

Подготовка к родам у ВПЧ-компрометированных женщин

Л.Р. Сакания^{✉1}, А.А. Гургулия², И.М. Корсунская³¹ГБУЗ «Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;²ГБУЗ «Государственная клиническая больница №67 им. Л.А. Ворохобова» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;³ФГБУН «Центр теоретических проблем физико-химической фармакологии» РАН, Москва, Россия✉sakania.luiz@yandex.ru

Аннотация

На сегодняшний день вирус папилломы человека (ВПЧ) входит в число самых распространенных инфекций, передаваемых половым путем. Однако данный способ передачи не является единственным. Новорожденные могут получить инфекцию при рождении от ВПЧ-положительной матери. По некоторым данным, до 79% среди суточных детей инфицируются во время родов. Не всегда результат полимеразной цепной реакции на ВПЧ у ребенка будет положительным сразу после родов, поскольку инкубационный период может занимать до 10 лет. Исследования показывают, что существует корреляция между ВПЧ-статусом матери во время беременности и после родов и риском ВПЧ-инфекции у ребенка. Применение стандартных подходов к терапии у беременных женщин ограничено. Для них существуют альтернативные методы терапии, в частности, с применением топических средств, содержащих глицирризиновую кислоту. Данное вещество давно известно своими противовирусными свойствами и может безопасно применяться как во время беременности, так и в период лактации. Собственные наблюдения за небольшой выборкой из 26 пациенток и 27 детей в течение 1,5 года показывают, что применение препарата активированной глицирризиновой кислоты за неделю до предполагаемых родов помогает предотвратить передачу вируса потомству. Также применение препарата после деструктивных методов терапии папилломатоза влагалища позволяет избежать скорых рецидивов инфекции. Полученные наблюдения требуют дальнейшего изучения. Однако безусловно можно утверждать, что пациентки с ВПЧ-положительным статусом в анамнезе должны находиться под наблюдением врача, несмотря на то что эффект от терапии препаратом активированной глицирризиновой кислоты сохраняется в течение длительного периода времени.

Ключевые слова: вирус папилломы человека, глицирризиновая кислота, инфекции, передаваемые половым путем, профилактика передачи вируса папилломы человека.

Для цитирования: Сакания Л.Р., Гургулия А.А., Корсунская И.М. Подготовка к родам у ВПЧ-компрометированных женщин. Гинекология. 2020; 22 (6): 108–110. DOI: 10.26442/20795696.2020.6.200483

In Aid of the Clinician

Preparing for childbirth in HPV-compromised women

Luiza R. Sakaniia^{✉1}, Asida A. Gurguliia², Irina M. Korsunskaja³¹Moscow Scientific and Practical Center of Dermatovenereology and Cosmetology, Moscow, Russia;²Vorokhobov City Clinical Hospital №67, Moscow, Russia;³Center for Theoretical Problems of Physicochemical Pharmacology, Moscow, Russia✉sakania.luiz@yandex.ru

Abstract

Today, human papillomavirus (HPV) is one of the most prevalent sexually transmitted infections. However, this way of transmission is not the only one. Newborns can get an infection at birth from an HPV-positive mother. Some data suggest that up to 79% of day-old children can be infected during childbirth. Not always polymerase chain reaction test for HPV in a child will be positive immediately after childbirth, since the incubation period can last up to 10 years. Studies show correlation between the mother's HPV status during pregnancy and postpartum period and the child's risk for HPV infection. The standard therapy for HPV cannot be given to pregnant women. For them, there are alternative therapies, in particular, topical glycyrrhizic acid-containing drugs. This substance has long been known for its antiviral properties and can be safely used both during pregnancy and lactation. Our own observations of a small sample of 26 patients and 27 children over a period of 1.5 years show that the use of a glycyrrhetic acid-containing drug a week before the expected childbirth helps prevent transmission of the virus to offspring. Also, the use of the drug after destructive therapies for vaginal papillomatosis allows to prevent rapid relapse of infection. These findings require further research. However, it can certainly be argued that patients with a history of HPV-positive status should be regularly examined, despite the fact that the effect of glycyrrhizic acid therapy persists for a long period of time.

