

HAMILƏ QADINLARDA İNSAN PAPILOMA VİRUSU (İPV)

N.A. Qurbanova, Z.F. Mehdiyeva

Ə. Əliyev adına Azərbaycan Dövlət Həkimləri Təkmilləşdirmə İnstitutu Mamalıq və ginekologiya kafedrası, Bakı, Azərbaycan

Açar sözlər: hamilə qadınlar, insan papilloma virusu (İPV), hamiləliyin nəticəsi, vaxtından əvvəl doğuş, düşük, preeklampsiya

İnsan papilloma virusu (İPV) uşaqlıq boynu xərçənginin törədicisi və qadınlarda yumurtalıq və endometrial xərçəngin şübhəli törədicisidir. Bu, hamiləlik zamanı mənfi nəticələrlə bağlıdır. Bu günə qədər regional və qlobal səviyyədə hamilə qadınlar arasında İPV infeksiyasının yayılması barədə heç bir təxmin yoxdur. Təqdim olunan icmal araşdırmanın məqsədi İPV-nin hamiləlik nəticələri ilə əlaqəsi haqqında mövcud məlumatları təhlil etmək idi.

Material PubMed/MEDLINE, Scopus, Web of Science, Embase-dən son 10-15 il ərzində əldə edilən məlumatlar idi.

İnsan papillomavirusu (İPV), tez-tez qeyri simptomuz olan və öz-özünə həll olunan ən çox yayılmış cinsi yolla ötürülən infeksiyadan (CYÖİ) məsul olan bir qrup ümumi virusu əhatə edir. Bu virus həm də anogenital və orofaringeal bədxassəli şişlərin inkişafı ilə bağlıdır [1-3].

Gənc və reproduktiv yaş dövründə olan qadınlar (20-35 yaş) İPV-yə yoluxma riski yüksəkdir. Bu yaşda qadınlar daha çox cinsi aktivdirlər və hamilə qadınların əsas qrupunu təşkil edir. Hamiləlik dövründə hormonal səviyyələrin və immunitet reaksiyasının dəyişməsi İPV infeksiyasının mövcudluğuna və ya davamlılığına kömək edə bilər.

Kiçik, iki telli, zərfsiz DNT virusları ailəsi olan Papillomaviridae, DNT ardıcılığı ilə tapılan genomik fərqlər əsasında müəyyən edilmiş 200-dən çox İPV növünü əhatə edir [4]. Filogenetik olaraq papillomaviruslar 53 cinsə birləşir, bunlardan beşi insanlar üçün yoluxucudur: alfa, beta, qamma, mu və nu [5]. Uşaqlıq boynu (servikal) xərçəng üçün onkogen potensialdan asılı olaraq, İPV ştamları ənənəvi olaraq aşağı riskli (AR) və yüksək riskli (YR) İPV-yə bölünür [6]. İPV-nin yaratdığı müxtəlif epitelial xəstəlikləri yalnız epitelial daxildə ötürülməsi və yayılması üçün fərqli strategiyalarla deyil, həm də immunitet sistemi ilə müxtəlif qarşılıqlı təsirləri ilə əlaqələndirilir. Papillomavirusların təkamülü, müxtəlif növlərlə fərqli xəstəliklərlə əlaqəli olaraq, müəyyən epitelial

sahələrinə uyğunlaşmalarına imkan verdi. Beləliklə, tropizmdən asılı olaraq HPV iki əsas qrupa bölünür, yəni dəri İPV və selikli qişaların İPV [7].

Hamilə qadınlarda İPV-nin yayılması, hamilə olmayan qadınlarla müqayisədə hamilə qadınlar arasında İPV-yə yoluxma riskinin daha yüksək olduğunu göstərən bir neçə tədqiqatlarda araşdırılmışdır. Hamilə qadınlar arasında İPV yayılması ilə bağlı araşdırma məlumatlarını toplayan sistemik icmalda, P. Liu et al. İPV-nin ümumi yayılmasının hamilə qadınlarda 16,82%, hamilə olmayan qadınlarda isə 12,25% olduğu aşkar edilmişdir [8]. D. Luo və digərləri yaşlarına uyğun gələn hamilə qadınlar və hamilə olmayan qadınlar arasında hadisə-kontrol tədqiqatı aparmış və keçmiş qrupda sonuncu ilə müqayisədə İPV-nin əhəmiyyətli dərəcədə daha yüksək yayılmasını aşkar etmişlər: müvafiq olaraq 24,2% və 14,8% [9]. Hamilə qadınlarda aparılan tədqiqatların əksəriyyəti uşaqlıq boynunda [8,9] infeksiya axtarsada, İPV DNT-si cift [10], amniotik maye və göbək bağında da aşkar edilmişdir [11]. İPV-in bu toxumalarda olması infeksiyanın uşağa şaquli ötürülməsini nəzərdə tutur [12].

