

В.И. Краснополяский, Н.В. Зароченцева,
К.В. Краснополяская, Ю.Н. Башанкаева, В.С. Кузьмичева



Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии
Минздрава Московской области, Москва, Российская Федерация

Папилломавирусная инфекция и репродукция

Цель обзора — обобщение научных данных о роли папилломавирусной инфекции в репродуктивном здоровье мужчин и женщин. **Основные положения.** Вирус папилломы человека (ВПЧ) является одним из наиболее распространенных вирусов, передаваемых половым путем, во всем мире. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) ВПЧ выступает основной причиной развития ВПЧ-ассоциированных заболеваний как среди женщин, так и среди мужчин. Вирусы подразделяются на ВПЧ низкого канцерогенного риска, которые вызывают доброкачественные бородавки, и ВПЧ высококанцерогенного риска, которые способны вызывать раковые заболевания. Различные типы вирусов папилломы человека проявляют характерный тропизм, подразделяются на кожные и слизистые типы. Вирусная инфекция у мужчин приводит к снижению качества сперматозоидов (главным образом астенозооспермии) в связи с апоптозом в клетках спермы и увеличению частоты появления антиспермальных антител. Отрицательное вирусное влияние на фертильность женщин проявляется в увеличении частоты самопроизвольных выкидышей и преждевременного разрыва околоплодных оболочек во время беременности. Есть данные, указывающие на то, что при ВПЧ уменьшается количество трофобластических клеток и наблюдается аномальная трофобластическо-эндометриальная адгезия. В трофобластических клетках, трансфицированных ВПЧ высококанцерогенного риска, повышается уровень апоптоза. Вакцинация против ВПЧ безопасна, результаты демонстрируют не только защиту от ВПЧ-ассоциированных заболеваний у женщин и мужчин, но и снижение гестационных осложнений, частоты преждевременных родов, а также гарантирует защиту новорожденных от инфицирования.

Ключевые слова: ВПЧ, ЭКО, фертильность, вспомогательные репродуктивные технологии, криоконсервация, вакцинация

Для цитирования: Краснополяский В.И., Зароченцева Н.В., Краснополяская К.В., Башанкаева Ю.Н., Кузьмичева В.С. Папилломавирусная инфекция и репродукция. *Вестник РАМН.* 2020;75(3):189–195. doi: 10.15690/vramn1332.

189

Введение

Вирус папилломы человека (ВПЧ) является одним из наиболее распространенных вирусов, передаваемых половым путем, во всем мире. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), ВПЧ — основная причина развития ВПЧ-ассоциированных онкологических заболеваний как среди женщин, так и среди мужчин [1]. Глобальная распространенность ВПЧ составляет около 40% [2]. По оценкам ВОЗ, ежегодно фиксируется 30 млн новых случаев ВПЧ [3]. При этом, по оценкам, в 2018 г. число новых случаев рака шейки матки составило 570 тыс., а смертельных исходов в связи с этим заболеванием — 311 тыс. [4].

ВПЧ связан с развитием предраковых и раковых новообразований половых органов, включая цервикальную интраэпителиальную (CIN), вульварную (VIN), влагалищную (VAIN), пениальную (PIN) и анальную интраэпителиальную (AIN) неоплазию, а также инвазивный плоскоклеточный рак, а также рак в таких анатомических местах, как голова и шея, ротоглотка, легкие и мочевого пузыря [5]. Инфицирование может произойти в любом возрасте. Первый пик ВПЧ-инфекции встречается у женщин в возрасте до 30 лет, а второй — в возрасте 55–64 лет. В целом риск инфицирования ВПЧ увеличивается с количеством половых партнеров [6].

В последние годы опубликованы работы, свидетельствующие о негативном влиянии ВПЧ-инфекции на ре-

V.I. Krasnopolsky, N.V. Zarochentseva, K.V. Krasnopolkaya, Y.N. Bashankaeva, V.S. Kuzmicheva

Moscow Regional Research Institute of Obstetrics and Gynecology, Ministry of Health of the Moscow Region,
Moscow, Russian Federation

Papillomavirus Infection and Reproduction

The purpose of the review — a synthesis of research data on the role of human papillomavirus infection in the reproductive health of women and men. **Key Points.** Human papillomavirus (HPV) is one of the most common sexually transmitted viruses worldwide. According to the World Health Organization, HPV is the main cause of the development of HPV-associated diseases among both women and men. Viruses are subdivided into HPV with low carcinogenic risk, which cause benign warts, and HPV with high carcinogenic risk, which cause cancer. Different types of human papillomaviruses depending on their characteristic tropism, are divided into skin and mucous types. Viral infection in men leads to a decrease in the quality of sperm (for example, asthenozoospermia) due to apoptosis in sperm cells and due to the development of antisperm immunity. A negative viral effect on the fertility of women is manifested in an increase in the frequency of spontaneous miscarriages and a premature rupture of the amniotic membranes during pregnancy. There is evidence that HPV decreases the number of trophoblastic cells and abnormal trophoblastic-endometrial adhesion is also observed. In trophoblastic cells transfected with high-risk HPV, the level of apoptosis increases. HPV vaccination is safe, and the results show not only protection against HPV-associated diseases in women and men, but also a reduction of gestational complications, reduced preterm birth rates and the protection of newborns from infection.

Keywords: HPV, fertility, assisted reproductive technology, cryopreservation, vaccination

For citation: Krasnopolsky VI, Zarochentseva NV, Krasnopolkaya KV, Bashankaeva YN, Kuzmicheva VS. Papillomavirus Infection and Reproduction. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences.* 2020;75(3):189–195. doi: 10.15690/vramn1332.

продуктивное здоровье женщин и мужчин, а также снижении эффективности вспомогательных репродуктивных технологий [5, 7, 36, 37, 40, 43, 44].