Key words: human papillomavirus, glycyrrhizic acid, sexually transmitted infections, prevention of transmission of human papillomavirus.

For citation: Sakaniia L.R., Gurguliia A.A., Korsunskaja I.M. Preparing for childbirth in HPV-compromised women. Gynecology. 2020; 22 (6): 108–110. DOI: 10.26442/20795696.2020.6.200483

Вирус папилломы человека (ВПЧ) – одна из самых распространенных вирусных инфекций, передаваемых половым путем (ИППП), среди мужчин и женщин во всем мире [1]. Сообщается о существовании более 180 генотипов ВПЧ [2]. В зависимости от онкогенного потенциала ВПЧ можно разделить на две разные группы: ВПЧ высокого риска (ВПЧ-ВР) и ВПЧ низкого риска. Обычно ВПЧ-ВР включает ВПЧ-16, ВПЧ-18, ВПЧ-31, ВПЧ-33, ВПЧ-35, ВПЧ-39, ВПЧ-45, ВПЧ-51, ВПЧ-52, ВПЧ-56, ВПЧ-58, ВПЧ-59, ВПЧ-66 и ВПЧ-68 [3]. Хорошо известно, что инфекции ВПЧ-ВР могут приводить к раку шейки матки. Более того, недавние данные показали, что инфекция ВПЧ связана с риском колоректального рака, рака головы и ротоглотки [4–6].

Как и многие другие ИППП, ВПЧ может передаваться не только при половом контакте. Множество данных свидетельствует о том, что новорожденные подвергаются воздействию ВПЧ в перинатальном периоде и могут заразиться инфекцией. Вертикальная передача ВПЧ (перинатальная

инфекция) впервые была зарегистрирована в 1956 г. в случае ювенильного папилломатоза гортани [7]. Подтверждение перинатальной передачи инфекции на различных слизистых оболочках (генитальных, оральных) было получено в нескольких исследованиях, хотя точный способ передачи не совсем понятен. В других небольших исследованиях сообщалось о широко варьирующихся показателях инфицирования новорожденных с оценками от 4 до 79% среди суточных детей, рожденных от матерей с положительным результатом теста на ВПЧ во время беременности [8–12].

В большинстве случаев вертикальная передача может происходить во время родов при прямом контакте плода с инфицированными клетками матери во время родов через естественные родовые пути или при кесаревом сечении после раннего разрыва мембраны [13, 14]. Факторы риска перинатальной передачи недостаточно изучены. Следующие факторы были связаны с передачей: вирусная нагрузка [15], клинические проявления папилломавирусной инфек-

