляется с этой задачей эффективнее ацикловира<sup>30</sup>. НК-клетки играют решающую роль в подавлении вируса герпеса, переводят его в латентную фазу и предупреждают реактивацию<sup>31</sup>.

[ Течение ВПЧ-инфекций — вполне управляемый процесс, на положительный исход которого можно влиять. Дальнейший итог — будет ли персистировать инфекция, разовьётся ли до клинически значимых форм, или регрессирует — зависит от состояния иммунной системы. ]

- Если **ВПЧ-тест положительный**? Сделать цитологический мазок. При норме ничего не предпринимать, продолжать вести обычную беременность.
- Надо ли удалять **кондиломы при беременности** и чем это делать? Генитальные бородавки во время гестации могут разрастаться вследствие воспалительного процесса, хронической инфекции. Однако не стоит торопиться удалять их, необходимо обследовать пациентку, скорректировать вагинальный микробиотоз. Вероятно, в течение нескольких недель кондиломы будут регрессировать и не потребуются тяжёлых оперативных вмешательств, а небольшие образования можно будет удалить обычными средствами (лазерное или химическое прижигание кислотами, вызывающее некроз кондилом). Большие образования, часто травмирующиеся и кровоточащие по этой причине, рекомендовано удалять.
- Если **мазок HPV, а результаты кольпоскопии в норме**? Необходимо наблюдать женщину, повторить мазок, сделать ВПЧ-тест и выяснить, откуда взялся такой результат. Если есть разночтения в данных обследования пациентки, стоит вспомнить, что методы объективны, возможны ошибки из-за человеческого фактора, поэтому следует проконсультироваться с другим специалистом-цитологом.



В большинстве случаев цервикальные неоплазии и РШМ **можно предотвратить**. Только необходимо соблюдать важные условия — своевременно диагностировать и адекватно лечить ВПЧ-ассоциированные цервикальные поражения. Тем более что в руках современных врачей есть эффективные инструменты **для удержания вирусов под контролем**. **SP**

