

Спонтанный клиренс вируса папилломы человека в результате супрессивной терапии ациклическими нуклеозидами рецидивирующей герпес-вирусной инфекции, локализованной в области гениталий

Н.И.Тапильская^{✉1}, И.Н.Воробцова¹, Р.И.Глушаков²

¹ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. 194100, Россия, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2;

²ФГБОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М.Кирова» Минобороны России. 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6

На сегодняшний день не существует методов лечения папилломавирусной инфекции (ПВИ). По накопленным научным данным известно, что у 80% инфицированных вирусом папилломы человека (ВПЧ) пациенток наблюдается спонтанный клиренс инфекции, что связано в том числе и с детерминированным иммунным ответом. По данным эпидемиологических исследований, герпес-вирусная инфекция, локализованная в области гениталий, является фактором риска персистенции ПВИ. Нами с 2015 по 2017 г. проведено параллельное исследование по изучению влияния противогерпетической терапии ациклическими нуклеозидами в супрессивном режиме у пациенток (n=32) в возрасте от 28 до 34 лет (средний возраст – 30,4±2,1 года) с рецидивирующей герпетической инфекцией, локализованной в области гениталий, на течение сопутствующей ПВИ. Всем пациенткам назначался валациклоvir в профилактическом режиме по 500 мг/сут в течение не менее 6 мес. После терапии герпес-вирусной инфекции констатирована элиминация не менее 1 типа ВПЧ у 14 (43,75%) пациенток, элиминация 16-го типа вируса была достигнута только в 15,4% случаев, 18-го – в 25%. Снижение вирусной нагрузки ВПЧ произошло у 20 (62,5%) пациенток, полная элиминация вируса зафиксирована у 15,6%. Значимая и высокая вирусная нагрузка ВПЧ сохранялась у 31,3 и 37,5% пациенток соответственно.

Ключевые слова: валациклоvir, Валвир, герпес, вирус папилломы человека, toll-подобные рецепторы.

✉ tapnatalia@yandex.ru

Для цитирования: Тапильская Н.И., Воробцова И.Н., Глушаков Р.И. Спонтанный клиренс вируса папилломы человека в результате супрессивной терапии ациклическими нуклеозидами рецидивирующей герпес-вирусной инфекции, локализованной в области гениталий. Гинекология. 2017; 19 (3): 55–61. DOI: 10.26442/2079-5696_19.3.55-61

Spontaneous clearance of the human papilloma virus as a result of suppressive therapy with acyclic nucleosides of a recurrent herpes-viral infection

N.I.Tapilskaya^{✉1}, I.N.Vorobtsova¹, R.I.Glushakov²

¹Saint Petersburg Pediatric University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 194100, Russian Federation, Saint Petersburg, ul. Litovskaia, d. 2;

²S.M.Kirov Medical Military Academy of the Ministry of Defence of the Russian Federation. 194044, Russian Federation, Saint Petersburg, ul. Akademika Lebedeva, d. 6

Background. Genital human papillomavirus (HPV) infection is not effectively controlled and treated. Current dates suggest that 80% cases of HPV infections are transient and clear spontaneously, it is connected with the deterministic immune response. Results of several independent studies suggest that HSV-2 infections correlate with a higher than normal incidence of cervical cancer.

Objectives. This study demonstrated a spontaneous clearance of the HPV follow the suppressive therapy of a recurrent HSV infection with acyclic nucleosides. Study design. We carried out a parallel observational study from 2015 to 2017. Herpes suppressive therapy with acyclic nucleosides (valacyclovir of 500 mg per day) during a 6 months is used to treat patients (n=32) aged 28 to 34 years (mean age 30.4±2.1 years) who have recurrent genital HSV infection and HPV infection both. The detection of HPV by RT-PCR before and after ant-herpetic therapy was investigated.

Results. After treatment of HSV infection eradication of the one types of HPV was achieved in 43.75% cases, eradication of HPV-16 was achieved only in 15.4% (in 2 out of 13 patients) of cases, eradication HPV-18 was achieved in 25% (in 4 out of 16 patients) of cases. Decreasing of viral load occurred in 62.5% patients, full HPV-clearance was recorded in 15.6% of patients, but the high viral-load of HPV infection was preserved in 37.5% of the cases.

Key words: valacyclovir, Valvir, herpes, human papilloma virus, TLR.

✉ tapnatalia@yandex.ru

For citation: Tapilskaya N.I., Vorobtsova I.N., Glushakov R.I. Spontaneous clearance of the human papilloma virus as a result of suppressive therapy with acyclic nucleosides of a recurrent herpes-viral infection. Gynecology. 2017; 19 (3): 55–61. DOI: 10.26442/2079-5696_19.3.55-61

Введение

По данным Всемирной организации здравоохранения, около 90% населения земного шара имеют проявления герпетической инфекции, а смертность от этих инфекций находится на втором месте после вирусных гепатитов. В целом, по данным серологических исследований, около 80% взрослого населения имеют антитела к вирусу простого герпеса 1 и 2-го типа (ВПГ-1, 2) [1]. Данные о распространенности папилломавирусной инфекции (ПВИ) касаются в основном социально значимых когорты и/или клинических групп, а медицинская информация о сосуществовании двух инфекционных агентов и их действии друг на друга, в том числе на уровне макроорганизма, находится на этапе накопления научных знаний [2].

