

**Resume**

Барановская Е.Т.  
Scientific and Practical Centre «Mother and Child», Minsk, Belarus

## **Platelet – predictor of thromboembolic complications in pregnant women**

Platelet aggregation in pregnant women with deep vein thrombosis and varicose veins more often than in non-pregnant women. The initiation of the process of aggregation of collagen, especially in varicose veins. Anticoagulant treatment does not reduce the rate and extent of aggregation under the influence of collagen. Collagen is a fast to inducers of ADP and epinephrine. Save elevated platelet aggregation under the influence of collagen shows intravascular thrombus formation, and can serve as a criterion for thromboembolic complications.

**Keywords:** hemostasis, pregnancy, platelet aggregation.

Барановская Е.И.<sup>2</sup>, Жаворонок С.В.<sup>2</sup>, Теслова О.А.<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>Гомельский государственный медицинский университет, Гомель, Беларусь  
<sup>2</sup>Минский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

## **Факторы риска генитальной папилломавирусной инфекции у ВИЧ-инфицированных беременных**

**Резюме**

Присутствие ВПЧ в генитальном тракте обследовано 46 ВИЧ-инфицированных беременных. Распространенность ВПЧ-инфекции составила 65,2%. Первобеременные пациентки инфицированы ВПЧ ( $p = 0,05$ ). ВПЧ-инфекция, установленная во время первой беременности, характеризуется обнаружением большего числа генотипов у одной пациентки (до 39). Доминирующим клиническим проявлением ПВИ у ВИЧ-позитивных беременных является генитальный папилломатоз ( $90,9 \pm 9,1\%$  случаев), значительно чаще наблюдающийся при более поздней стадии ВИЧ ( $p = 0,035$ ). Mono-инфекция ВПЧ при умеренной степени угнетения иммунной системы (200–499 кл/мкл) наблюдалась значительно чаще в сравнении с тяжелой степенью ( $p = 0,034$ ), и в 1,6 раза чаще в сравнении с легкой степенью иммуносупрессии, вирусная нагрузка ВПЧ была в 1,5 раза ниже в сравнении с таковой при уровне СД4+  $\leq 199$  и  $500 \geq$  кл/мкл ( $t = 2,01$ ,  $p = 0,06$ ). Прием АРП приводит к снижению уровня вирусной нагрузки ВПЧ и снижению канцерогенного риска в генитальном тракте беременной ( $p = 0,03$ ), и ассоциируется с более частым обнаружением низкоонкогенных генотипов ( $p = 0,0037$ ) и генитального папилломатоза ( $p = 0,015$ ).

**Ключевые слова:** вирус папилломы человека, ВИЧ-инфекция, беременность.

### **Цель исследования**

Оценить факторы, повышающие риск инфицирования вирусом папилломы и оказывающие влияние на вирусологические показатели папилломавирусной инфекции (ПВИ) у ВИЧ-позитивных беременных.

### **Материалы и методы исследования**

На присутствие ВПЧ в генитальном тракте обследовано 46 ВИЧ-инфицированных, в зависимости от обнаружения вируса, выделено 2 группы: 1) ВПЧ обнаружен (n = 20); 2) ВПЧ не обнаружен (n = 16).

Исследовали наличие ДНК ВПЧ, его количественное содержание и генотипирование с помощью реального времени-ПЦР-диагностики. Для определения генотипов производство Амплисенс (Россия). Методом Real-Time-PCR диагностировано 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 52, 56, 58, 59, 66 генотипов («АмплиСенс® ВПЧ ВКР»). ДНК ВПЧ определяли методом ПЦР с электрофоретическим учетом («АмплиСенс® ВПЧ биотин»).

Диагностика ВИЧ-инфекции проводилась согласно действующим рекомендациям Министерства здравоохранения Российской Федерации и соответствующим документам в Гомельском областном центре гигиены, эпидемиологии и общественного здоровья.

Статистическую обработку данных производили при помощи программы SPSS 13.0. Для оценки качественных признаков вычисляли долю (р%) признака и стандартное отклонение (Sp%), для сравнения использовали точный критерий Фишера (Р). Для непараметрических числовых величин рассчитывали среднее ( $\bar{x}$ ) и стандартное отклонение (s), сравнивали методом Стьюдента (t). Для величин, распределение которых не было нормальным, рассчитывали медиану (Me) и квартили (25; 75%), величину коэффициента вариации Манна – Уитни (Z), Крускала – Уоллиса (H). Для выявления корреляционных связей между количественными и качественными признаками рассчитан коэффициент Кендалла (т). Критический уровень значимости принят  $p = 0,05$  (5%).

### **Результаты исследования**

Беременные обеих групп были сопоставимы по возрасту –  $26,6 \pm 4,3$  и  $26,7 \pm 4,2$  года соответственно. Нами проведена оценка влияния таких факторов как возраст начала половой жизни, количество половых партнеров, количество беременностей и родов, наличие матки в анамнезе, клиническая стадия ВИЧ-инфекции и степень иммуносупрессии, прием антиретровирусных препаратов (АРП) на частоту встречаемости, клинические проявления и вирусологические показатели папилломавирусной инфекции (ПВИ).