## Литература

1. Беременность ранних сроков. От прегравидарной подготовки к здоровой гестации / Под ред. В.Е. Радзинского, А.А. Оразмурадова. — 3-е изд. — М.: Редакция журнала StatusPraesens, 2020. — 798 с.
2. Pandey D., Solleti V., Jain G. et al. Human papillomavirus (HPV) infection in early pregnancy: prevalence and implications // *Infect. Dis. Obstet. Gynecol.* — 2019. — Vol. 2019. — P. 4376902. [PMID: 31019362]
3. Xiong Y.Q., Mo Y., Luo Q.M. et al. 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. — Vol. 83. — №5. — P. 417–427. [PMID: 29649818]
4. Ardekani A., Taherifard E., Mollalo A. et al. Human papillomavirus infection during pregnancy and childhood: A comprehensive review // *Microorganisms.* — 2022. — Vol. 10. — №10. — P. 1932. [PMID: 36296208]
5. Мальцева Л.И., Смолина Г.П., Шарипова Р.И. и др. Хронический эндометрит в практике акушер-гинеколога // *Российский вестник акушера-гинеколога.* — 2015. — Т. 15. — №5. — С. 102–105.
6. Petca A., Borislavski A., Zvanca M.E. et al. Non-sexual HPV transmission and role of vaccination for a better future: Review // *Exp. Ther. Med.* — 2020. — Vol. 20. — №6. — P. 186. [PMID: 33101476]
7. Доброкачественные и предраковые заболевания шейки матки с позиции профилактики рака: Клинические рекомендации / Минздрав РФ. — М., 2017. — URL: <https://spnavigатор.ru/document/0a7d702f-61a2-40b9-b9f6-8c1fa71273b0>.
8. Предиктивное акушерство / Под ред. В.Е. Радзинского, С.А. Князева, И.Н. Костина. — М.: Редакция журнала StatusPraesens, 2021. — 520 с.
9. Salazar-Campos J.E., González-Enciso A., Díaz-Molina R. et al. Cervicouterine cancer screening — TruScreen™ vs. conventional cytology: Pilot study // *J. Cytol.* — 2018. — Vol. 35. — №3. — P. 143–148. [PMID: 30089942]
10. Бебнева Т.Н., Петренко С.И. Кольпоскопия: Атлас / Под ред. В.Е. Радзинского. — М.: Редакция журнала StatusPraesens, 2022. — 264 с.
11. Инфекции в период беременности. Подход, основанный на фактических данных / Под ред. А. Элькади, П. Синхи, С.А.З. Хассан. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2022. — 280 с.
12. Bruno M.T., Cassaro N., Vitale S.G. et al. Possible role of negative human papillomavirus E6/E7 mRNA as a predictor of regression of cervical intraepithelial neoplasia 2 lesions in hr-HPV positive women // *Virology.* — 2022. — Vol. 19. — №1. — P. 95. [PMID: 35624470]
13. Greene E., MacIver N.J. Targeting T cell (oxidative) metabolism to improve immunity to viral infection in the context of obesity // *Front. Immunol.* — 2022. — Vol. 13. — P. 1025495. [PMID: 36275776]
14. Rajkumar R. Human papillomavirus. — 2020. — 134 p. — URL: <https://www.intechopen.com/books/8946>.
15. Прегравидарная подготовка: Клинический протокол Междисциплинарной ассоциации специалистов репродуктивной медицины (МАРС). Версия 2.0. — М.: Редакция журнала StatusPraesens, 2020. — 128 с.
16. Ожирение. Диабет. Беременность. Версии и контрверсии. Клинические практики. Перспективы / Под ред. В.Е. Радзинского, Т.Л. Боташевой. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2020. — 528 с.
17. Amant F., Berveiller P., Boere I.A. et al. Gynecologic cancers in pregnancy: Guidelines based on a third international consensus meeting // *Ann. Oncol.* — 2019. — Vol. 30. — №10. — P. 1601–1612. [PMID: 31435648]
18. Origoni M., Salvatore S., Perino A. et al. Cervical intraepithelial neoplasia (CIN) in pregnancy: the state of the art // *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* — 2014. — Vol. 18. — №6. — P. 851–860. [PMID: 24706310]
19. Mujal A.M., Delconte R.B., Sun J.C. Natural killer cells: from innate to adaptive features // *Annu. Rev. Immunol.* — 2021. — Vol. 39. — P. 417–447. [PMID: 33902312]
20. Kovachev S.M. A review on inosine pranobex immunotherapy for cervical HPV-positive patients // *Infect. Drug Resist.* — 2021. — Vol. 14. — P. 2039–2049. [PMID: 34103950]
21. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата «Гроприносин». — ГРЛС, 2023. — URL: [https://grls.minzdrav.gov.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=305cddf4-90f1-44c5-b15c-3b7308612790](https://grls.minzdrav.gov.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=305cddf4-90f1-44c5-b15c-3b7308612790).
22. Loopik D., van Drongelen J., Bekkers R.L.M. et al. Cervical intraepithelial neoplasia and the risk of spontaneous preterm birth: A Dutch population-based cohort study with 45,259 pregnancy outcomes // *PLoS Med.* — 2021. — Vol. 18. — №6. — P. e1003665. [PMID: 34086680]
23. Wang Y., He M., Zhang G. et al. The immune landscape during the tumorigenesis of cervical cancer // *Cancer. Med.* — 2021. — Vol. 10. — №7. — P. 2380–2395. [PMID: 33694292]
24. Rumel A.S., Newman A.S., O'Daly J. et al. Inosine acedoben dimepranol promotes an early and sustained increase in the natural killer cell component of circulating lymphocytes: A clinical trial supporting anti-viral indications // *J. Int. Immunopharmacol.* — 2017. — Vol. 42. — P. 108–114. [PMID: 27912146]
25. Kovachev S.M. Immunotherapy in patients with local HPV infection and high-grade squamous intraepithelial lesion following uterine cervical conization // *Immunopharmacol. Immunotoxicol.* — 2020. — Vol. 42. — №4. — P. 314–318. [PMID: 32429720]
26. Tay S.K. Efficacy of inosine pranobex oral therapy in subclinical human papillomavirus infection