Güman edilir ki, İPV infeksiyası və/və ya davamlılığı yarı allojenik dölün immunitet toleranlığını qorumağa yönəlmiş dəyişdirilmiş immunoloji uyğunlaşmalarla asanlaşdırılır [13]. İnsan trofoblastlarının təkcə İPV reseptorlarına malik olmadığı, həm də İPV DNT replikasiyasını təşviq etdiyi göstərilmişdir. Trofoblast hüceyrə xətlərindən istifadə edərək, aşkar edilib ki, İPV infeksiyası trofoblast hüceyrələrinin sayının azalmasına gətirib çıxarır və onların endometrial hüceyrələrə yapışma qabiliyyətini maneə törədir. Onkogen komponent E7-nin tətbiqi sürətli hüceyrə ölümü ilə nəticələndi və E7-nin trofoblastlarda apoptozu təşviq etdiyi fərziyyəsini dəstəklədi. Həm E6, həm də E7 qəbulu zamanı endometrial hüceyrə bağlanması azalması müşahidə oluna bilər ki, bu da embrionun xaric edilməsinə səbəb ola bilər [11].

İPV klirensinin hamiləlik dövründə azaldığı, yüksək viral yüklərin hamiləliyin dəyişdirilmiş immun reaksiya ilə təyin olunduğu fərziyyəsinə uyğun olaraq davamlılığı daha da gücləndirdiyi göstərilmişdir [14]. Lakin, bu tendensiya ilk iki trimestrdə müşahidə oluna bilər, doğuşdan sonrakı dövr isə İPV klirensinin artması ilə xarakterizə olunur. Bu gecikmə ilk iki trimestrin kompensasiyası üçün kifayət kimi görünür, çünki 12 aylıq müddətdə hamilə və hamilə olmayan qadınlarda İPV-nin məcmu klirens nisbətinin oxşar olduğu müşahidə edilmişdir [11]. Tədqiqatlar həm də İPV-yə qarşı IgA anticisimlərinin İPV-müsbət hamilə xəstələrdə həm birinci trimestrdə, həm də doğuşdan sonrakı erkən dövrdə əhəmiyyətli dərəcədə artdığını göstərdi. Bununla belə, yerli anticism istehsalı olduqca zəifdir, ehtimal ki, yerli immun cavabın qismən bastırılması ilə əlaqədardır [11].

İPV və hamiləlik nəticələri. Hamiləlik dövründə yoluxucu patogenlərin hamiləliyin mənfi nəticələrinə, eləcə də bir sıra ağır neonatal fəsadlara səbəb olduğu dəfələrlə sübut edilmişdir. Bununla belə, HPV-nin hamiləliyin inkişafı və nəticəsi ilə əlaqəsi tam aydın deyil və tədqiqatlar bir qədər ziddiyyətli nəticələr verdi. Bəzi müəlliflər heç bir əlaqə görməsələr də [15], digərləri vaxtından əvvəl doğuş [16], spontan abort [17], döl qişalarının vaxtından əvvəl cırılması [18], hamiləliklə bağlı hipertenziv pozulmalar [19], bətdaxili inkişaf ləngiməsi [20], doğuş zamanı aşağı çəkili uşağın olması [21] və dölün ölümü [19] kimi müxtəlif mənfi hamiləlik nəticələrini vurğulamışlar. Bununla belə, öyrənilən müxtəlif nümunə ölçüləri, daha çox və ya daha az ciddi metodologiya və müxtəlif dəyişənlər üçün təsadüfi itkin dəyərlər nəzərə alınmaqla, tədqiqatlar arasında müəyyən dərəcədə uyğunsuzluq gözlənilir.

Vaxtından əvvəl doğuş. Bətdaxili infeksiya tez-tez anadangəlmə immunitet sistemini aktivləşdirərək vaxtından əvvəl doğuşa səbəb olur. İmmun sistemi mikroorqanizmlərdə patogenlə əlaqəli molekulyar nümunələri (PAMPs) müəyyən etmək üçün nümunənin tanınması reseptorlarından (PRR) istifadə edir və sonra iltihabonu və xemotaksik sitokinlərin sərbəst buraxılmasına səbəb olur. Nəticədə, prostaglandinlərin sintezi stimullaşdırılır, bu da öz növbəsində uşaqlığın yığılmasını artırır. İnfeksiyalar ya endoservikal kanaldan qalxan, ananın qanı ilə hematogen yayılma yolu ilə ciftə çata və ya periton boşluğundan uşaqlıq boruları vasitəsilə retrograd şəkildə yayıla bilər. Erkən doğuş və Ureaplasma urealyticum, Mycoplasma hominis, Fusobacterium spp və Streptococcus agalactiae kimi bakteriyalar

arasında əlaqə olmasına baxmayaraq, tədqiq edilmiş və təsdiq edilmişdir. Lakin vaxtından əvvəl doğuşda viral infeksiyaların iştirakına dair sübutlar məhduddur, xüsusən də viral infeksiyalar bir neçə xarakterik və ya xüsusi olaraq tanınan izlər buraxdığı üçün.