С конца 1960-х годов ВПГ-2 рассматривался как этиологический фактор рака шейки матки (РШМ) [3]. После того

как было установлено, что персистенция вируса папилломы человека (ВПЧ) является первопричиной возникновения РШМ, сложилось представление, что ВПГ-2 способствует опухолевой трансформации в ВПЧ-инфицированных клетках цервикального эпителия [4]. Результаты выполненного в начале 1980-х годов 4-летнего сероэпидемиологического исследования с участием более 10 тыс. женщин с детекцией ДНК ВПЧ и ВПГ-2 привели к пересмотру данной парадигмы, при этом роль ВПГ в канцерогенезе РШМ поставлена под сомнение [5]. Однако выполненный в 2012 г. метаанализ лонгитудинальных исследований продемонстрировал повышение риска развития РШМ в перекрестных исследованиях по типу «случай–контроль» [6]. Новый метаанализ 20 исследований, выполненных с 1977 по 2011 г. с участием 3337 пациенток, продемонстрировал повышенный риск развития инвазивной карциномы

Таблица 1. Клиническая и социальная характеристика пациенток	
Показатель	Значение
Число пациенток (n)	32
<i>Возраст, лет</i>	
минимальный, максимальный	28–34
средний	30,4±2,1
<i>Образование</i>	
высшее	15 (46,89%)
среднее профессиональное	6 (18,75%)
среднее	11 (34,38%)
<i>Социальный статус</i>	
замужем	14 (43,75%)
не замужем	18 (56,25%)
<i>Индекс массы тела, кг/м²</i>	
минимальный, максимальный	19,0–32,2
18,5–24,9	7 (21,88%)
25–29,9	13 (40,63%)
30–34,9	4 (12,5%)
<i>Акушерский анамнез</i>	
<i>Количество родов</i>	
не было	27 (84,38%)
1	5 (15,63%)
<i>Количество медицинских аборт</i>	
не было	28 (87,5%)
1	3 (9,38%)
2 и более	1 (3,13%)
<i>Сексуально-трансмиссивные заболевания в анамнезе</i>	
да	25 (78,13%)
нет	7 (21,88%)
<i>Количество обострений герпетической инфекции, раз в год</i>	
4–7	21 (65,63%)
8–10	10 (31,25%)
более 10	1 (3,13%)
<i>Длительность рецидивирующего генитального герпеса, годы</i>	
минимальная, максимальная	2–9
средняя	5,21±3,12
медиана	4,1
<i>Количество неудачных попыток ЭКО в анамнезе</i>	
1	19 (59,38%)
2	12 (37,5%)
3	1 (3,13%)
<i>Курение</i>	
да	14 (43,75%)
нет	18 (56,25%)

шейки матки (относительный риск – ОР 1,21, 95% доверительный интервал – ДИ 1,04–1,41) при наличии ВПГ-2, при этом риск развития инвазивного рака (ОР 1,25, 95% ДИ 1,05–1,48) был выше, чем наличие карциномы in situ (ОР 1,18, 95% ДИ 0,8–1,74) [7]. Отдельные исследования демонстрируют трехкратное увеличение риска развития РШМ [8], двухкратное повышение риска развития плоскоклеточного рака головы и шеи [9] у серопозитивных по ВПЧ и ВПГ в сравнении с серонегативными только по ВПЧ. Стратификация рисков эпидемиологических исследований привела ко «второй волне» клиническо-иммунологических исследований по изучению влияния ВПГ на течение ПВИ.

Целью нашего исследования было изучение влияния ациклических нуклеозидов, назначаемых в супрессивном (профилактическом) режиме, у пациенток с рецидивирующей герпетической инфекцией, локализованной в области гениталий, на течение сопутствующей ПВИ.

Материалы и методы исследования

Общий дизайн

С октября 2015 по май 2017 г. проведено многоцентровое (3 центра) параллельное исследование по изучению влияния противогерпетической терапии валацикловиrom в супрессивном режиме (Валвир®) у пациенток с рецидивирующей герпетической инфекцией, локализованной в области гениталий, на течение ПВИ.

Клиническая и социальная характеристика пациенток

В исследовании принимали участие 32 женщины раннего репродуктивного возраста (от 28 до 34 лет в момент включения в исследование, средний возраст – 30,4±2,1 года), отобранные среди пациенток с бесплодием трубно-перитонеального генеза и неудачными попытками экстракорпорального оплодотворения – ЭКО (не более 3) в анамнезе (табл. 1). У всех пациенток имела место рецидивирующая герпетическая инфекция, локализованная в области гениталий, с обострениями 4 раза и более в год. Средняя длительность рецидивирующего генитального герпеса в момент включения в исследование составляла 5,21±3,12 года (медиана – 4,1 года). У всех пациенток имелись результаты обследования на ПВИ с типированием и определением вирусной нагрузки давностью от 12 до 24 мес до включения в исследование, по результатам которого у всех пациенток зафиксирован ВПЧ высокого онкогенного риска с высокой вирусной нагрузкой.