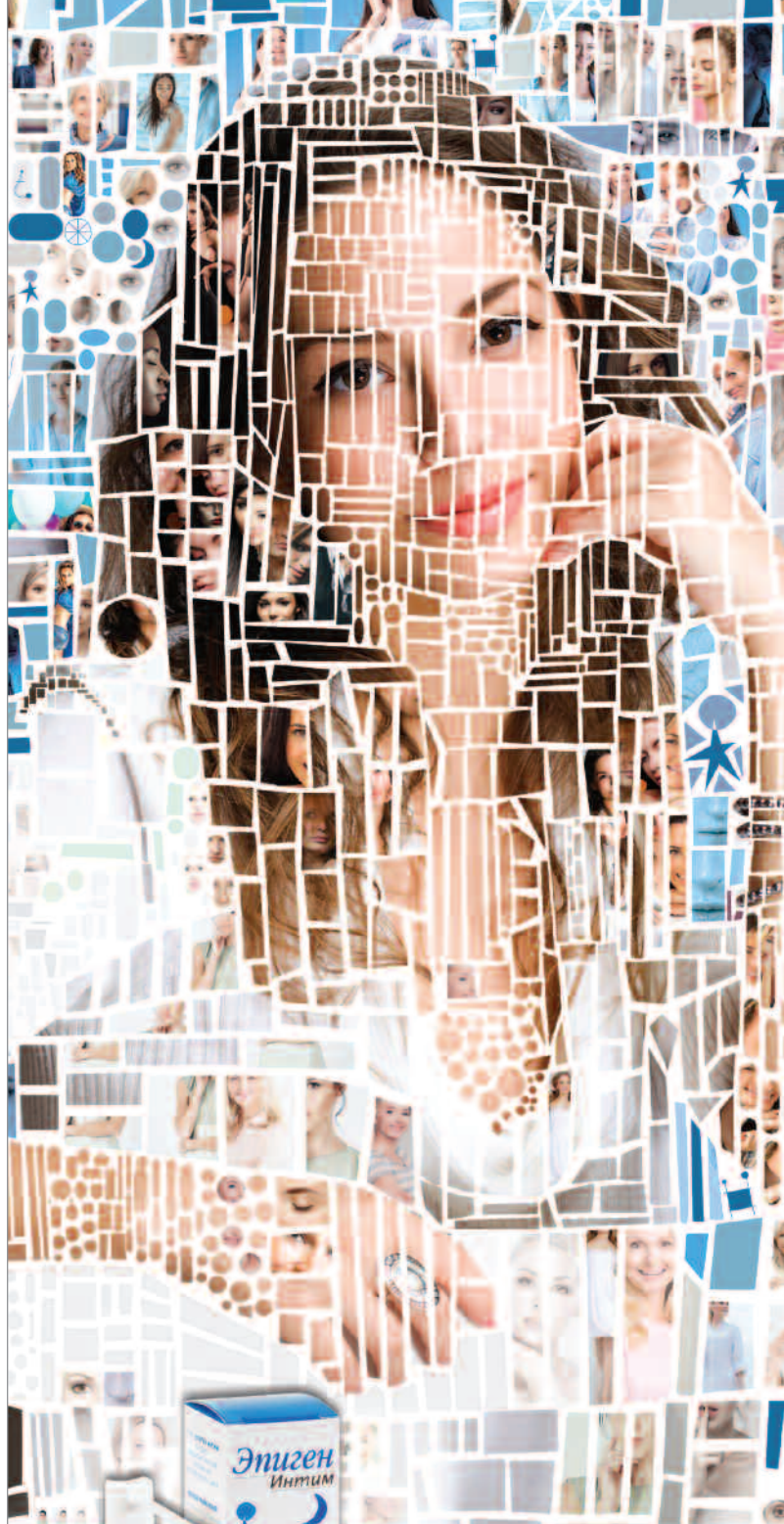
ции на половых органах матери [16] и инфекция ВПЧ у матери с множественными генотипами [9, 12].

Важно отметить, что ВПЧ может не обнаруживаться у младенца сразу после родов. С этой точки зрения представляет интерес испанское исследование, включившее 143 женщин, из которых у 66 (46,2%) получен положительный результат на ДНК ВПЧ во время беременности. За исключением нетипированных инфекций, наиболее часто обнаруживаемым типом был ВПЧ-16 отдельно (25,8%) или в сочетании с другими типами (10,6%), за ним следовали ВПЧ-6/11 (15,2%), ВПЧ-31 отдельно или с другими типами (9,1%), ВПЧ-18 (6,1%), ВПЧ-33 отдельно или с другими типами (3%) и ВПЧ-39 (1,5%). Доля нетипированных инфекций (ВПЧ-Х) составила 28,8% [8].