Биология ВПЧ

ВПЧ представляет собой мелкий ДНК-содержащий вирус без капсида, который принадлежит к большому семейству Papoviridae (подгруппа А), включающему более 200 генотипов [8]. Особенностью этого вируса является пролиферативное влияние на эпителиоциты кожи, слизистых оболочек гениталий и других органов. Геном вируса можно разделить на три основных домена: не кодирующая восходящая регуляторная область размером 1 кб; ранняя область с шестью генами — E6, E7, E1, E2, E4 и E5; поздняя область с двумя генами — L1 (большой белок капсида) и L2 (малый белок капсида). Вирусы подразделяются на ВПЧ низкого канцерогенного риска, которые вызывают доброкачественные новообразования, и ВПЧ высокканцерогенного риска, которые способны вызывать раковые заболевания. Различные типы вирусов папилломы человека проявляют характерный тропизм: кожные (ВПЧ 1, 4, 5, 8, 41, 48, 60, 63 и 65) и слизистые (ВПЧ 6, 11, 13, 18, 39, 44, 55, 16, 31, 33, 35, 52, 58, 67 и т.д.) типы. ВПЧ является патогеном, который может вызвать хронические инфекции без системной симптоматики, что позволяет хозяину периодически выделять большое количество вируса и заражать реципиентов. Эффективность системы защиты вируса от иммунной системы обусловлена несколькими факторами. В первую очередь его тропностью — он является абсолютным внутри-эпителиальным вирусом. Проникновение в цитоплазму клетки происходит без повреждения оболочки, и, оказавшись внутри, вирус осуществляет регуляцию продукции противовирусных цитокинов (тканевой фактор некроза и интерферон). Формирование гуморального иммунитета не происходит в связи с запоздалой экспрессией антигенных белков. В зараженных клетках вирусный геном может существовать в двух формах — эписомальной (в цитоплазме) и интегрированной в клеточный геном [5, 9].

Инкубационный период ВПЧ колеблется от 3 нед до 8 мес. Приблизительно у 10–30% женщин наблюдается спонтанная регрессия инфекции ВПЧ в течение 3 мес; 90% женщин способны излечиться от ВПЧ-инфекции в течение 2 лет. Элиминация инфекции происходит посредством развития клеточного иммунитета, сопровождаемого сероконверсией и выработкой антител к главному капсидному белку L1. Часть женщин (10–15%) не способны выработать клеточный иммунный ответ и остаются зараженными. Эти женщины подвержены риску прогрессирования заболевания, вплоть до развития рака [9].

ВПЧ и мужская фертильность

ВПЧ-инфекция ассоциируется с онкогенными заболеваниями — анальным и тестикулярным раком, раком ротовой полости и глотки, полового члена, а также может влиять на параметры спермы, приводя к снижению фертильности. Распространенность инфицированных ВПЧ сперматозоидов составляет примерно 2–31% в общей популяции, тогда как соответствующий показатель у мужчин с идиопатическим бесплодием колеблется от 10 до 35,7% [10]. Некоторые исследования показывают, что идиопатическая астенозооспермия не имеет каких-либо факторов риска,

за исключением присутствия ДНК ВПЧ [11, 12]. Экспериментальные исследования в лабораторных условиях свидетельствуют, что воздействие ДНК ВПЧ вызывает фрагментацию ДНК сперматозоидов [6]. Как и в соматических клетках, фрагментация ДНК в сперматозоидах приводит к апоптозу [6]. Следует отметить, что влияние ДНК ВПЧ на сперму может зависеть от генотипа вируса. Так, воздействие ВПЧ типов 16 и 31 приводит к фрагментации ДНК в сперматозоидах, а когда эти клетки подвергаются воздействию ВПЧ типов 18, 33 или 6, 11, фрагментация ДНК не обнаруживается [6]. В тех же исследованиях было также показано, что ВПЧ типов 16 или 6, 11 приводит к терато-зооспермии, в отличие от ВПЧ типов 18, 31 и 33 [6]. Считается, что ВПЧ подобно другим вирусам, поражающим сперматозоиды, прикрепляется вдоль экваториальной области головки сперматозоида [12, 13]. Присутствие гликозаминогликана синдекан-1 и других растворимых веществ на поверхности сперматозоидов, по-видимому, опосредует взаимодействие и связывание ВПЧ со сперматозоидами [11, 12, 19]. Согласно последним данным, связывание происходит посредством капсидного белка L1 ВПЧ. Более того, экваториальный сегмент сперматозоида связывается и впоследствии сливается с плазматической мембраной ооцита [13]. Несколько эпидемиологических исследований продемонстрировали, что ВПЧ чаще встречается у мужчин, страдающих бесплодием или имеющих лейкоцитоспермию, по сравнению с фертильными пациентами [10–12, 14, 20]. Во многих перекрестных и контрольных исследованиях было показано, что ВПЧ-инфекция связана с низким качеством спермы [14]. Заражение спермы ВПЧ было в значительной степени связано со снижением жизнеспособности и уменьшением подвижности клеток, уменьшением амплитуды бокового смещения головки, уменьшением количества клеток с нормальной морфологией и повышенным уровнем антиспермальных антител [15]. При проведении когортного исследования на 308 пациентах [16] обнаружен низкий уровень инфицированности ВПЧ (7,8%) с преобладанием ВПЧ типа 52. Авторы высказали предположение, что взаимосвязь между ВПЧ и изменениями параметров спермограммы может быть характерна для определенных генотипов вируса. В недавнем ретроспективном исследовании 590 женщин, проходящих 1529 циклов внутриматочной инсеминации [17], авторы сообщили что распространенность ВПЧ составляет 11% на цикл. Кроме того, женщины с ВПЧ-инфекцией имели в 6 раз меньшую вероятность беременности (1,87%) по сравнению с женщинами без инфекции ВПЧ (11,4%). В недавнем исследовании Garolla et al., в котором изучалось 226 бесплодных пар, были сформированы две группы в зависимости от присутствия ВПЧ в сперматозоидах, выявленных с помощью флуоресцентной гибридизации *in situ* (FISH). Среди пар, подвергшихся внутриматочному осеменению, клиническая беременность произошла в 12 из 60 (20%) пар, принадлежащих к неинфицированной группе, и в 2 из 21 (9,5%) пар ВПЧ-положительной группы [18].