Критерии включения:

- возраст от 27 до 35 лет в момент включения в исследование;
- бесплодие трубно-перитонеального генеза;
- рецидивирующая герпетическая инфекция, локализованная в области гениталий, с обострениями 4 раза и более в год;
- от 1 до 3 неудачных попыток ЭКО в анамнезе;
- отсутствие других факторов, влияющих на фертильность;
- один постоянный половой партнер;
- желание пациентки участвовать в исследовании и наличие информированного письменного согласия.

Критерии исключения:

- возраст пациентки моложе 27 лет, старше 35 лет;
- 2 и более постоянных половых партнеров;
- бесплодие, связанное с мужским и/или другими факторами;
- более 3 неудачных попыток ЭКО в анамнезе;
- наличие цервикальной интраэпителиальной дисплазии (CIN) I–III степени и/или инвазивного рака;
- супрессивная терапия герпес-вирусной инфекции иными лекарственными препаратами в момент включения в программу;
- планирование проведения ЭКО в период участия в исследовании;
- наличие репродуктивно значимых инфекций в момент включения в исследование;
- любые невоспалительные гинекологические заболевания, требующие хирургического лечения и/или назначения лекарственной терапии;
- сахарный диабет и другие нарушения углеводного обмена, некомпенсированное нарушение функции щитовидной железы и других желез внутренней секреции (гипофиз, надпочечники, паращитовидные железы, яичники), в том числе требующее назначения заместительной гормональной терапии;
- психиатрические заболевания, алкоголизм, наркомания, злокачественные и/или лимфопролиферативные заболевания в анамнезе или в настоящее время;
- индекс массы тела по Броку более 34,9 кг/м², менее 18,5 кг/м²;

Таблица 2. Типы вирусов у ВПЧ-инфицированных пациенток, включенных в исследование

Номер пациентки	Типы вирусов, выявленных у пациенток, включенных в исследование (до лечения/после лечения)						Другие типы ВПЧ из группы высокого онкогенного риска (39, 51, 52, 56, 58, 59)
	16	18	31	33	35	45	
1	x/y					x/y	
2		x/y	x/y				x/y
3 [†]	x/y	x/y					
4	x/y		x/y				
5* [‡]				x/-	x/-		x/-
6			x/y				
7 [‡]		x/y				x/-	x/y
8*		x/-					x/-
9	x/y	x/y					
10**			x/-				
11	x/y	x/y	x/y				
12 [‡]		x/-		x/y	x/y		x/y
13 [‡]		x/y	x/-				
14						x/y	x/y
15			x/y				x/y
16 [‡]	x/y				x/-		
17 [‡]	x/y			x/y			x/y
18 [‡]			x/y			x/-	
19 [‡]		x/-	x/y				x/y
20		x/y	x/y				
21**	x/-						
22		x/y			x/y		
23			x/y				
24	x/y						
25 [‡]			x/y	x/-			x/-
26 [‡]		x/y	x/-				x/y
27**		x/-					
28	x/-	x/y	x/y				
29 [‡]	x/y					x/y	x/-
30	x/y						
31 [‡]		x/y		x/-		x/-	
32 [‡]	x/y	x/y					
Всего	13 (40,6%)/11 (34,4%)	16 (50%)/12 (37,5%)	14 (43,8%)/11 (34,4%)	5 (15,6%)/2 (6,3%)	4 (12,5%)/2 (6,3%)	6 (18,8%)/3 (9,4%)	12 (37,5%)/8 (25%)

Примечание: x – качественно положительный результат до лечения, y – качественно положительный результат после лечения, «-» – отрицательный результат после лечения; *пациентки с полной элиминацией вируса, [†]пациентки с CIN I, [‡]пациентки с элиминацией не менее 1 типа вируса; в графе «Всего» указано общее количество положительных образцов до лечения (n, %)/после лечения (n, %).

- ВИЧ-позитивные пациентки или пациентки с высоким риском инфицирования, профилактически получающие антиретровирусную терапию, хронические вирусные гепатиты В и/или С;
- нежелание пациентки участвовать в исследовании и/или низкая комплаентность;
- гиперчувствительность к компонентам исследуемого препарата, наличие выраженного аллергологического анамнеза.
- участие в любых исследованиях лекарственных препаратов в течение 180 дней до начала данного исследования.