İPV infeksiyasının hamiləlik nəticələrinə necə təsir göstərməsinin potensial mexanizmlərindən biri vaginal mikrobiotada vaxtından əvvəl doğuşa səbəb olan immun-iltihab reaksiyasına səbəb olan dəyişikliklərdir [22]. Bundan əlavə, asanlıqla çoxalda bilən trofoblast hüceyrələrini yoluxduraraq, İPV ciftin funksional aktivliyində narahatlığına səbəb olur və bununla da vaxtından əvvəl doğuşa təkan verir [11]. 2153 qadının retrospektiv kohort tədqiqatında A. Cotton-Caballero et al. döl qişalarının vaxtından əvvəl cırılması səbəbindən vaxtından əvvəl doğuş hallarının artdığını müəyyən etdilər [23]. J. Niyibizi et al. tərəfindən aparılan HERITAGE kohort tədqiqatı 899 hamilə qadını əhatə etdi və müəyyən etdi ki, davamlı HR-İPV infeksiyası vaxtından əvvəl doğuş riskinin əhəmiyyətli dərəcədə artması ilə nəticələnir [24]. Eynilə, J. Wiik et al. İPV infeksiyası və/yaxud servikal intraepitelial neoplaziya olan qadınlarda, xüsusən də əvvəlcədən müalicə olunarsa, vaxtından əvvəl doğuş riskinin artdığını aşkar etdi [22].

Lakin bu fərziyyələrə baxmayaraq, bütün tədqiqatlar bu əlaqəni sübut etməmişdir. Bu sahədə mübahisələrə töhfə verən M.C. Aldhous et al. sübuta uyğun araşdırmasıdır ki, İPV səbəb olduğu ağır uşaqlıq boyun zədələnmələri vaxtından əvvəl doğuş riskini artırır, lakin yalnız İPV infeksiyası deyil [16]. 271 xəstə üzərində aparılan perspektiv hadisə-nəzarət tədqiqatında L.M.M. Ambühl et al. tipindən asılı olmayaraq placentada İPV ilə spontan vaxtından əvvəl doğuş arasında heç bir əlaqə tapmadılar [25]. A. Subramaniam et al. həmçinin 2321 xəstənin retrospektiv kohort tədqiqatında ananın İPV infeksiyası ilə vaxtından əvvəl doğuş arasında əlaqə tapa bilmədilər [15]. Təbii ki, bütün tədqiqatlarda kohortların nisbətən kiçik ölçüsündən tutmuş hamiləlik zamanı aparılan testlərin sayına və nümunələrin toplanmasına qədər məhdudlaşdırıcı amillər var. Buna görə də, reproduktiv nəticələri yaxşılaşdırmaq üçün İPV-nin vaxtından əvvəl doğuşda iştirakına dair daha çox elmi sübuta ehtiyac var.

İPV və düşük. Hamiləlik itkisi dölün ölümünü təsvir edir və hamiləliyin 22-ci həftəsindən əvvəl baş verdikdə, dölün çəkisi 500 q-dan az olması aid edilə bilər [26]. Dəqiq etiologiyani həmişə müəyyən etmək mümkün olmasa da, düşüklərin yarısından çoxunun xromosom anomaliyaları ilə bağlı olduğu təxmin edilir [27]. Digər səbəblər arasında ananın sağlamlığının pis

olması və hamiləlikdən əvvəl artıq çəki, uşaqlıq anomaliyaları, teratogenlərə, alkoqol və/və ya tütünü erkən məruz qalma və hamiləlik zamanı infeksiyalar daxildir [28]. Hamiləlik dövründə baş verən yüngül immunosupressiyaya səbəb olan təbii öldürücü hüceyrələrin sayının azalmasının hamilə qadınların infeksiyalara, o cümlədən virus infeksiyalara qarşı həssaslığının əsasını təşkil etdiyi düşünülür. Hamilə qadınlarda İPV infeksiyası riski artdığından və İPV DNT-si təkcə uşaqlıq boynunda deyil, həm də ciftədə, amniotik mayədə və membranlarda olduğu üçün spontan abort məsələ dəfələrlə yüksəldi [8].

Lakin, nəticələr ziddiyyətlidir. Məsələn, L.M.M. Ambühl et al. [25] tərəfindən aparılan sistemik bir ədəbiyyat axtarışı, spontan abort etdirən qadınlar arasında İPV-nin daha yüksək yayılmasını aşkar etdi və buna açıq bir səbəb rolu vermədi. Xüsusilə, normal hamiləliklərdən cift toxuma nümunələri 8.3%-də İPV pozitiv olduğu halda, spontan abortla bitən hamiləliklər 24.9%-də İPV pozitiv idi [25]. Bu nəticələr, planlı abortlarla müqayisədə spontan abort məhsullarında İPV-müsbət nümunələrin daha yüksək nisbətlərini aşkar edən əvvəlki tapıntıları əks etdirir. Eynilə, L. Bober et al. spontan abortla bitən hamiləliklərdə trofoblast hüceyrələrində normal hamiləliklərə nisbətən daha yüksək HR-İPV nisbətlərini müşahidə edərək hematogen yolla yoluxmasının mümkünliyünü vurğuladılar [29].