При 418 посещениях младенцев и среднем сроке наблюдения 14 мес общая распространенность ВПЧ у младенцев при любом посещении составляла 18,2%. Наиболее часто обнаруживаемыми типами у младенцев после исключения нетипированных инфекций были ВПЧ-16, за ним следуют ВПЧ-6/11, ВПЧ-18 и ВПЧ-31. Положительный результат на ВПЧ у младенцев не был связан с местом забора образца: 51,6% против 48,4% образцов из полости рта и гениталий были положительными на ДНК ВПЧ соответственно. Соответствие статуса ВПЧ между оральными и генитальными образцами составило 93%. Из 26 младенцев, у которых был обнаружен ВПЧ-положительный результат на любом этапе последующего наблюдения, достоверный результат полимеразной цепной реакции (ПЦР) как в оральной, так и в генитальной областях был получен в 26 парах. В 24 из этих орально-генитальных пар статус ВПЧ был дискордантным, в одной паре обнаруженные типы были согласованы для ВПЧ-11, а в другой паре типы не согласовывались [8].

Ни одна из клинических, акушерских и связанных с поведением характеристик матери не была связана с обнаружением ВПЧ у детей. Единственными детерминантами, связанными с обнаружением ДНК ВПЧ у потомства, были статус матери по ВПЧ во время послеродового визита и, наоборот, использование матерью гормональных контрацептивов в прошлом. Таким образом, при 6-недельном послеродовом посещении дети матерей, которые были ВПЧ-положительными при послеродовом посещении, имели примерно в 5 раз больше шансов получить положительный результат теста на ВПЧ, чем дети соответствующих ВПЧ-отрицательных матерей (27,3% против 7,2% соответственно). Матери с положительным результатом теста на ВПЧ как во время посещения беременности, так и во время послеродового визита в 2 раза чаще, чем матери с отрицательным результатом теста на обоих визитах, имели ВПЧ-положительных детей в любой момент во время наблюдения (29,2% против 15,4%). Однако повышенный риск не достиг статистической значимости [8].

Терапия клинических проявлений ВПЧ-инфекции предполагает хирургические методы, такие как хирургическое и лазерное удаление, криотерапию, электрокоагуляцию и/или лечение системными или топическими препаратами. Однако зачастую подобные методы терапии противопоказаны в период беременности. Альтернативой стандартному лечению служат топические препараты, содержащие глицирризиновую кислоту (ГК). ГК – сапонин корня солодки. ГК имеет очень долгую историю использования. Она была известна с древних времен в Китае, Египте, Японии. Солодка широко используется в традиционной китайской и японской медицине. В течение последних 50 лет биологическая и терапевтическая активность ГК интенсивно исследовалась в Азии и Европе [17]. Есть ряд данных о противовирусной активности ГК в отношении различных вирусов. Несмотря на обилие исследований активности ГК в отношении различных несвязанных ДНК- и РНК-вирусов, механизм ее противовирусного действия остается неизученным. В зависимости от вируса действие ГК может происходить на разных стадиях жизненного цикла вируса, т.е. ГК может блокировать синтез вирусных РНК или селективно блокировать проникновение вируса в клетку или же предотвращать распространение вируса, ингибируя высвобождение вирусных частиц из инфицированной клетки. Обобщая результаты множества исследований, можно предполагать,



Эпиген
Интим
спрей

**Забота о здоровье
каждой женщины**

ООО «Инвар», 127473, г. Москва,
ул. Краснопролетарская, 16, стр. 2, этаж 4, пом. I, комн. № 1
Тел.: +7 (495) 544-51-54, www.invar.ru, www.epigen.ru

что ключевой особенностью ГК, ответственной за ее противовирусную активность, может быть способность модифицировать клеточные мембраны [17].

Как показывают зарубежные данные, применение ГК у беременных с ВПЧ-инфекцией демонстрирует высокую эффективность препарата. Так, у 80% пациенток внешние проявления вируса полностью разрешились после 3 нед применения препарата ГК, у 20% проявления значительно сократились [18].