Лабораторное обследование

Всем пациенткам перед включением в протокол вместе с исследованием на ПВИ выполнялись цитологическое исследование мазка с поверхности экто-, эндоцервикса, мик-

роскопическое исследование отделяемого из влагалища, исследование содержимого цервикального канала на репродуктивно значимые инфекции, для чего использовали метод полимеразной цепной реакции в режиме реального времени (ДНК-технология, Москва) для выявления ДНК *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma genitalium*, *Neisseria gonorrhoeae*. Также всем выполнялась расширенная кольпоскопия, во время которой пациенткам с CIN I по данным цитологического исследования выполнялась прицельная биопсия шейки с помощью радиоволновой петли с последующим гистологическим исследованием материала. Таким образом, в группе клинического наблюдения по результатам двукратного обследования определялись одни и те же типы вируса и сохранялась высокая вирусная нагрузка (более 5 lg ДНК ВПЧ на 10⁵ клеток).

Через 6–8 мес после начала вирус-супрессивной терапии валацикловиром (Валвир®) проводилось повторное иссле-

Число пациенток	Средний логарифм вирусной нагрузки, lg (ДНК ВПЧ/10 ⁵ кл)					
	до лечения	после лечения				
	высокая >5	элиминация вируса	малозначимая <3	значимая		высокая >5
				(3; 4)	(4; 5)	
Всего (n=32)	100% (32)	15,6% (5)	15,6% (5)	21,9% (7)	9,4% (3)	37,5% (12)
CIN I (n=3)	100% (3)	0% (0)	33,3% (1)	33,3% (1)	0% (0)	33,3% (1)
Персистенция ВПЧ (n=29)	100% (29)	17,2% (5)	13,8% (4)	20,8% (6)	10,3% (3)	37,9% (11)

дование отделяемого из цервикального канала на наличие ВПЧ с типированием и определением вирусной нагрузки.

Этиотропная терапия герпес-вирусной инфекции

Всем пациенткам назначался валацикловир (Валвир®) в супрессивном (профилактическом) режиме: по 500 мг/сут в течение не менее 6 мес [10].

Наблюдение за пациентками в процессе проведения исследования

Для контроля за приемом препарата пациентки проводили контрольное консультирование не реже 1 раза в 3 мес. Контрольное микробиологическое обследование проводилось через 6–8 мес после начала терапии.

Статистический анализ результатов исследования

В связи с тем, что исследование являлось наблюдательным, применялись методы описательной статистики, включающие критерии достоверности и доверительные интервалы. Никакие измеряемые показатели и статистические гипотезы предварительно не определялись. Описание количественных признаков, соответствующих нормальному распределению, представлено в виде среднего значения ± стандартное квадратичное отклонение; признаки, отличающиеся от нормального распределения, – в виде медианы, качественные, – представлены в виде долей (%), абсолютных чисел. Выбор статистического критерия оценки зависел от вида распределения данных и выполнения условия равенства дисперсий. Проверялась гипотеза о нормальности распределения данных (критерий Шапиро–Уилка). Статистическую обработку результатов ввиду в основном ненормального распределения сравниваемых признаков проводили с использованием методов непараметрической статистики: для оценки различий признака до и после лечения использовали парный U-критерий (Вилкоксона). Критический уровень достоверности нулевой статистической гипотезы (об отсутствии значимых различий или факторных влияний) принимали равным 0,05. Результаты подвергали статистической обработке на персональном компьютере с помощью программ Excel, SPSS Statistics 22.0.

Этические правила и нормы

Исследование выполнено в соответствии с принципами Хельсинкской декларации Всемирной ассоциации «Этические принципы научных и медицинских исследований с участием человека», законодательством Российской Федерации (Федеральный закон от 21.11.2011 №323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации», Федеральный закон от 12.04.2010 №61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» и «Правилами клинической практики в Российской Федерации», утвержденными Приказом Минздрава РФ №266 от 19.06.2003) и другими применимыми регуляторными требованиями к проведению клинических исследований и наблюдательных программ в РФ. Протокол наблюдения за пациентами и программа обследования были одобрены локальным этическим комитетом.

Результаты

Все пациентки, включенные в исследование, продолжали терапию валацикловиром (Валвир®) в течение указанного срока, таким образом, комплаентность составила 100%. За период клинического наблюдения только у 1 пациентки за-

регистрирован рецидив заболевания, что определяет клиническую эффективность в 96,9%.

По данным молекулярно-генетического исследования до начала лечения в образцах отделяемого из шейки матки наиболее часто выделялись 18 (50,0%), 31 (43,8%) и 16-й (40,6%) типы ВПЧ, при этом одним из данных типов вируса были инфицированы 30 (93,8%) пациенток. Всего число пациенток, инфицированных 16 и/или 18-м типом ВПЧ, составило 24 (75,0%) человека.

После терапии герпес-вирусной инфекции констатирована элиминация не менее 1 типа ВПЧ у 14 (43,75%) пациенток (табл. 2), однако элиминация 16-го типа вируса была достигнута только в 15,4% случаев (у 2 из 13 пациенток), 18-го – в 25% (у 4 из 16 пациенток).

По данным лабораторного обследования до и после терапии валацикловиром произошло снижение вирусной нагрузки ВПЧ у 20 (62,5%) пациенток (табл. 3), однако значимая и высокая вирусная нагрузка ВПЧ сохранялась у 10 (31,3%) и 12 (37,5%) соответственно – всего у 22 (68,8%). Следует отметить, что полная элиминация вируса зафиксирована только у 5 (15,6%) пациенток.