Ümumiyyətlə, İPV ilə spontan abort arasındakı əlaqəni araşdıran tədqiqatlar, bunun xaricində nisbətən kiçik nümunə ölçüləri ilə məhdudlaşan ziddiyyətli nəticələr bildirirlər. Düşük hamiləliyin ən çox görülən mənfi nəticəsi olaraq qaldığından, bu məsələ ilə bağlı əlavə tədqiqatlara ehtiyac var.

İPV və preeklampsiya. Preeklampsiya və ya hamiləliyin səbəb olduğu hipertenziya, hamiləliyin ikinci yarısında və ya doğuşdan sonrakı dövrdə baş verə biləcək potensial ciddi bir ağırlaşmasıdır və artan proteinuriya ilə əlaqəli ola biləcək qan təzyiqi və hədəf orqanların zədələnməsindən ibarətdir. Yüngül hallarda ana və dölün nəticələri ümumiyyətlə əlverişli olsa da, daha ağır hallarda xəstələnmə və ölüm riski yüksək olaraq qalır. Bundan əlavə, preeklampsiya olan xəstələrdə sonrakı həyatda ürək-damar və/və ya böyrək xəstəliklərinin inkişaf riski var [30]. Dünya üzrə preeklampsiya nisbətlərinin təhlili göstərdi ki, bu xəstəlik hamiləliklərin demək olar ki, 5%-də baş verir [30]. Preeklampsianın inkişafı üçün risk faktorlarına preeklampsiya ilə ağırlaşmış əvvəlki hamiləlik, əvvəllər mövcud olan hipertoniya, şəkərli diabet, sistemli qırmızı qurd

eşənəyi və antifosfolipid sindromu kimi autoimmun xəstəliklər və xroniki böyrək xəstəliyi daxildir. Bununla belə, getdikcə daha aydın olur ki, infeksiya nəticəsində yaranan iltihab və endotelial disfunksiyası preeklampsianın inkişafında rol oynaya bilər. Məsələn, Sitomeqalovirus, Chlamydia pneumoniae və Helicobacter pylori kimi xroniki ana infeksiyalarının da preeklampsianın inkişafında rol oynadığı bir sıra tədqiqatlarda sübut edilmişdir [11].

Bir neçə tədqiqat İPV infeksiyasının preeklampsianın inkişafında potensial iştirakını araşdırdı, lakin nəticələr əksinə oldu. 2008-ci ildə L.M. Gomez et al. 108 nəfərin iştirakı ilə bir vəziyyətə nəzarət araşdırması apardılar və aşkar etdilər ki, preeklampsiyalı xəstələrinin cift nümunələrində İPV DNT-nin yayılması nəzarətdə olanlarla eynidir [31]. Daha sonra G.Cho et al. 311 hamilə qadın üzərində kəşifən bir araşdırma aparıb və HR-İPV (doğuşdan altı həftə sonra aşkar edildi) hamilə qadının preeklampsiya inkişaf riskinə heç bir təsir göstərmədiyini müəyyən etdilər [18]. Eynilə, 15357 qadının retrospektiv kohort tədqiqatında M. Nimrod et al. oxşar nəticələr bildirdilər. Lakin, araşdırmalarına doğuşdan 2 il əvvəl və ya hamiləliyin ilk trimestrində alınan Pap-yaxmaları daxil edilmişdir [32]. Digər tərəfdən, M. McDonald et al. antenatal baxım üçün təqdimat zamanı Pap-yaxma götürmüş 942 xəstədən ibarət daha kiçik bir nümunədə oxşar retrospektiv kohort tədqiqatı aparmışdılar. Onlar HR-İPV-nin preeklampsiya riskinin təxminən iki qat artmasına töhfə verdiyini aşkar etdilər [33]. T.L. Slater et al. daha sonra plasentanın HR-İPV tədqiqatında oxşar nəticələr əldə etdilər [34]. Ümumiyyətlə, bu mövzuda az araşdırma aparılmışdır, yəni İPV infeksiyası hələ preeklampsianın inkişafı üçün risk faktoru kimi təsbit edilə bilməz.

Dölün bətn daxili inkişaf ləngiməsi. Dölün bətn daxili inkişaf ləngiməsi (DBİL), dölün hamiləlik həftəsinə görə gözlənilmədiyi kimi böyümədiyi zaman meydana gəlir. DBİL döl böyümənin gerilməsinə (DBG) və hamiləlik yaşı üçün kiçik böyüməni (HYB) əhatə edir [35]. HYB dölləri konstitusiyaya baxımından kiçik olsa da, qeyri-normal faktor nəticəsində dölün çəkisi hamiləlik yaşı üçün 10-cu presentildən aşağı düşdükdə DBG diaqnozu qoyulur, və bu, perinatal ölüm və xəstələnmənin çox vacib bir səbəbidir [35]. Genetika ilə birlikdə ana və cift faktorlar dölün böyüməsinə kömək edir. Konstitusiyaya görə kiçik uşaqlar normal inkişaf etmiş və adekvat nisbətlərə malik olsalar da, HYB olan uşaqlar adətən qidalanmadan və/yaxud dismorfizmdən əziyyət çəkir [35]. Ana, döl və ciftə təsir edən amillərin birləşməsi adətən HYB ilə