ВПЧ и эмбриогенез

Нет сомнений, что сперматозоиды могут передавать вирусную ДНК эмбриону в процессе оплодотворения [19]. Исследования на грызунах показали успешное оплодотворение яйцеклетки сперматозоидами, инфицированными ВПЧ [20]. Была замечена экспрессия вирусных генов во внутренней клеточной массе и трофобластической оболочке развивающихся бластоцист. Работы с использованием

яйцеклетки хомяков, оплодотворенной сперматозоидами человека (тест НЕРТ), показали, что экспрессия генов E6, E7 и L1 и последующая продукция белков приводят к повышенной фрагментации ДНК бластоцист и гибели трофобластов. Ранее Gomez et al. обнаружили, что частота апоптоза у инфицированных ВПЧ в 3–6 раз выше, чем у трофобластов, неинфицированных ВПЧ, что впоследствии приводит к дисфункции плаценты и самопроизвольным преждевременным родам [21]. Это также было показано в другом исследовании, проведенном Hong et al. Апоптоз является причиной дисфункций в плаценте, снижения способности эмбриона пенетрировать в стенку матки и в конечном итоге приводит к выкидышам на ранних стадиях беременности или преждевременному разрыву околоплодных оболочек [22].

В научных исследованиях доказано, что синцитиотрофобласт ворсин также является клеточной мишенью для папилломавируса. В лабораторном эксперименте получен рост клеток трофобласта под действием ВПЧ высокой онкогенной активности, что доказывает наличие рецепторов для вируса на клетках трофобласта. Это связано с тем, что в ранние сроки гестации бластоциста при ее имплантации в матку не обладает существенными механизмами защиты и ее судьба зависит от функционального состояния и инфицированности эндометрия [23]. Скорость ВПЧ-связанного трофобластического апоптоза также связана с ростом зародыша, т.е. частота апоптоза в 3 и 12 раз выше в 3-й и 12-й дни после оплодотворения соответственно [24]. Важно отметить, что вышеупомянутые результаты основаны на экспериментах *in vitro* на моделях грызунов и не обязательно отражают условия *in vivo* у человека.

Морфологическими маркерами трансплацентарного инфицирования вирусом папилломы человека являются гигантоклеточный метаморфоз и внутриядерные включения [25]. Указанные изменения встречаются с частотой 36% у пациенток с субклинической формой ВПЧ-инфекции. В работе белорусских исследователей показано, что ВПЧ выявляется в плаценте у 24,5% пациенток, у 10% женщин вирус одновременно обнаруживается в плаценте, у новорожденного и в плодовой поверхности плаценты. Доминирующими субтипами папилломавирусов при персистенции в плаценте являются типы 16 и 56 [26]. Исследование в Нидерландах показывает значительную связь ($p < 0,02$) между ВПЧ-индуцированными поражениями шейки матки и снижением фертильности, частота поражений шейки матки высокой степени тяжести в 2 раза выше у женщин с низким уровнем фертильности, планирующих экстракорпоральное оплодотворение, по сравнению с общей популяцией [27]. В то же время исследование 1044 китайских женщин не смогло найти связь между результатами экстракорпорального оплодотворения и цитологическими аномалиями [28]. Исследования Henneberg et al., изучавших воздействие ВПЧ высококанцерогенного риска на 2- и 4–8-клеточные эмбрионы (на 239, 45 и 142 бластоцистах соответственно), также показали, что вирус негативно влияет на ранние этапы эмбриогенеза и приводит к увеличению фрагментации ДНК и трофобластической гибели бластоцист [29].

ВПЧ и невынашивание

В некоторых исследованиях [6, 21] предполагалось наличие связи между вирусной инфекцией, неразвива-

ющейся беременностью, самопроизвольными выкидышами или преждевременным разрывом околоплодных оболочек, что, однако, не было подтверждено другими исследованиями [30, 31, 35]. Кроме того, в недавнем исследовании с участием 226 бесплодных пар, посвященном влиянию ВПЧ-инфицированных сперматозоидов на самопроизвольную беременность, беременность с помощью вспомогательных репродуктивных технологий и невынашивание беременности, обнаружено снижение частоты наступления любой беременности и увеличение частоты выкидышей у пациентов с ВПЧ-положительными сперматозоидами [18].

В исследовании с участием 108 пациентов с выкидышами в 7,4% всех протестированных абортусов выявлена ДНК ВПЧ типов 16 и 18 [22]. В другом исследовании сравнивали 25 случаев ранних выкидышей с 15 случаями медицинских прерываний беременности, при этом последовательности ВПЧ E6/E7 были обнаружены у 60 и 20% соответственно. Обнаружение того, что ДНК ВПЧ чаще встречалась в самопроизвольных выкидышах по сравнению с медицинскими абортами, привело к предположению, что вирус может быть вовлечен в патофизиологию раннего прерывания беременности [23]. Вопреки этим выводам, по крайней мере два ретроспективных исследования — Skoczynski et al. в Польше и Conde-Ferrarez et al. в Мексике — с большими когортами пациентов (129 и 281 соответственно) показали, что инфекция ВПЧ во время беременности может не приводить к более высокому риску выкидыша [30, 31]. Однако в работах оценены лишь генотипы высокого риска типов 16 и 18, оценка других типов не проводилась.