Обсуждение результатов

Персистенция ВПЧ как следствие ВПГ-индуцированного иммунопатологического процесса

На сегодняшний день этиопатогенетического метода лечения ПВИ не существует. По накопленным научным данным известно, что у 80% пациенток, инфицированных различными типами ВПЧ, наблюдается спонтанный клиренс инфекции, т.е., иными словами, самопроизвольная элиминация ПВИ, которая, по-видимому, напрямую зависит в том числе и от возможностей детерминированного иммунного ответа [11]. ВПЧ в процессе эволюции приобрел феномен ускользания от иммунологической защиты: главной особенностью ПВИ является факт отсутствия презентации антигена, представляющего вирус, в результате чего адаптивный иммунный ответ не развивается [12]. Персистенция ВПЧ обусловлена снижением экспрессии и/или полиморфизмом генов toll-подобных рецепторов (TLR) [13], принадлежащих к звену врожденного иммунитета, обеспечивающих распознавание вируса и презентацию антигена дендритными клетками, преобладанием Th2-иммунного ответа и блокированием продукции эндогенного интерферона (ИФН) [14]. В последнее время представлены данные, что пациентки, имеющие врожденные дефекты (полиморфизм генов) экспрессии TLR2, TLR3, TLR7, TLR8, TLR9, расположенных преимущественно на дендритных клетках, ключевым эффекторным звеном между врожденным и адаптивным иммунитетом демонстрируют длительную персистенцию ПВИ [15]. Возможные механизмы самоэлиминации и персистенции ПВИ представлены в табл. 4.

Прямое взаимодействие ВПГ и ВПЧ представляется маловероятным, так как данные инфекционные агенты занимают различные экологические ниши, при этом теоретически такое взаимодействие возможно в отношении коротких сроков исклчительно при вирусывыделении в случае реактивации герпетической инфекции [16]. С другой стороны, к настоящему времени появилось достаточно данных о влиянии ВПГ на состояние локального и/или системного иммунитета, что позволяет через иммунопатологический процесс обеспечивать персистенцию ПВИ (см. рисунок).

Таблица 4. Иммунные механизмы персистенции и элиминации ПВИ	
Самозелиминация	Персистенция
<ul style="list-style-type: none"> • Повышенная экспрессия TLR • Достаточная продукция фактора некроза опухоли α мононуклеарами • Достаточная инфильтрация антигенпрезентирующих клеток • Смещение иммунного ответа в сторону преобладания Th1 • Повышенная инфильтрация CD4 • Повышенное соотношение CD4/CD8 • Адекватный клеточно-опосредованный иммунный ответ 	<ul style="list-style-type: none"> • Снижение экспрессии TLR • Хроническое воспаление эпидермиса (избыточная инфильтрация макрофагами, нейтрофилами и лимфоцитами) • Снижение цитотоксичности NK-клеток • Снижение продукции ИФН • Снижение количества антигенпрезентирующих клеток и нарушение функции презентации антигенов • Смещение иммунного ответа в сторону преобладания Th2 • Избыточная инфильтрация регуляторными T-лимфоцитами • Повышенная инфильтрация CD8 • Снижение соотношения CD4/CD8 • Ограниченный клеточно-опосредованный иммунный ответ

ВПП-1, 2 подавляет синтез секреторного ингибитора лейкоцитарных протеаз (SLPI), который предотвращает транскрипцию гена ВПЧ через A2t-рецептор от ВПЧ-инфицированных клеток в неинфицированные клетки хозяина [17]. Ранее доказано, что высокие уровни SLPI приводят к снижению уровня экспрессии A2t-рецептора, что, в свою очередь, является критическим компонентом при поглощении ВПЧ клеткой. Данные изменения рецепторного статуса клеток делают их уязвимыми к проникновению ВПЧ в цитоплазму и активации репликации вируса. Это подтверждается лабораторными данными: в плоскоклеточных карциномах уровни экспрессии SLPI обратно коррелируют с положительным статусом ВПЧ. Данный механизм позволяет объяснить и высокие уровни вирусной нагрузки, и персистенцию ВПЧ при герпетической инфекции [18].