По возрасту начала половой жизни ВПЧ-инфицированные и неинфицированные пациентки значимо не различались –  $17,1 \pm 1,3$  и  $17,7 \pm 1,4$  лет соответственно. Установлена обратная ассоциативная связь начала половой жизни до 17 лет и инфицирования ВПЧ ( $t = -0,19$ ,  $p = 0,05$ ). По количеству половых партнеров в течение жизни значимых различий между группами не установлено –  $Me = 4$  (3; 10) и  $Me = 4$  (2,25; 6) партнера соответственно.

В группе ВПЧ-отрицательных 8 (50,0 ± 12,9%) пациенток имели первую беременность в то же время как, женщины с ВПЧ-инфекцией гениталий в 21 (70,0 ± 8,4%) случае были уже беременными. Установлена обратная ассоциативная связь первой беременности и присутствия ВПЧ в генитальном тракте ( $t = -0,19$ ,  $p = 0,05$ ). В то же время у пациенток с ВПЧ-инфицированных пациенток количество одновременно выявляемых генотипов выше –  $Me = 3$  (2; 4,75), чем у женщин имеющих повторную беременность ( $Me = 2$ ;  $Z = 2,1$ ,  $p = 0,039$ ).

Клинические проявления ПВИ (генитальный папилломатоз и/или дисплазия шейки матки) диагностированы у 10 (33,3 ± 8,6%) пациенток группы 1 и у 1 (6,3 ± 6,3%) пациентки группы 2. Генитальные папилломы выявлены в 10 (90,9 ± 9,1%) случаях, в 1 (9,1 ± 9,1%) случаев диагностирована дисплазия шейки матки в сочетании с папилломатозом. Не установлено различий

частоте встречаемости доброкачественной патологии шейки матки у беременных – 2– по 14 ( $46,7 \pm 9,1\%$ ) и 6 ( $37,5 \pm 12,5\%$ ) случаев соответственно. Среди беременных установленна прямая ассоциативная связь уровня вирусной нагрузки ВПЧ в генитальном эпителии установленной до беременности патологией шейки матки ( $t = 0,26, p = 0,05$ ).

Исследованные пациентки не различались значимо по клиническим стадиям ВИЧ-инфекции, так в половине случаев в группах 1 и 2 установлена I стадия ( $15 (50,0 \pm 9,1\%)$  и  $8 (25,0 \pm 11,9\%)$  соответственно), в 6 ( $20,0 \pm 7,3\%$ ) и в 2 ( $12,5 \pm 8,5\%$ ) случаях – II, в 7 ( $23,3 \pm 7,7\%$ ) и в 3 ( $10,0 \pm 6,3\%$  соответственно) – III стадия, и с одинаковой частотой IV стадия ВИЧ-инфекции (по  $6,7 \pm 6,3\%$  соответственно). Установлена прямая ассоциативная связь степени тяжести инфекции с патологией шейки матки ( $t = 0,25, p = 0,016$ ) у беременной и обратная связь с наличием генитального папилломатозом ( $t = -0,26, p = 0,009$ ). Вирусная нагрузка ВИЧ была выше у беременных с ПВИ и составила –  $Me = 15152 (5010,25; 40346,8)$ , без ВПЧ-инфекции –  $8838 (500; 251,2)$  клеток/мкл соответственно. Характеристика ПВИ в зависимости от степени иммуносупрессии у беременных представлена в таблице.

#### Статистические показатели и частота встречаемости папилломавирусной инфекции в зависимости от уровня СД4+ клеток у ВИЧ-инфицированных беременных

Показатель	Уровень СД4+ клеток/мкл		
	$\leq 199 (n = 8)$	$200-499 (n = 17)$	$500 \geq (n = 10)$
Беременных ВПЧ инфицированных, $n (P \pm s_p, \%)$	6 ( $75,0 \pm 16,4$ )	10 ( $58,8 \pm 12,3$ )	8 ( $80,0 \pm 13,3$ )
Вирусная нагрузка ВПЧ, ( $\mu \pm \sigma$ )	$4,5 \pm 1,8$	$3,2 \pm 1,8$	$4,9 \pm 1,5$
Количество генотипов ВПЧ, $Me (25-75\%)$	$3,5 (2; 6)^*$	$1 (1; 3)$	$2 (1; 2,5)$
Моно-инфекция ВПЧ, $n (P \pm s_p, \%)$	0, $n = 6$	6 ( $60,0 \pm 16,3$ )**, $n = 10$	$3 (37,5 \pm 18,3)$ , $n = 8$
Клинические проявления ВПЧ, $n (P \pm s_p, \%)$	4 ( $50,0 \pm 18,9$ )	3 ( $17,7 \pm 9,5$ )	3 ( $30,0 \pm 15,3$ )

Замечания:

\* значимо больше в сравнении со средней ( $Z = 1,8, p = 0,07$ ) и легкой ( $Z = 2,1, p = 0,039$ ) степенями иммуносупрессии;  
\*\* значимо чаще в сравнении с беременными с тяжелой степенью иммуносупрессии ( $P = 0,034$ ).