Некоторые исследования также указали, что воздействие ВПЧ типов 6, 11, 16 или 18 во время беременности может быть связано с 2,2% основных врожденных дефектов развития и риском смерти плода в 1,5% [32]. Однако эти выводы следует интерпретировать с осторожностью, так как они сделаны в результате ретроспективных или перекрестных исследований с малым размером выборки. Связь между ВПЧ и выкидышами или преждевременным разрывом околоплодных оболочек была доказана в исследованиях, проведенных в США. Они сравнили распространенность ВПЧ в плацентах у женщин после родов с самопроизвольными абортами и в случаях преждевременного разрыва околоплодных оболочек [21].

Было показано, что частота абортусов в значительной степени связана с высокой распространенностью ВПЧ [33]. Напротив, итальянское исследование «случай–контроль», изучавшее возможную связь между вирусом ВПЧ и невынашиванием беременности, показало, что распространенность ВПЧ была выше в группе женщин без повторных выкидышей в анамнезе (ВПЧ-позитивные — с невынашиванием беременности 13 (26,53%), а в группе контроля — 294 (61,89%); ВПЧ-негативные — с невынашиванием беременности 36 (73,47%), а в группе контроля — 181 (38,11%)) [34].

ВПЧ и преждевременные роды

По данным Zuo et al., частота преждевременных родов среди ВПЧ-инфицированных женщин (было исследовано 2480 женщин) составила 27,8%. Обнаружение ВПЧ в плацентарной ткани предполагает вертикальный путь передачи [23]. В исследовании Park et al., в котором приняла участие 291 беременная женщина со сроком бе-

ременности более 36 нед, частота вертикальной передачи составила 18,2% [36]. Сообщения об обнаружении ВПЧ в амниотической жидкости беременных настораживают. Канадские исследователи под руководством Grottier обнаружили, что новорожденные у ВПЧ-позитивных матерей имели вирусное поражение в области конъюнктивы (4,8%), ротовой полости (8,1%), глотке (1,6%) и в области гениталий (4,8%). В целом семь (11,2% [95% ДИ: 4,7–21,9]) детей были ВПЧ-положительными по крайней мере в одной области, некоторые из них дали положительный результат в нескольких областях (рот, глотка, поверхность гениталий) [37]. Иммуногистохимическим методом с помощью поликлональных антител против ВПЧ исследователи подтвердили гематогенное инфицирование ВПЧ через поврежденный эндометрий либо восходящий путь — через маточный покровный эпителий [36].

ВПЧ и экстракорпоральное оплодотворение

В одном из самых ранних исследований, оценивающих влияние ВПЧ на результаты ЭКО [38], ученые обнаружили ВПЧ в 16% своей когорты из 106 пациентов. Хотя никакой разницы в количестве извлеченных ооцитов, числе и качестве перенесенных эмбрионов или частоте самопроизвольных выкидышей не выявлено, у женщин с ВПЧ-инфекцией была более низкая частота беременности (23,5%) по сравнению с женщинами без инфекции ВПЧ (57,0%). В другом исследовании 199 бесплодных пар (9,5; 17,5 и 4,5% мужчин, женщин и обоих партнеров соответственно) был обнаружен ВПЧ [39]. Авторы сообщили о более высоких рисках самопроизвольного выкидыша среди женщин с ВПЧ-инфекцией (57 против 23%), а также у женщин, чьи партнеры-мужчины были ВПЧ-положительными (66,7 против 15%). Другая группа исследователей отметила более низкую рождаемость у женщин, инфицированных ВПЧ, по сравнению с группой контроля, хотя эти различия статистически не отличаются из-за небольшого размера выборки [40]. Однако последующие исследования дают противоречивые результаты: по крайней мере два исследования показали отсутствие влияния ВПЧ на частоту клинической беременности и самопроизвольных выкидышей после ЭКО [41, 42]. Два исследования выявили значительную связь между инфекцией ВПЧ и неудачами ЭКО. В итальянском исследовании [39] частота неудачи ЭКО у женщин, инфицированных ВПЧ, составила 40 против 13,5% у неинфицированных женщин ($p < 0,05$). Аналогичным образом в США Spandorfer et al. выявили более высокий уровень неудачных ЭКО у женщин, инфицированных ВПЧ (76,5 против 57%; $p < 0,02$) [38]. Эти исследования представляют эпидемиологические доказательства того, что ВПЧ связан с неудачными попытками ЭКО. На данный момент неизвестно о специфическом действии определенного генотипа ВПЧ на результаты ЭКО. Этот вопрос был исследован в Японии Tanaka et al., где изучалась связь между результатами ВПЧ типа 16 и ЭКО [43]. Исследовали 192 женщины, перенесших ЭКО, и было выявлено, что 5,5% имели ВПЧ типа 16. Исследование пришло к выводу, что ВПЧ типа 16 не влияет на неудачи в ЭКО. Необходимы дальнейшие исследования в этой области для изучения влияния других типов вируса и объяснения механизмов, лежащих в основе неудач ЭКО, связанных с ВПЧ.

ВПЧ и криоконсервация

Значительно более высокая доля ВПЧ-инфицированных сперматозоидов по сравнению с контрольной группой была обнаружена в исследовании, в котором сравнивалась доля присутствия ВПЧ в сперматозоидах из криопробирок между группами пациентов с онкологическими заболеваниями и здоровыми. В исследовании Foresta et al. было высказано предположение, что, возможно, инфицированные сперматозоиды способны перекрестно заражать здоровые криопробирки и ухудшать результат методов вспомогательной репродукции, при этом подразумевается, что ВПЧ может сохранять свою целостность ДНК в условиях ультраохлаждения [44]. Было рекомендовано проводить исследование на ВПЧ во всех образцах спермы до взятия сперматозоидов, поскольку ВПЧ очень распространена в мире и фактическая частота заражения неизвестна. Кроме того, предполагается, что образцы сперматозоидов, зараженных ВПЧ, должны быть криоконсервированы в резервуарах, отличных от проб здоровых образцов, поскольку существует вероятность перекрестного заражения [44].