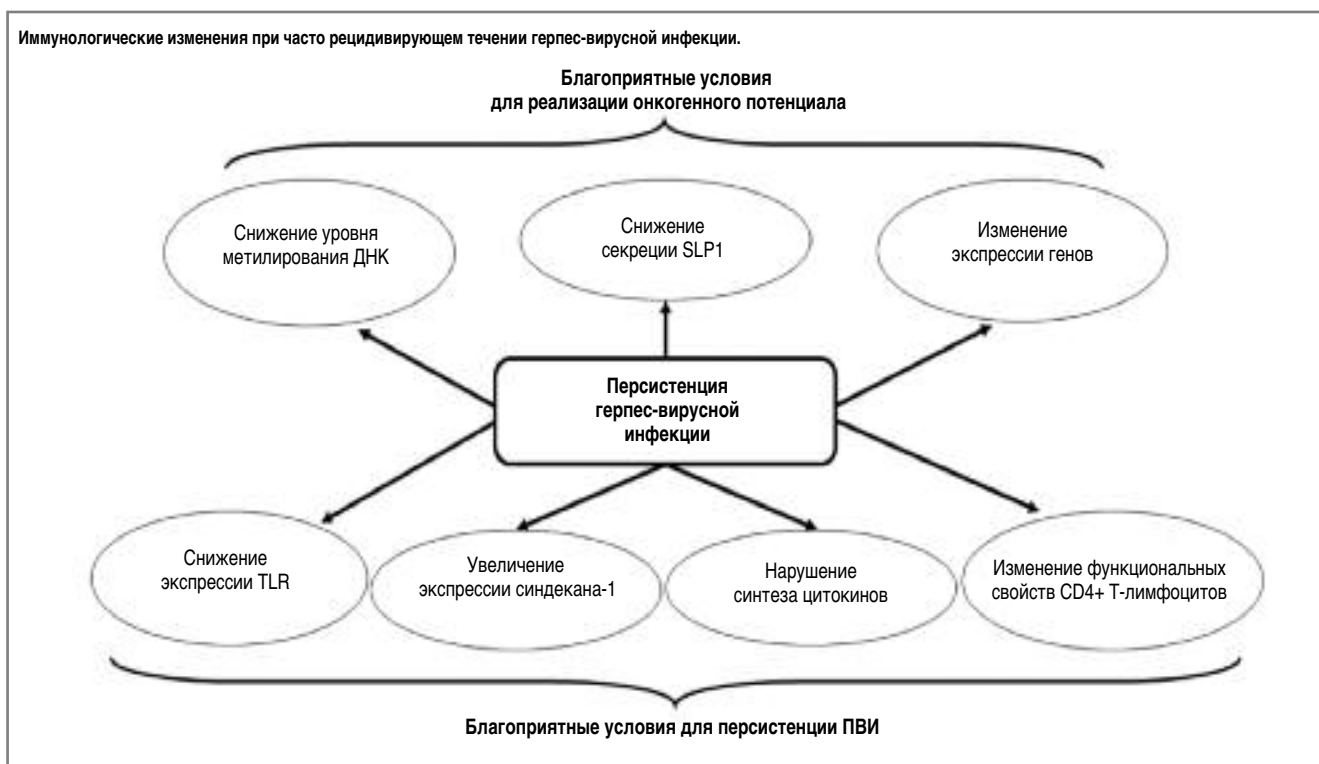
ВПП ассоциирован с морфофункциональными изменениями CD4+ T-лимфоцитов, при которых отмечается дисбаланс между уровнями про- и противовоспалительных цитокинов, в основном за счет выраженного снижения синтеза интерлейкина 32-го типа [19]. Индуцированная ВПП высокая концентрация синдекана-1 также способствует персистенции ВПЧ [20]. Персистенция ВПП приводит к снижению уровня экспрессии TLR, которые являются связующим звеном между врожденным и адаптивным иммунитетом [21].

Следует отметить, что рецидивирующее течение генитального герпеса приводит к стойкому качественному и количественному изменению микробиоты влагалища [22], при этом инфицирование клеточных и грибковых культур

ВПП ведет к усилению их адгезивной способности за счет усиления синтеза ферментов, разрушающих клеточный матрикс (например, гепариназа приводит к снижению количества гепарансульфата). Данные изменения лежат в основе дисбиотических нарушений и формирования биопленок. С другой стороны, деградация внеклеточного матрикса способна снижать барьерную функцию эпителия на пути распространения других инфекций [23].

С позиции эпигенетических изменений увеличение уровня метилирования генов в ответ на острую вирусную инфекцию является универсальной реакцией по защите генома соматических клеток от чужеродной ДНК. Однако особенности течения герпес-вирусной инфекции, длительная персистенция вирусной инфекции приводят к снижению уровня метилирования, что может вести к активной экспрессии генов, ответственных за пролиферацию и метаболитизм. В данном контексте хронизация герпес-вирусной инфекции приводит к снижению уровня метилирования генов, как следствие, создаются условия для промоции инициируемого ВПЧ канцерогенеза [24].

Таким образом, к настоящему времени получено достаточно данных о влиянии рецидивирующей герпетической инфекции на состояние иммунной системы, что может приводить к персистенции ПВИ. Терапия ациклическими нуклеозидами, назначаемая в супрессивном режиме, возможно, препятствует подавлению реакции иммунного ответа вследствие частых рецидивов герпес-вирусной инфекции, что в итоге может способствовать клиренсу ПВИ. С другой стороны, нельзя не принимать во внимание способность



противогерпетической терапии подавлять репликацию не только ВПГ, но и других вирусов (*Varicella zoster* и Эпштейна–Барр, цитомегаловируса и вируса герпеса человека 6-го типа), влияние которых на течение ПВИ и/или состояние иммунной системы может быть сходно с ВПГ.