nəticələndir. Ana tərəfdən olan səbəblərə xroniki hipertoniya, şəkərli diabet, ürək-damar xəstəlikləri, autoimmun xəstəliklər və infeksiyalar, həmçinin siqaret çəkmə, spirt istehlakı və mayalanmadan əvvəl aşağı bədən kütləsi indeksi kimi xəstəliklər daxildir [36]. Cift disfunksiyası DBİL-nin başqa bir aparıcı səbəbidir və preeklampsiya, qan damar anomaliyaları və ya trombofilia nəticəsində meydana gəlir və idiopatik də ola bilər. Bətdaxili səbəblərə geniş şəkildə genetik anomaliyalar, anadangəlmə qüsurlar, metabolik pozulmalar və bətdaxili infeksiyalar daxildir [36].

Tədqiqatlar DBİL-in inkişafında ananın İPV infeksiyasının rolunu təsdiqlədi. Belə ki, T.L Slatter et al. desidual və endometrial İPV-ni araşdıran 339 hamiləlik kohortunu tədqiq edib, aşkar etdilər ki, İPV infeksiyası yalnız yüksək DBİL nisbətləri ilə deyil, həm də vaxtından əvvəl doğuş və kəskin xorioamnionitlə bağlıdır [34]. J.H. Ford et al. pozitiv Pap-yaxmaların üçüncü presentildən daha az çəkiddə körpə doğma riski ilə əlaqəsini araşdırdılar. Tədqiqatda 31827 qadın iştirak etmişdir. Müəlliflər aşkar ediblər ki, qeyri-normal Pap-smear olan anaların digər risk faktorlarından asılı olmayaraq çəkisi üçüncü presentildən aşağı və çox aşağı doğum çəkisi olan uşaq sahibi olmaq riski yüksəkdir [20].

İPV və döl qışaların vaxtından əvvəl cırılması. Döl qışaların vaxtından əvvəl cırılması (DQVƏC) hamiləlik hallarının təxminən 10% - də baş verən və həm ana, həm də yenidöğülmuş körpə üçün risklərə səbəb olan bir ağırlaşmadır. DQVƏC nəticəsində yarana biləcək ağırlaşmalara ciftin ayrılması, dölün ağciyər hipoplaziyası, göbək ciyəsinin prolapsı və/yaxud hipoksiya səbəbindən dölün distressi daxildir. Lakin, infeksiya həm ana, həm də körpə üçün DQVƏC-in ən ciddi nəticəsi olaraq qalır və hesabatlar göstərir ki, DQVƏC-dən əziyyət çəkən hamiləliklərin üçdə birində xorioamnionit inkişaf edə bilər. Digər tərəfdən, infeksiya da vaxtından əvvəl doğuşa səbəb ola bilər, uşaqlyq yolu və uşaqlyq boynu infeksiyaları ən mühüm risk faktorlarından biridir. DQVƏC ilə bağlı digər amillərə polihidramnion və çoxdöllü hamiləlik, uşaqlyq boynunda tikiş (serklaj), tütün istifadəsi daxildir [37].

İPV və DQVƏC arasındakı əlaqəyə gəldikdə, bir sıra tədqiqatlar onun bu xəstəlikdə iştirakını təhlil etmişdir. Məsələn, G. Cho et al. xüsusilə, həm HR-İPV-müsbət, həm də HR-İPV-mənfi qadınlarda DQVƏC-un xəstələnmə dərəcələri tədqiq edilmişdir [18]. Onların araşdırması müəyyən etdi ki, HR-İPV-yə yoluxmuş qadınların 27,3%-i HR-İPV mənfi qrupunda 14,2%-lə müqayisədə ($p = 0,029$) HR-İPV

ilə yoluxmuş qadınların İPV-yə səbəb olan DQVƏC inkişaf riskinin artdığını vurğulayır [18]. İPV pozitiv hamilə qadınlarda DQVƏC inkişaf riskinin artdığını aşkar edən A. Cotton-Caballero araşdırması bir qədər oxşardır [23]. Eynilə, əvvəllər doğmamış qadınların 400,583 birdömlü doğuşu ilə bağlı retrospektiv J. Wiik et al. tədqiqatı aşkar etdi ki, İPV infeksiyası (istər servikal İPV testi, istərsə də sitologiya ilə) DQVƏC ilə əhəmiyyətli dərəcədə əlaqəlidir [22]. Digər tərəfdən, 20 xəstə seriyasında, kiçik bir nümunəyə baxmayaraq, L. Giambanco et al. İPV-nin DQVƏC inkişaf riskini artırmadığını aşkar etdi [38].