ВПЧ и вакцинация

В настоящее время существуют три ВПЧ-вакцины, направленные на типы ВПЧ высокого риска, которые имеются на рынке во многих странах мира для профилактики заболеваний, обусловленных ВПЧ: четырехвалентная вакцина была впервые зарегистрирована в 2006 г., бивалентная вакцина — в 2007 г. и девятивалентная — в 2014 г. Все эти вакцины желательно применять, если возможно, до начала сексуальной активности, т.е. до того, когда реципиенты могут подвергнуться воздействию ВПЧ. Все три вакцины получены с использованием рекомбинантной ДНК-технологии из очищенного L1 структурного белка, который самостоятельно формирует типоспецифические пустые оболочки ВПЧ, называемые вирусоподобными частицами. Ни одна из вакцин не содержит живого биологического продукта или вирусной ДНК и поэтому не является контагиозной, вакцины не содержат ни антибиотиков, ни консервантов [45]. Вакцинация проводится в мире очень широко. По данным Совещания Global Advisory Committee по вопросам безопасности вакцин от 14 июля 2017 г. [47], в мире было назначено более 270 млн доз квадριвалентной вакцины. Более 90 стран уже включили ВПЧ-вакцину в свои национальные программы иммунизации для девочек, из них 20 стран — также и для мальчиков [46]. ВПЧ-вакцины обладают исключительным профилем безопасности. Риск анафилактического составляет $< 1,7$ случая на 1 млн доз вакцины. Исключен риск развития > 1 случая синдрома Гийена-Барре на 1 млн доз вакцины. Не было зарегистрировано никаких нежелательных явлений при непреднамеренном назначении ВПЧ-вакцин во время беременности. Беременности протекали при отсутствии акушерских нежелательных явлений, врожденных и структурных аномалий у плода [47]. Никакой связи вакцинации против ВПЧ с влиянием на фертильность, развитием аутоиммунных заболеваний или смерти не установлено [45]. Результаты масштабных исследований воздействия вакцин против ВПЧ показали почти 100%-ю защиту от предшествующих раку состояний шейки матки, связанных с данными генотипами вируса. В случае квадριвалентной вакцины защита от остроконечных кондилом составляла 95–99%

[46]. ВПЧ-вакцины обеспечивают некоторый перекрестный иммунитет в отношении типов ВПЧ, не включенных в вакцины [45]. Учитывая взаимосвязь ВПЧ-инфекции со злокачественными новообразованиями, а также изменениями фертильности, такая вакцина могла бы не только помочь уменьшить частоту заболеваемости, связанной с ВПЧ, но и послужить обоснованием использования вакцин против любых ВПЧ-связанных нарушений в сперме в парах с идиопатическим бесплодием [24]. Кроме того, с теоретической точки зрения вакцинация против ВПЧ может предотвратить трофобластический апоптоз, вызванный ВПЧ, и самопроизвольные выкидыши, улучшая тем самым репродуктивные результаты при помощи вспомогательных технологий [24]. ВПЧ-инфекция спермы также является большой проблемой для банков — доноров спермы [48]. При отсутствии эффективных процедур промывки спермы, которые способны устранить инфекцию ВПЧ, вакцинацию мужчин можно считать возможной стратегией предотвращения ВПЧ-ассоциированных нарушений спермы у доноров [24].

Исследование Московского областного НИИ акушерства и гинекологии, включившее 440 пациенток в возрасте от 18 до 36 лет, установило, что в группе женщин, которым была проведена вакцинопрофилактика от ВПЧ, гестационные и послеродовые осложнения встречались значительно реже, чем у ВПЧ-положительных пациенток [49]. Анализ осложнений течения беременности во всех триместрах показал статистически значимые различия в группах сравнения. Угроза прерывания беременности в I триместре у ВПЧ-положительных пациенток наблюдалась на 11,5% чаще, кольпит встречался у 40%, в отличие от вакцинированной группы (13,1%). Угроза преждевременных родов у ВПЧ-положительных беременных наблюдалась на 15,2% чаще, чем в группе вакцинированных, преэклампсия — в 2 раза чаще, также как и обострение экстрагенитальной патологии. При оценке состояния новорожденных в группе вакцинированных женщин частота внутриутробной инфекции, перинатальное поражение ЦНС, геморрагический синдром и врожденные пороки развития встречались значительно реже, чем у ВПЧ-положительной группы.

По данным ретроспективного исследования Lawton и соавт. в Новой Зеландии, в котором было проанализировано 35 646 женщин, выявлено, что риск преждевре-

менных родов значимо ниже в группе вакцинированных женщин. При этом каждая дополнительная вакцина (из трех возможных) снижала риск развития преждевременных родов. Таким образом, назначение квадριвалентной вакцины против ВПЧ до первой беременности на 13% снижало риск преждевременных родов [50].

Заключение

ВПЧ-инфекция оказывает значительное негативное воздействие как на женскую, так и мужскую репродуктивную систему и, следовательно, на нормальное функционирование репродуктивной функции в целом. Негативное влияние ВПЧ на фертильность определяется увеличением частоты самопроизвольных выкидышей и преждевременного разрыва околоплодных оболочек во время беременности. Более того, уменьшается количество трофобластических клеток и наблюдается аномальная трофобластическо-эндометриальная адгезия. В трофобластических клетках, трансфицированных ВПЧ ВКР, повышается уровень апоптоза. Вакцинация против ВПЧ безопасна, результаты демонстрируют не только защиту от ВПЧ-ассоциированных заболеваний у женщин и мужчин, но и снижение гестационных осложнений, частоты преждевременных родов, а также защиту новорожденных от инфицирования. Учитывая широкое влияние вируса на здоровье человека, вакцинация женщин и мужчин будет иметь жизненно важное значение для снижения заболеваемости у будущих пациентов.