Преимущества валацикловира для лечения пациентов с рецидивирующей герпетической инфекцией, локализованной в области гениталий

Для большинства больных с частыми рецидивами превентивная профилактическая терапия более целесообразна, чем эпизодическое лечение. В супрессивном режиме прием валацикловира в дозе 500 мг 1 раз в сутки ежедневно в течение 4–12 мес предотвращает рецидивы заболевания (они становятся достаточно редкими, а у некоторых пациентов возможна ремиссия в течение нескольких лет) и обеспечивает психологическое преимущество над лечением, проводимым во время обострений. Такой режим приема препаратов показан пациентам с редкими, но тяжелыми рецидивами, при наличии выраженных психосоциальных и психосексуальных реакций на обострение инфекции, в качестве предгравидарной подготовки, в том числе в программах вспомогательных репродуктивных технологий. Валацикловир назначается для профилактики инфицирования генитальным герпесом здорового партнера в дискордантных парах, если инфицированный партнер принимает его в качестве супрессивной терапии в сочетании с использованием барьерной контрацепции [10].

Валацикловир, представляющий собой L-валиновый эфир ацикловира – синтетического аналога ациклического пуринового нуклеозида, обеспечивает высокий уровень биодоступности препарата при приеме внутрь, повышая его биодоступность до 54% при приеме в дозе от 1 г. Достоинство валацикловира также состоит в том, что при пероральном приеме вне зависимости от приема пищи после последующего гидролиза в кишечнике и печени под действием фермента валацикловир-гидролазы создаются концентрации ацикловира в сыворотке крови и других внутренних средах, эквивалентные тем, которые достигаются только при внутривенном введении ацикловира [25]. Именно это позволяет пациентке уменьшить число приемов препарата при рецидиве до 2 раз в день и при супрессивной терапии – до 1 раза в день, что, несомненно, повышает комплаентность. Несмотря на необходимость при супрессивной терапии длительного приема препарата, доказано, что валацикловир обладает оптимальным профилем безопасности: противопоказания связаны с явными жизнеугрожающими состояниями или тяжелыми инфекциями, побочные эффекты, требующие отмены препарата, встречаются редко [10].

Литература/References

1. Van Der Pol B. Sexually transmitted infections in women. *Scand J Clin Lab Invest Suppl* 2014; 74 (244): 68–74.
2. Тапильская Н.И., Воробцова И.Н., Гайдуков С.Н., Прошин С.Н. Оценка эффективности и безопасности применения имицимода в лечении субклинических и клинических проявлений персистирующей папилломавирусной инфекции шейки матки у пациенток раннего репродуктивного возраста. *Гинекология*. 2015; 17 (1): 14–7. / *Tapil'skaya NI, Vorobtsova IN, Gaidukov SN, Proshin SN. Efficacy and safety of imiquimod in the treatment of sub-clinical and clinical forms of persistent cervical papillomavirus infection in patients of early reproductive age. Gynecology*. 2015; 17 (1): 14–7. [in Russian]
3. Rauls W, Tompkins W, Figueroa M, Melnick J. Herpesvirus type 2: association with carcinoma of the cervix. *Science (New York, NY)* 1968; 161 (847): 1255.
4. Hausen H. Human genital cancer: synergism between two virus infections or synergism between a virus infection and initiating events? *Lancet* 1982; 320 (8312): 1370–2.
5. Vonka V, Kanka J, Hirsch I et al. Prospective study on the relationship between cervical neoplasia and herpes simplex type-2 virus. II. Herpes