İPV və dölün ölümü. Halların təxminən dördüdə birində etiologiyası bilinməsə də, perspektivli bir araşdırma, halların təxminən üçdə ikisinin ciftin disfunksiya ilə bağlı ola biləcəyini göstərdi [11]. T.L. Slatter et al. ana İPV infeksiyası ilə fetal ölüm arasında bir əlaqə tapan ilk tədqiqatçılar idi, baxmayaraq ki, bu əlaqə hərtərəfli öyrənilməmişdir [10]. Daha dəqiq desək, dölün bətdaxili ölüm hallarının 81%-i (13/16) əvvəllər heç bir xəstəlik olmadan İPV-pozitiv analar tərəfindən törədilib ki, bu da müəlliflərə virus infeksiyası ilə fetal ölüm arasında əlaqə yaratmağa imkan verib [10]. Qısa müddət sonra A. Subramaniam et al. daha böyük bir nümunə üzərində başqa bir araşdırma apardılar və oxşar nəticələr əldə etdilər [15]. Lakin, son araşdırmada fetal ölüm ikincili bir nəticə olduğundan, müəlliflər bu əlaqə ilə bağlı qəti bir nəticə çıxara bilmədilər [15].

Yekun. Beləliklə, hamilə qadınlarda İPV-nin yayılması hamilə olmayanlara nisbətən daha yüksəkdir. Hamiləliyin yüngül immunosupressiya vəziyyəti olduğunu nəzərə alsaq, hamilə qadınlarda İPV təzahürləri daha şiddətli ola bilər. Hamiləlik zamanı İPV infeksiyası ilə yoluxma həm ananın, həm də körpənin sağlamlığına mənfi təsir göstərərək, spontan abort, vaxtından əvvəl doğuş, preeklampsiya, dölün bətdaxili inkişaf ləngiməsi, döl qışaların vaxtından əvvəl cırılması və hətta dölün ölümü kimi ciddi hamiləlik fəsadlarının riskini artırır. Mütləq nəticələrə potensial qərəzlilik və nisbətən az sayda tədqiqat mane olsa da, biz qəti şəkildə inanırıq ki, bu problemi tam həll edən gələcək tədqiqatlar İPV ilə hamiləliyin mənfi nəticələri arasında səbəb-nəticə əlaqəsinin mövcudluğunu təsdiq edəcək. Bundan əlavə, İPV immunizasiya proqramlarının geniş tətbiqinə başlanılmalı və davam etdirilməlidir, çünki bu, təkcə uşaqlyq boynu xərçəngi hallarının deyil, həm də uşaqlyq boynu konizasiyası ilə bağlı vaxtından əvvəl doğuş riskini, həmçinin İPV infeksiya ilə bağlı mənfi hamiləlik nəticələrini azaldacaq.

SUMMARY

Human papilloma virus in pregnant women

N.A. Gurbanova, Z.F. Mehdiyeva

*Department of Obstetrics and Gynecology
Azerbaijan State Advanced Training Institute for
Doctors named after A.Aliyev, Baku, Azerbaijan*

Key words: *pregnant women, human papilloma virus, pregnancy outcome, premature birth, miscarriages, preeclampsia*

The review article presents the results of an analysis of modern studies on the prevalence of human papillomavirus (HPV) and its effect on pregnancy outcomes. Data on the association of HPV with premature birth, miscarriage, preeclampsia, fetal growth retardation, and fetal death are presented. Based on the review of modern literature in the PubMed/MEDLINE, Scopus, and Web of Science databases, it is hoped that further studies fully devoted to this issue will confirm the existence of a causal relationship between HPV and adverse pregnancy outcomes.

РЕЗЮМЕ

Вирус папилломы человека у беременных женщин

Н.А. Курбанова, З.Ф. Мехтиева

*Азербайджанский Государственный Институт
Усовершенствования Врачей имени Азиза Алиева
Кафедра акушерства и гинекологии,
Баку, Азербайджан*

Ключевые слова: *беременные, вирус папилломы человека, исход беременности, преждевременные роды, выкидыши, преэклампсия*

В обзорной статье представлены результаты анализа современных исследований, посвященных распространенности вирусу папилломы человека (ВПЧ) его влияния на исходы беременности. Приводятся данные о связи ВПЧ с преждевременными родами, выкидышем, преэклампсией, задержкой роста плода, смертью плода. На основании проведенного обзора современной литературы в базах данных PubMed/MEDLINE, Scopus, Web of Science выражается надежда, что дальнейшие исследования, полностью посвященные этому вопросу, подтвердят существование причинно-следственной связи между ВПЧ и неблагоприятными исходами беременности.