Дополнительная информация

Источник финансирования. Поисково-аналитическая работа проведена на личные средства авторского коллектива.

Конфликт интересов. Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

Участие авторов. В.И. Краснополянский, Н.В. Зароченцева, К.В. Краснополянская, Ю.Н. Башанкаева, В.С. Кузьмичева — обзор публикаций, анализ полученных данных, написание текста статьи.

ЛИТЕРАТУРА

- Noronha AS, Markowitz LE, Dunne EF. Systematic review of human papillomavirus vaccine coadministration. *Vaccine*. 2014;32(23):2670–2674. doi: 10.1016/j.vaccine.2013.12.037.
- Bosch FX, Broker TR, Formen D, Moscicki AB, Gillison ML, Doorbar J, et al. Comprehensive control of human papillomavirus infections and related diseases. *Vaccine*. 2013;31(7): H1–H31. doi: 10.1016/j.vaccine.2013.10.003.
- Laprise C, Trrottier H, Monnier P, Coutlee F, Mayrand MH. Prevalence of human papillomaviruses in semen: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod*. 2014;29(4):640–665. doi: 10.1093/humrep/det453.
- WHO. Human papillomavirus (HPV) and cervical cancer. 24.01.2019. URL: [https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/human-papillomavirus-\(hpv\)-and-cervical-cancer](https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/human-papillomavirus-(hpv)-and-cervical-cancer).
- Pereira N, Kucharczyk KM, Estes JL, Gerber RS, Lekovich JP, Elias RT, Spandorfer SD. Human papillomavirus infection, infertility, and assisted reproductive outcomes. *Journal of Pathogens*. 2015;(4):1–8. doi: 10.1155/2015/578423.
- Souho T, Benlemlih M, Bennani B. Human papillomavirus infection and fertility alteration: a systematic review. *PLoS One*. 2015;10(5):e0126936. doi: 10.1371/journal.pone.0126936.
- Jeršovičienė V, Gudlevičienė Ž, Rimienė J, Butkauskas D. Human papillomavirus and infertility. *Medicina (Kaunas)*. 2019;55(7):377. doi: 10.3390/medicina55070377. PMID: 31311196; PMCID: PMC6681313.
- Альтери Р., Калидас М., Ядао Л., Огоро С. *Рекомендации Американского онкологического общества по профилактике и раннему выявлению рака шейки матки*. 2019. [Alteri R, Kalidas M, Yadao L, Ogoro S. *American Cancer Society guidelines for the prevention and early detection of cervical cancer*. 2019.] URL: <http://www.cancer.org/cancer/cervicalcancer/detailedguide/cervical-cancer-key-statistics>.
- Stanley M. Pathology and epidemiology of HPV infection in females. *Gynecologic Oncology*. 2010;117(2): S5–S10. doi: 10.1016/j.ygyno.2010.01.024.
- Foresta C, Noventa M, De Toni L, Gizzo S, Garolla A. HPV–DNA sperm infection and infertility: from a systematic literature review to