Под нашим наблюдением находились 26 пациенток с положительной ПЦР на ВПЧ, вирус был обнаружен на сроке 30–34 нед. У 11 пациенток наблюдался папилломатоз влагалища. Согласно клиническим рекомендациям по ведению больных с аногенитальными (венерическими) бородавками деструктивные методы терапии можно применять у беременных до 36-й недели при участии акушера-гинеколога [19]. Однако мы придерживаемся мнения, что деструктивные методы терапии на поздних сроках беременности могут вызвать преждевременные роды. Таким образом, нами отдавалось предпочтение топическим средствам лечения. Всем пациенткам за неделю до предполагаемых родов назначался активированной ГК Эпиген Интим в форме спрея 3 раза в сутки. У 25 детей, рожденных от 25 пациенток (естественные роды), в 1-е сутки после родоразрешения были взяты образцы для анализа на ВПЧ-инфекцию методом ПЦР. Результат ПЦР как в оральной, так и в генитальной областях у всех детей был отрицательным. При последующих наблюдениях в течение полутора лет также не было выявлено наличие ВПЧ. Одной пациентке было показано кесарево сечение ввиду многоплодной беременности. После родоразрешения и в течение всего срока наблюдения результаты ПЦР у двоих детей также были отрицательными. Одиннадцати пациенткам с папилломатозом влагалища после родов была проведена деструкция папиллом с последующим применением спрея Эпиген Интим. В течение полугодичного периода наблюдения у данных пациенток не наблюдалось рецидива клинических проявлений ВПЧ-инфекции. У 15 пациенток без видимых проявлений ВПЧ после родов результат ПЦР был отрицательный. У 6 из них через 4 мес после родов потребовалось повторное назначение спрея Эпиген Интим ввиду положительных результатов анализов на ВПЧ. Видимые клинические проявления инфекции отсутствовали, при ПЦР обнаруживались штаммы ВПЧ, выявленные при первичном диагностировании. Полученные положительные результаты требуют дальнейшего изучения и наблюдения за рожденными детьми, поскольку инкубационный период ВПЧ может достигать до 10 лет.

Заключение

Данные литературы и собственные наблюдения свидетельствуют о высоком риске передачи ВПЧ-инфекции от ВПЧ-положительных матерей ребенку во время родов. К сожалению, стандартные методы терапии ВПЧ у беременных женщин, особенно на поздних сроках, могут способствовать преждевременным родам. Топический препарат активированной ГК служит эффективным методом терапии ВПЧ у женщин и профилактикой передачи вируса ребенку. Эффект от терапии активированной ГК сохраняется достаточно длительный период, однако женщины с ВПЧ в анамнезе должны проходить регулярное обследование и повторные курсы профилактического и лечебного применения препарата активированной ГК при наличии показаний.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Сакания Луиза Руслановна – врач-дерматолог МНПЦДК ДЗМ.
E-mail: sakania.luiz@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-2027-5987

Гургулия Асида Апполоновна – зав. пренатальной диагностикой ГБУЗ «ГКБ №67 им. Л.А. Ворохобова». ORCID: 0000-0003-2027-5987

Корунская Ирина Марковна – д-р мед. наук, проф., зав. лаб., ЦТП ФХФ.
E-mail: marykor@bk.ru; ORCID: 0000-0002-6583-0318

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.