- of the vulva: A randomized double-blinded placebo controlled study // *Int. J. STD. AIDS.* — 1996. — Vol. 7. — №4. — P. 276–280. [PMID: 8876359]
27. Eladwy R.A., Vu H.T., Shah R. et al. The fight against the carcinogenic Epstein–Barr virus: gut microbiota, natural medicines, and beyond // *Int. J. Mol. Sci.* — 2023. — Vol. 24. — №2. — P. 1716. [PMID: 36675232]
28. Srinivasan S., Torres A.G., de Pouplana L.R. Inosine in biology and disease // *Genes (Basel).* — 2021. — Vol. 12. — №4. — P. 600. [PMID: 33921764]
29. Jayanthi C.R., Swain A.K., Ganga R.T. et al. Efficacy and safety of inosine pranobex in COVID-19 patients: A multicenter phase 3 randomized double-blind, placebo-controlled trial // *Adv. Ther. (Weinh).* — 2022. [Online ahead of print] [PMID: 36246300]
30. You Y., Wang L., Li Y. et al. Multicenter randomized study of inosine pranobex versus acyclovir in the treatment of recurrent herpes labialis and recurrent herpes genitalis in Chinese patients // *J. Dermatol.* — 2015. — Vol. 42. — №6. — P. 596–601. [PMID: 25819042]
31. McCarthy M.T., Lin D., Soga T. et al. Inosine pranobex enhances human NK cell cytotoxicity by inducing metabolic activation and NKG2D ligand expression // *Eur. J. Immunol.* — 2020. — Vol. 50. — №1. — P. 130–137. [PMID: 31434164]



*Научно-практическое издание*

**Роговская** Светлана Ивановна

# **ЗАДАЧА СО ЗВЁЗДОЧКОЙ**

## **Лечение ВПЧ-инфекции у беременных**

Информационный бюллетень

Под редакцией **В.Е. Радзинского**

*Генеральный директор:* Светлана Александровна Маклецова

*Креативный директор:* Виталий Кристал

*Редакционный директор:* Ольга Анатольевна Раевская

*Научный эксперт:* канд. мед. наук Сергей Александрович Дьяконов

*Арт-директор:* Абдулатип Латипов

*Препресс-директор:* Нелли Демкова

*Художественный директор:* Лина Тавдумадзе

*Выпускающий редактор:* Софья Коробинцева

*Руководитель группы вёрстки:* Юлия Скуточкина

*Вёрстка:* Галина Калинина

*Корректоры:* Ника Кушнаренко, Эльнара Фридовская

*Дизайнеры:* Ирина Великанова, Ирина Панасенко

Подписано в печать 07.07.2023.

Бумага мелованная. Печать офсетная. Формат 60×90/16.

Усл. печ. л. 1. Тираж 17 200 экз.

Ответственность за содержание рекламы и публикаций «На правах рекламы» несут рекламодатели.

ООО «Медиабюро Статус презентс»

105082, Москва, Спартаковский пер., д. 2, стр. 1

Бизнес-центр «Платформа», подъезд 9, этаж 3. Тел.: +7 (499) 346 3902

E-mail: [info@praesens.ru](mailto:info@praesens.ru). Сайт: [praesens.ru](http://praesens.ru)

Группа ВКонтакте: [vk.com/praesens](https://vk.com/praesens)

Телеграм-канал: [t.me/praesensaig](https://t.me/praesensaig)

Отпечатано в типографии ООО «МИНИН».

603104, г. Нижний Новгород, ул. Красновзвёздная, д. 7А, оф. 3.