- a possible clinical management proposal. *Andrology*. 2014;3(2):163–173. doi: 10.1111/andr.284.
11. Foresta C, Garolla A, Zuccarello D, Pizzol D, Moretti A, Barzon L, Palù G. Human papillomavirus found in sperm head of young adult males affects the progressive motility. *Fertility and Sterility*. 2010;93(3):802–806. doi: 10.1016/j.fertnstert.2008.10.050.
 12. Garolla A, Pizzol D, Foresta C. The role of human papillomavirus on sperm function. *Current Opinion in Obstetrics and Gynecology*. 2011;23(4):232–237. doi: 10.1097/gco.0b013e328348a3a4.
 13. Zacharis K, Messini C, Anifandis G, Koukoulis G, Satra M, Daponte A. Human papilloma virus (HPV) and fertilization: a mini review. *Medicina*. 2018;54(4):50. doi: 10.3390/medicina54040050.
 14. Yang Y, Jia C-W, Ma Y-M, Zhou L-Y, Wang S-Y. Correlation between HPV sperm infection and male infertility. *Asian Journal of Andrology*. 2013;15(4):529–532. doi: 10.1038/aja.2013.36.
 15. Foresta C, Pizzol D, Moretti A, Barzon L, Palù G, Garolla A. Clinical and prognostic significance of human papillomavirus DNA in the sperm or exfoliated cells of infertile patients and subjects with risk factors. *Fertility and Sterility*. 2010;94(5):1723–1727. doi: 10.1016/j.fertnstert.2009.11.012.
 16. Schillaci R, Capra G, Bellavia C, Ruvolo G, Scazzone C, Venezia R, Perino A. Detection of oncogenic human papillomavirus genotypes on spermatozoa from male partners of infertile couples. *Fertility and Sterility*. 2013;100(5):1236–1240. doi: 10.1016/j.fertnstert.2013.06.042.
 17. Depuydt CE, Verstraete L, Berth M., et al. Human papillomavirus positivity in women undergoing intrauterine insemination has a negative effect on pregnancy rates. *Gynecologic and Obstetric Investigation*. 2016;81(1):41–46. doi: 10.1159/000434749.
 18. Garolla A, Engl B, Pizzol D, Ghezzi M, Bertoldo A, Bottacin A, et al. Spontaneous fertility and in vitro fertilization outcome: new evidence of human papillomavirus sperm infection. *Fertil. Steril.* 2016;105:65–72 doi: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2015.09.018>.
 19. Perez-Andino J, Buck CB, Ribbeck K. Absorption of human papillomavirus 16 to live human sperm. *PLoS One*. 2009. doi: 10.1371/journal.pone.0005847.
 20. Garolla A, Pizzol D, Bertoldo A, De Toni L, Barzon L, Foresta C. Association, prevalence, and clearance of human papilloma virus and anti sperm antibodies in infected semen samples from infertile patients. *Fertil. Steril.* 2013;99:125–131. doi: 10.1016/j.fertnstert.2012.09.006. PMID:23043686.
 21. Gomez LM, Ma Y, Ho C, McGrath CM, Nelson DB, Parry S. Placental infection with human papillomavirus is associated with spontaneous preterm delivery. *Hum. Reprod.* 2008. doi: 10.1093/humrep/dem404.
 22. Hong LJ, Oshiro BT, Chan PJ. HPV-16 exposed mouse embryos: a potential model for pregnancy wastage. *Archives of Gynecology and Obstetrics*. 2013;287(6):1093–1097. doi: 10.1007/s00404-013-2711-5.
 23. Zuo Z, Goel S, Carter JE. Association of cervical cytology and HPV DNA status during pregnancy with placental abnormalities and preterm birth. *Am J Clin Pathol*. 2011. doi: 10.1309/AJCP93JMIUEKRP1W.
 24. Noventa MA, Andrisani S, Gizzo GB, Nardelli G, Ambrosini G. Is it time to shift the attention on early stages embryo development to avoid inconclusive evidence on HPV-related infertility: debate and proposal. *Reproductive Biology and Endocrinology*. 2014;12(48). doi: 10.1186/1477-7827-12-48.
 25. Каткова Н.Ю., Кабатин Н.А., Чернов М.В., Качалина О.В. Морфологические изменения плацентарной ткани у женщины с папилломавирусной инфекцией // *Актуальные вопросы педиатрии, перинатологии и репродуктологии: межвузовский сборник научных работ*. Нижний Новгород, 2013. [Katkova NYu, Kabatin NA, Chernov MV, Kachalina OV. Morfologicheskie izmeneniya placentarnoy tkani u zhenshchin s papillomavirusnoy infekciej. *Aktual'nye voprosy pediatrii, perinatologii i reproduktologii: mezhvuzovskij sbornik nauchnyh rabot*. Nizhnij Novgorod; 2013. (In Russ.)]
 26. Кустова М.А., Барановская Е.И., Теслова О.А. Персистенция вируса папилломы человека в шейке матки и в плаценте // *Материалы ежегодной научно-практической конференции*. Гомель, 7 октября 2011 г. Гомель, 2011. [Kustova MA, Baranovskaya EI, Teslova OA. Persistenciya virusa papillomy cheloveka v shejke matki i v placentе. *Materialy ezhegodnoj nauchno-prakticheskoy konferencii*. Gomel', 7 oktyabrya 2011 g. Gomel; 2011. (In Russ.)]
 27. Hamont D, Nissen LHC, Siebersetal AG, Abnormal cervical cytology in women eligible for IVF. *Human Reproduction*. 2006;21(9):2359–2363. doi: 10.1093/humrep/del132.
 28. Wang Y, Wang C, Qiao J, Wang L, Liang S. Relationship of cytopathology and cervical infection to outcome of *in vitro* fertilization and embryo transfer. *International Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2008;101(1):21–26. doi: 10.1016/j.ijgo.2007.09.035.
 29. Henneberg AA, Patton WC, Jacobson JD, Chan PJ. Human papilloma virus DNA exposure and embryo survival is stage-specific. *J. Assist. Reprod. Genet.* 2006;23(6):255–259. doi: 10.1007/s10815-006-9030-8.
 30. Skoczynski M, Gozdzicka-Jozefiak A, Kwasniewska A. Prevalence of human papilloma virus in spontaneously aborted products of conception. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*. 2011;90(12):1402–1405. doi: 10.1111/j.1600-0412.2011.01189.x.
 31. Conde-Ferraz L, Chan May ADA, Carrillo-Martinez JR, Ayora-Talavera G, Gonzalez-Losa MDR. Human papilloma virus infection and spontaneous abortion: a case-control study performed in Mexico. *European Journal of Obstetrics Gynecology and Reproductive Biology*. 2013;170(2):468–473. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2013.07.002>.
 32. Matovina M, Husnjak K, Milutin N, Ciglar S, Grce M. Possible role of bacterial and viral infections in miscarriages. *Fertil. Steril.* 2004;81(3):662–669. doi: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2003.08.020>.
 33. Bennani B, Bennis S, Nejari C, Ouafik L, Melhouf MA, Rhazi KEI, et al. Correlates of HPV: across etional study in women with normal cytology in north-central Morocco. *J Infect Dev Ctries*. 2011;6:543–550. doi: <https://doi.org/10.3855/jidc.1675>.
 34. Ticconi C, Pietropolli A, Fabbri G, Capogna MV, Perno CF, Piccione E. Recurrent miscarriage and cervical human papillomavirus infection. *Am J Reprod Immunol*. 2013;70(5):343–346. doi: <https://doi.org/10.1111/aji.12156>.
 35. Cho G, Min K-J, Hong H-R, Kim S, Hong J-H, Lee J-K, et al. High-risk human papillomavirus infection is associated with premature rupture of membranes. *BMC Pregnancy and Childbirth*. 2013;13:173. doi: 10.1186/1471-2393-13-173.
 36. Park H, Lee SW, Lee IH, et al. Rate of vertical transmission of human papillomavirus from mothers to infants: relationship between infection rate and mode of delivery. *Virology Journal*. 2012;9(80). doi: 10.1186/1743-422X-9-80.
 37. Trotter H, Mayrand M-H, Coutlée F, Monnier P, Laporte L, Niyibizi J, Audibert F. Human papillomavirus (HPV) perinatal transmission and risk of HPV persistence among children: design, methods and preliminary results of the heritage study. *Papillomavirus Research*. 2016;2:145–152. doi: 10.1016/j.pvr.2016.07.001.
 38. Spandorfer SD, Bongiovanni AM, Fasioulotis S, Rosenwaks Z, Ledger WJ, Witkin SS. Prevalence of cervical humanpapillomavirus in women undergoing *in vitro* fertilization and association with outcome. *Fertility and Sterility*. 2006;86(3):765–767. doi: 10.1016/j.fertnstert.2006.01.051.
 39. Perino A, Giovannelli L, Schillaci R, et al. Human papilloma-virus infection in couples undergoing in vitro fertilization procedures: impact on reproductive outcomes. *Fertility and Sterility*. 2011;95(5):1845–1848. doi: 10.1016/j.fertnstert.2010.11.047.
 40. Comar M, Monasta L, Zanotta N, Vecchi Brumatti L, Ricci G, Zauli G. Human papillomavirus infection is associated with decreased levels of GM–CSF in cervico-vaginal fluid of infected women. *Journal of Clinical Virology*. 2013;58(2):479–481. doi: 10.1016/j.jcv.2013.07.001.