Литература/References

- Bosch FX, Broker TR, Forman D et al; authors of ICO Monograph Comprehensive Control of HPV Infections and Related Diseases Vaccine Volume. Comprehensive control of human papillomavirus infections and related diseases. *Vaccine* 2013; 31(Suppl. 7): H1–H31.
- Bernard HU, Burk RD, Chen Z et al. Classification of papillomaviruses (PVs) based on 189 PV types and proposal of taxonomic amendments. *Virology* 2010; 401: 70–9.
- Schiffman M, Clifford G, Buonaguro FM. Classification of weakly carcinogenic human papillomavirus types: addressing the limits of epidemiology at the borderline. *Infect Agent Cancer* 2009; 4: 8.
- Damin DC, Ziegelmann PK, Damin AP. Human papillomavirus infection and colorectal cancer risk: a meta-analysis. *Colorectal Dis* 2013; 15: e420–e428.
- Shaikh MH, McMillan NA, Johnson NW. HPV-associated head and neck cancers in the Asia Pacific: a critical literature review & meta-analysis. *Cancer Epidemiol* 2015; 39: 923–38.
- Климов Е.А., Соболев В.В., Соловьев А.М. и др. Белки и микроРНК, участвующие в папилломавирусной инфекции. *Вестн. РУДН*. 2018; 22 (1): 43–9. DOI: 10.22363/2313-0245-2018-22-1-43-49 [Klimov E.A., Sobolev V.V., Solov'ev A.M. et al Belki i mikroRNK, uchastvuyushchie v papillomavirusnoi infektsii. *Vestn. RUDN*. 2018; 22 (1): 43–9. DOI: 10.22363/2313-0245-2018-22-1-43-49 (in Russian).]
- Hajek EF. Contribution to the etiology of laryngeal papilloma in children. *J Laryngol Otol* 1956; 70 (3): 166–8.
- Castellsagué X, Drudis T, Cañadas MP et al. Human papillomavirus (HPV) infection in pregnant women and mother-to-child transmission of genital HPV genotypes: a prospective study in Spain. *BMC Infect Dis* 2009; 9: 74.
- 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* 2012; 9: 80.
- Koskimaa HM, Waterboer T, Pawlita M et al. Human papillomavirus genotypes present in the oral mucosa of newborns and their concordance with maternal cervical human papillomavirus genotypes. *J Pediatr* 2012; 160 (5): 837–43.
- Lee SM, Park JS, Norwitz ER et al. Risk of vertical transmission of human papillomavirus throughout pregnancy: a prospective study. *PLoS One* 2013; 8 (6): e66368.
- Hahn HS, Kee MK, Kim HJ et al. Distribution of maternal and infant human papillomavirus: risk factors associated with vertical transmission. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2013; 169 (2): 202–6.
- Syrjänen S. Current concepts on human papillomavirus infections in children. *APMIS* 2010; 118 (6–7): 494–509.
- Lacour DE, Trimble C. Human papillomavirus in infants: transmission, prevalence, and persistence. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2012; 25 (2): 93–7.
- Kaye JN, Cason J, Pakarian FB et al. Viral load as a determinant for transmission of human papillomavirus type 16 from mother to child. *J Med Virol* 1994; 44 (4): 415–21.
- Rodier C, Lapointe A, Coullée F et al. Juvenile respiratory papillomatosis: risk factors for severity. *J Med Virol* 2013; 85 (8): 1447–58.
- Selyutina OY, Polyakov NE. Glycyrrhizic acid as a multifunctional drug carrier – From physicochemical properties to biomedical applications: A modern insight on the ancient drug. *Int J Pharm* 2019; 559: 271–9. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2019.01.047
- Nikolova N, Kolev N, Bakardzhiev I. Glycyrrhizic acid – an alternative treatment of anogenital warts during pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2016; e86. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2016.07.232
- Федеральные клинические рекомендации по ведению больных аногенитальными (венерическими) бородавками. Под ред. Ю.Н. Перламутрова и др. М., 2013. [Federal clinical guidelines for the management of patients with anogenital (venereal) warts. Ed. Yu.N. Perlamutrov et al. Moscow, 2013 (in Russian).]

Luiza R. Sakaniia – dermatologist, Moscow Scientific and Practical Center of Dermatovenereology and Cosmetology. E-mail: sakania.luiz@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-2027-5987

Asida A. Gurguliia – Head prenatal diagnosis, Vorokhobov City Clinical Hospital №67. ORCID: 0000-0003-2027-5987

Irina M. Korsunskaja – D. Sci. (Med.), Prof., Center for Theoretical Problems of Physicochemical Pharmacology. E-mail: marykor@bk.ru; ORCID: 0000-0002-6583-0318

Статья поступила в редакцию / The article received: 09.11.2020

Статья принята к печати / The article approved for publication: 22.12.2020