ƏDƏBİYYAT

1. McQuillan G., Kruszon-Moran D., Markowitz L.E., Unger E.R., Paulose-Ram R. Prevalence of HPV in Adults Aged 18–69: United States, 2011–2014. National Center for Health Statistics; Atlanta, GA, USA: 2017. p. 1–8. NCHS Data Brief.
2. Sehnal B., Zikan M., Nipcova M., Dusek L., Cibula D., Slama J. The association among cervical, anal, and oral HPV infections in high-risk and low-risk women. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* X. 2019;4:100061. doi: 10.1016/j.eurox.2019.100061.
3. Otter S., Whitaker S., Chatterjee J., Stewart A. The Human Papillomavirus as a Common Pathogen in Oropharyngeal, Anal and Cervical Cancers. *Clin. Oncol.* 2019;31:81–90. doi: 10.1016/j.clon.2018.10.004.
4. Park E., Kim J.-Y., Choi S., Kim D.S., Oh Y.L. Carcinogenic risk of human papillomavirus (HPV) genotypes and potential effects of HPV vaccines in Korea. *Sci. Rep.* 2019;9:12556. doi: 10.1038/s41598-019-49060-w.
5. de Villiers E.M., Fauquet C., Broker T.R., Bernard H.U., zur Hausen H. Classification of papillomaviruses. *Virology.* 2004;324:17–27. doi: 10.1016/j.virol.2004.03.033.
6. Braaten K.P., Laufer M.R. Human Papillomavirus (HPV), HPV-Related Disease, and the HPV Vaccine. *Rev. Obstet. Gynecol.* 2008;1:2–10.
7. Egawa N., Egawa K., Griffin H., Doorbar J. Human Papillomaviruses; Epithelial Tropisms, and the Development of Neoplasia. *Viruses.* 2015;7:3863–3890. doi: 10.3390/v7072802.

8. Liu P., Xu L., Sun Y., Wang Z. The prevalence and risk of human papillomavirus infection in pregnant women. *Epidemiol. Infect.* 2014;142:1567–1578. doi:10.1017/S0950268814000636.
9. Luo D., Peng M., Wei X., Pan D., Xue H., Xu Y., Dong B. Prevalence of Human Papillomavirus and Genotype Distribution in Pregnant and Non-Pregnant Women in China. *Risk Manag. Healthc. Policy.* 2021;14:3147–3157. doi: 10.2147/RMHP.S288838.
10. Slatter T.L., Hung N.G., Clow W.M., Royds J.A., Devenish C.J., Hung N.A. A clinicopathological study of episomal papillomavirus infection of the human placenta and pregnancy complications. *Mod. Pathol.* 2015;28:1369–1382. doi: 10.1038/modpathol.2015.88.
11. Condrat CE, Filip L, Gherghe M, Cretoiu D, Suciuc N. Maternal HPV Infection: Effects on Pregnancy Outcome. *Viruses.* 2021;13(12):2455. doi: 10.3390/v13122455.
12. Koskimaa H.M., Waterboer T., Pawlita M., Grénman S., Syrjänen K., Syrjänen S. Human papillomavirus genotypes present in the oral mucosa of newborns and their concordance with maternal cervical human papillomavirus genotypes. *J. Pediatr.* 2012;160:837–843. doi: 10.1016/j.jpeds.2011.10.027.
13. Abu-Raya B., Michalski C., Sadarangani M., Lavoie P.M. Maternal Immunological Adaptation During Normal Pregnancy. *Front. Immunol.* 2020;11:2627. doi: 10.3389/fimmu.2020.575197.
14. Værnesbranden M.R., Wiik J., Sjøborg K., Staff A.C., Carlsen K.C.L., Haugen G., et al. Maternal human papillomavirus infections at mid-pregnancy and delivery in a Scandinavian mother-child cohort study. *Int. J. Infect. Dis.* 2021;108:574–581. doi: 10.1016/j.ijid.2021.05.064.
15. Subramaniam A., Lees B.F., Becker D.A., Tang Y., Khan M.J., Edwards R.K. Evaluation of Human Papillomavirus as a Risk Factor for Preterm Birth or Pregnancy-Related Hypertension. *Obstet. Gynecol.* 2016;127:233–240. doi: 10.1097/AOG.0000000000001247.
16. Aldhous M.C., Bhatia R., Pollock R., Vragkos D., Cuschieri K., Cubie H.A., Norman J.E., Stock S.J. HPV infection and pre-term birth: A data-linkage study using Scottish Health Data. *Wellcome Open Res.* 2019;4:48. doi: 10.12688/wellcomeopenres.15140.1.
17. Xiong Y.Q., Mo Y., Luo Q.M., Huo S.T., He W.Q., Chen Q. 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. Investig.* 2018;83:417–427. doi: 10.1159/000482008.
18. 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 Childbirth.* 2013;13:173. doi: 10.1186/1471-2393-13-173.
19. Niyibizi J., Zanré N., Mayrand M.-H., Trottier H. The association between adverse pregnancy outcomes and maternal human papillomavirus infection: A systematic review protocol. *Syst. Rev.* 2017;6:53. doi: 10.1186/s13643-017-0443-5.
20. Ford J.H., Li M., Scheil W., Roder D. Human papillomavirus infection and intrauterine growth restriction: A data-linkage study. *J. Matern.-Fetal Neonatal Med.* 2019;32:279–285. doi: 10.1080/14767058.2017.1378330.
21. Niyibizi J., Zanré N., Mayrand M.-H., Trottier H. Association Between Maternal Human Papillomavirus Infection and Adverse Pregnancy Outcomes: Systematic Review and Meta-Analysis. *J. Infect. Dis.* 2020;221:1925–1937. doi: 10.1093/infdis/jiaa054.
22. Wiik J., Nilsson S., Kärrberg C., Strander B., Jacobsson B., Sengpiel V. Associations of treated and untreated human papillomavirus infection with preterm delivery and neonatal mortality: A Swedish population-based study. *PLoS Med.* 2021;18:e1003641. doi: 10.1371/journal.pmed.1003641.
23. Cotton-Caballero A., Dudley D., Ferguson J., Pettit K., Boyle A. Maternal Human Papillomavirus Infection Increases the Risk of Premature Rupture of Membranes [19M] *Obstet. Gynecol.* 2017;129:S137. doi: 10.1097/01.AOG.0000514690.21416.7c.
24. Niyibizi J., Mayrand M.-H., Audibert F., Monnier P., Brassard P., Laporte L., et al. Association Between Human Papillomavirus Infection Among Pregnant Women and Preterm Birth. *JAMA Network Open.* 2021;4:e2125308. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2021.25308.