41. Schillaci R, Capra G, Bellaviaetal C. Detection of oncogenic human papillomavirus genotypes on spermatozoa from male partners of infertile couples. *Fertility and Sterility*. 2013;100(5):1236–1240. doi: 10.1016/j.fertnstert.2013.06.042.
42. Yang R, Wang Y, Qiao J, Liu P, Geng L, Guo Y-L. Does human papillomavirus infection do harm to in-vitro fertilization outcomes and subsequent pregnancy outcomes? *Chinese Medical Journal*. 2013;126(4):683–687. doi: 10.3760/cma.j.issn.0366-6999.20121625.
43. Tanaka H, Karube A, Kodama H, Fukuda J, Tanaka T. Mass screening for human papillomavirus type 16 infection in infertile couples. *The Journal of Reproductive Medicine*. 2000;45(11):907–911. PMID: 11127102.
44. Foresta C, Ferlin A, Bertoldo A, Patassini C, Zuccarello D, Garolla A. Human papilloma virus in the sperm cryobank: an emerging problem? *Int. J. Androl*. 2011;34:242–246. doi: 10.1111/j.1365-2605.2010.01075.x
45. ВОЗ. Weekly epidemiological record, № 19, 12 May, 2017/ URL: https://www.who.int/immunization/policy/position_papers/PP_hpv_2017_RU.pdf?ua=1.
46. WHO. Preparing for the introduction of human papillomavirus vaccines: a policy and program guide for countries. URL: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/69384/WHO_RHR_06.11_rus.pdf;jsessionid=23238B4DAE246800C0A1645A614EDD62?sequence=4.
47. ВОЗ. Weekly epidemiological record, No. 28, 14 July, 2017. URL: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/255870/WER9228.pdf;jsessionid=E9A209121898EE490C61652EA45A40B0?sequence=1>.
48. Foresta C, Pizzol D, Bertoldo A, Menegazzo M, Barzon L, Garolla A. Semen washing procedures do not eliminate human papilloma virus sperm infection in infertile patients. *Fertility and Sterility*. 2011;96(5):1077–1082. doi: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2011.04.009>.
49. Краснопольский В.И., Петрухин В.А., Зароченцева Н.В., Белая Ю.М., и др. Особенности течения беременности и ее исходов у женщин, вакцинированных против папилломавирусной инфекции // *Акушерство и гинекология*. — 2020. — № 1. — С. 146–154. doi: <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2020.1.146154>. [Krasnopolsky VI, Petrukhin VA, Zarochentseva NV, Belaya YuM, et al. The features of the course of pregnancy and its outcomes in women vaccinated against papillomavirus infection. *Obstetrics and Gynecology*. 2020;(1):146–154. (In Russ.)]
50. Lawton B, Howe AS, Turner N, Filoche S, Slatter T, Devenish C, Hung NA. Association of prior HPV vaccination with reduced preterm birth: a population based study. *Vaccine*. 2018;36(1):134–140. doi: 10.1016/j.vaccine.2017.11.020.

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Зароченцева Нина Викторовна, д.м.н., профессор РАН [*Nina V. Zarochentseva*, MD, PhD, Professor];
адрес: 101000, Москва, ул. Покровка, д. 22а [address: 22a Pokrovka str., 101000, Moscow, Russia];
e-mail: ninazar11@mail.ru, SPIN-код: 4737-5826, ORCID: orcid.org/0000-0001-6155-788X

Краснопольский Владислав Иванович, д.м.н., профессор, академик РАН [*Vladislav I. Krasnopolsky*, MD, PhD,
Professor, Academician of the RAS]; e-mail: it@moniiag.ru, SPIN-код: 9537-1147, ORCID: orcid.org/0000-0002-6857-9130

Краснопольская Ксения Владиславовна, д.м.н., чл.-корр. РАН [*Ksenia V. Krasnopolskaya*, MD, PhD, Corresponding
Member of the RAS]; e-mail: deti222@mail.ru, SPIN-код: 1252-3811, ORCID: orcid.org/0000-0002-1275-9220

Башанкаева Юлия Николаевна, аспирант поликлинического отделения Московского областного НИИ акушерства
и гинекологии [*Yulia N. Bashankaeva*, MD]; e-mail: julia.bashankaeva@gmail.com, SPIN-код: 1328-2868,
ORCID: orcid.org/0000-0002-7844-9364

Кузьмичева Варвара Сергеевна, аспирант отделения репродуктологии Московского областного НИИ акушерства
и гинекологии [*Varvara S. Kuzmicheva*, MD]; e-mail: barbarakuzmicheva@gmail.com, SPIN-код: 1635-4913,
ORCID: orcid.org/0000-0002-3797-6360