- simplex type-2 antibody presence in sera taken at enrollment. *Int J Cancer* 1984; 33 (1): 61–6.
6. Lehtinen M, Koskela P, Jellum E et al. Herpes simplex virus and risk of cervical cancer: a longitudinal, nested case-control study in the Nordic countries. *Am J Epidemiol* 2002; 156 (8): 687–92.
7. Cao S, Gan Y, Dong X, Lu Z. Herpes simplex virus type 2 and the risk of cervical cancer: a meta-analysis of observational studies. *Arch Gynecol Obstet* 2014; 290: 1059–66. DOI 10.1007/s00404-014-3365-7
8. Smith JS, Herrero R, Bosetti C et al. Herpes simplex virus-2 as a human papillomavirus cofactor in the etiology of invasive cervical cancer. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94: 1604–13.
9. Hoffmann M, Quabius ES, Tribius S et al. Human papillomavirus infection in head and neck cancer: the role of the secretory leukocyte protease inhibitor. *Oncol Rep* 2013; 29: 1962–8.
10. Генитальный герпес. Под ред. ААКубановой. Клинические рекомендации. Российское общество дерматовенерологов. М.: ДЭК-Пресс, 2010. / *Genital'nyi herpes. Pod red. AAKubanovoi. Klinicheskie rekomendatsii. Rossiiskoe obsbcestvo dermatovenerologov. M.: DEKS-Press, 2010. [in Russian]*
11. Hibma MH. The immune response to papillomavirus during infection persistence and regression. *Open Virol J* 2012; 6: 241–8. DOI: 10.2174/1874357901206010241
12. Amador-Molina A, Hernández-Valencia JF, Lamoyi E et al. Role of innate immunity against human papillomavirus (HPV) infections and effect of adjuvants in promoting specific immune response. *Viruses* 2013; 5 (11): 2624–42. DOI: 10.3390/v5112624
13. Прошин С.Н., Глушаков Р.И., Шабанов П.Д. и др. Значение экспрессии TLR-рецепторов для выбора фармакологической коррекции патологии шейки матки и эндометрия. *Гены и клетки*. 2011; 6 (1): 91–7. / *Proshin SN, Glushakov RI, Shabanov P.D. et al. Znachenie ekspressii TLR-retseptorov dlia vybora farmakologicheskoi korektsii patologii sbeiki matki i endometrii. Geny i kletki*. 2011; 6 (1): 91–7. [in Russian]
14. Wabid B, Ali A, Idrees M, Rafique S. Immunotherapeutic strategies for sexually transmitted viral infections: HIV, HSV and HPV. *Cell Immunol* 2016; 310: 1–13. DOI: 10.1016/j.cellimm.2016.08.001
15. Jemon K, Leong CM, Ly K et al. Suppression of the CD8+ T cell response by human papillomavirus type 16 E7 occurs in Langerhans cell-depleted mice. *Sci Rep* 2016; 6: 34789. DOI: 10.1038/srep34789
16. Guidry JT, Scott RS. The interaction between human papillomavirus and other viruses. *Virus Res* 2017; 231: 139–47. DOI: 10.1016/j.virusres.2016.11.002
17. Joseph G, Skeate T, Tania B et al. Herpes simplex virus downregulation of secretory leukocyte protease inhibitor enhances human papillomavirus type 16 infection. *J Gen Virol* 2016; 97: 422–34. DOI: 10.1099/jgv.0.000341
18. Woodbam AW, Raff AB, Raff LM et al. Inhibition of Langerhans cell maturation by human papillomavirus type 16: a novel role for the annexin A2 heterotetramer in immune suppression. *J Immunol* 2014; 192: 4748–57.
19. Mesquita PMM, Preston-Hurlburt P, Keller MJ et al. Role of Interleukin 32 in Human Immunodeficiency Virus Reactivation and Its Link to Human Immunodeficiency Virus-Herpes Simplex Virus Coinfection. *J Infect Dis* 2017; 215 (4): 614–22. DOI: <https://doi.org/10.1093/infdis/jiu612>
20. Huang HS, Lambert PF. Use of an in vivo animal model for assessing the role of integrin $\alpha 6 \beta 4$ and syndecan-1 in early steps in papillomavirus infection. *Virology*. 2012; 433: 395–400.
21. Cermelli C, Orsi CF, Ardizzoni A et al. Herpes simplex virus type 1 dysregulates antifungal defenses preventing monocyte activation and downregulating toll-like receptor-2. *Microbiol Immunol* 2008; 52 (12): 575–84.
22. Shamon B, Gajer P, Yi TJ et al. Distinct effects of the cervicovaginal microbiota and herpes simplex type 2 infection on female genital tract immunology. *J Infect Dis* 2017; 215 (9): 1366–75. DOI: <https://doi.org/10.1093/infdis/jix088>
23. Plotkin BJ, Sigar IM, Tiwari V, Halkyard S. Herpes simplex virus (HSV) modulation of *Staphylococcus aureus* and *Candida albicans* initiation of HeLa 299 cell-associated biofilm. *Curr Microbiol* 2016; 72: 529–37. DOI 10.1007/s00284-015-0975-7
24. Satapaty S, Batra J, Jeet V et al. MicroRNAs in HPV associated cancers: small players with big consequences. *Expert Rev Mol Diagn* 2017; 17 (7): 711–22. DOI: 10.1080/14737159.2017.1339603
25. Косарев В.В., Бабанов С.А. Клиническая фармакология и рациональная фармакотерапия. М.: Вузовский учебник; ИНФРА-М, 2012. / *Kosarev VV, Babanov SA. Klinicheskaia farmakologiya i ratsional'naiia farmakoterapiia. M.: Vuzovskii uchebnik; INFRA-M, 2012. [in Russian]*

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Тапильская Наталья Игоревна – д-р мед. наук, проф., проф. каф. акушерства и гинекологии (с курсом гинекологии детского и подросткового возраста), проф. каф. онкологии, детской онкологии и лучевой терапии ФГБОУ ВО СПбГПМУ. E-mail: tapnatalia@yandex.ru

Воробцова Ирина Николаевна – канд. мед. наук, доц. каф. акушерства и гинекологии (с курсом гинекологии детского и подросткового возраста) ФГБОУ ВО СПбГПМУ

Глушаков Руслан Иванович – канд. мед. наук, и. о. зав. отд-нием вспомогательных репродуктивных технологий клиники акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО «ВМА им. С.М.Кирова»