25. Ambühl L.M.M., Leonhard A.K., Widen Zakhary C., Jørgensen A., Blaakaer J. Human papillomavirus infects placental trophoblast and Hofbauer cells, but appears not to play a causal role in miscarriage and preterm labor. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 2017;96:1188–1196. doi: 10.1111/aogs.13190.
26. Tavares Da Silva F., Gonik B., McMillan M., Keech C., Dellicour S., Bhange S., et al. Stillbirth: Case definition and guidelines for data collection, analysis, and presentation of maternal immunization safety data. *Vaccine.* 2016;34:6057–6068. doi: 10.1016/j.vaccine.2016.03.044.
27. Yang J., Chen M., Ye X., Chen F., Li Y., Li N., et al. A cross-sectional survey of pregnant women's knowledge of chromosomal aneuploidy and microdeletion and microduplication syndromes. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2021;256:82–90. doi: 10.1016/j.ejogrb.2020.10.001.
28. Devall A.J., Coomarasamy A. Sporadic pregnancy loss and recurrent miscarriage. *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* 2020;69:30–39. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2020.09.002.
29. Bober L., Guzowski G., Moczulska H., Sieroszewski P. Influence of human Papilloma Virus (hPV) infection on early pregnancy. *Ginekol. Pol.* 2019;90:72–75. doi: 10.5603/GP.2019.0012.
30. American College of Obstetricians and Gynecologists Gestational Hypertension and Preeclampsia: ACOG Practice Bulletin, Number 222. *Obstet. Gynecol.* 2020;135:e237–e260. doi: 10.1097/AOG.0000000000003891.
31. Gomez L.M., Ma Y., Ho C., McGrath C.M., Nelson D.B., Parry S. Placental infection with human papillomavirus is associated with spontaneous preterm delivery. *Hum. Reprod.* 2008;23:709–715. doi: 10.1093/humrep/dem404.
32. Nimrodi M., Kleitman V., Wainstock T., Gemer O., Meirovitz M., Maymon E., et al. The association between cervical inflammation and histologic evidence of HPV in PAP smears and adverse pregnancy outcome in low risk population. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2018;225:160–165. doi: 10.1016/j.ejogrb.2018.04.023.
33. McDonnold M., Dunn H., Hester A., Pacheco L.D., Hankins G.D., Saade G.R., et al. High risk human papillomavirus at entry to prenatal care and risk of preeclampsia. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2014;210:138.e1–138.e5. doi: 10.1016/j.ajog.2013.09.040.
34. Slatter T.L., Hung N.G., Clow W.M., Royds J.A., Devenish C.J., Hung N.A. A clinicopathological study of episomal papillomavirus infection of the human placenta and pregnancy complications. *Mod. Pathol.* 2015;28:1369–1382. doi: 10.1038/modpathol.2015.88.
35. Melamed N., Baschat A., Yinon Y., Athanasiadis A., Mecacci F., Figueras F., et al. FIGO (International Federation of Gynecology and Obstetrics) initiative on fetal growth: Best practice advice for screening, diagnosis, and management of fetal growth restriction. *Int. J. Gynecol. Obstet.* 2021;152:3–57. doi: 10.1002/ijgo.13522.
36. Bendix I., Miller S.L., Winterhager E. Editorial: Causes and Consequences of Intrauterine Growth Restriction. *Front. Endocrinol.* 2020;11:205. doi: 10.3389/fendo.2020.00205.
37. Assefa N.E., Berhe H., Girma F., Berhe K., Berhe Y.Z., Gebreheat G., et al. Risk factors of premature rupture of membranes in public hospitals at Mekele city, Tigray, a case control study. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2018;18:386. doi: 10.1186/s12884-018-2016-6.
38. Giambanco L., Iannone V., Borriello M., Montalto A. Papillomavirus infection and preterm birth. Chronicle of a broken relationship? case series and review of the literature. *PAMJ Clin. Med.* 2020;3:133. doi: 10.11604/pamj-cm.2020.3.133.23881.