Нами не установлено статистически значимых различий по частоте встречаемости ПВИ в зависимости от степени угнетения иммунной системы у беременной, однако ВПЧ идентифицировался у женщин с уровнем СД4+ клеток 200–499 кл/мкл в 1,3 раза реже чем при тяжелой ( $\leq 199$  кл/мкл) и легкой ( $\geq 500$  кл/мкл) иммуносупрессии. Количество генотипов выявляемых у данной пациентки было значимо больше при уровне СД4+ клеток соответствующих тяжелой иммуносупрессии ( $\leq 199$  кл/мкл) в сравнении со средней ( $Z = 1,8, p = 0,07$ ) и легкой ( $Z = 2,1, p = 0,039$ ) степенями. Количество генотипов ВПЧ у беременной ассоциировано с наличием у нее клинических проявлений ПВИ: генитальными папилломами ( $t = 0,3, p = 0,02$ ) и дисплазией шейки матки ( $t = 0,29, p = 0,02$ ). Инфицирование одним генотипом ВПЧ значимо чаще диагностировано у пациенток с количеством СД4+ клеток 200–499 кл/мкл, в сравнении с беременными с тяжелой степенью ( $P = 0,034$ ), и в 1,6 раза чаще в сравнении с легкой степенью иммуносупрессии. Уровень вирусной нагрузки ВПЧ был в 1,5 раза ниже при средней степени иммуносупрессии в сравнении с легкой ( $t = 2,01, p = 0,06$ ).

На момент обследования 18 ( $60,0 \pm 8,9\%$ ) беременных группы 1 и 10 ( $62,5 \pm 12,5\%$ ) беременных группы 2 получали АРП. Нами установлено ряд ассоциативных зависимостей приема АРП с течением ПВИ:

- 1) прямая связь количества и длительности приема АРП и генитального папилломатоза ( $t = 0,25, p = 0,015$ ), а так же присутствия генотипов низкого онкогенного риска ( $t = 0,39, p = 0,0037$ );

- 2) обратная связь уровня вирусной нагрузки ВПЧ высокого канцерогенного риска путем беременной и количества принимаемых АРП ( $t = -0,29$ ,  $p = 0,03$ ), в частности препаратов ламивудин ( $t = -0,32$ ,  $p = 0,02$ ) и ритонавир ( $t = -0,28$ ,  $p = 0,04$ ).

### Обсуждение результатов

Распространенность ПВИ среди ВИЧ-позитивных беременных составляет 65,2%. Участвующих в исследовании было 46 пациенток. Первобеременные пациентки реже инфицированы ВПЧ, в отличие от женщин с повторной беременностью ( $p = 0,05$ ), что возможно связано как с особенностями их поведения, так и с длительностью основного заболевания. ВПЧ-инфекция установлена во время первой беременности ассоциирована со значимо большим количеством вируса у одной пациентки ( $p = 0,039$ ). Доминирующим клиническим проявлением среди позитивных беременных является генитальный папилломатоз ( $90,9 \pm 9,1\%$  случаев), чаще наблюдающийся при I клинической стадии ВИЧ ( $p = 0,035$ ). Наличие папилломатоза у беременной имеет прямую ассоциативную связь со степенью тяжести ВИЧ ( $t = 0,25$ ,  $p = 0,016$ ).

Наиболее клинически благоприятные вирусологические показатели ПВИ установлены при умеренной степени угнетения иммунной системы (200–499 кл/мкл) у беременных. ВПЧ-инфекция наблюдалась значительно чаще в сравнении с тяжелой степенью ( $P = 0,034$ ), в 1,6 раза чаще в сравнении с легкой степенью иммуносупрессии; вирусная нагрузка ВПЧ была ниже в сравнении с таковой при уровне СД4+ ≤199 и ≥500 кл/мкл ( $t = 2,01$ ,  $p = 0,06$ ).

Прием АРП приводит к снижению уровня вирусной нагрузки ВПЧ высокого канцерогенного риска в генитальном тракте беременной ( $p = 0,03$ ), и ассоциируется с более частым выявлением низкоонкогенных генотипов ( $p = 0,0037$ ) и генитального папилломатоза.

### Выводы

Факторами, повышающими риск инфицирования и оказывающими неблагоприятное влияние на вирусологические показатели ВПЧ у ВИЧ-позитивных беременных, являются:

- 1) начало половой жизни до 17 лет ( $t = 0,27$ ,  $p = 0,008$ );
- 2) повторная беременность ( $t = -0,19$ ,  $p = 0,05$ );
- 3) клиническая стадия ВИЧ-инфекции ( $t = 0,25$ ,  $p = 0,016$ );
- 4) уровень СД4+ клеток ≤199 и ≥500 /мкл ( $Z = 1,8$ ,  $p = 0,07$ ;  $t = 2,01$ ,  $p = 0,06$ ).

### Resume

Kustova M.A.<sup>1</sup>, Baranouskaya A.I.<sup>2</sup>, Zhavoronok S.V.<sup>2</sup>, Teslova O.A.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

<sup>2</sup> Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

## Risk factors for genital human papillomavirus infection in HIV-infected pregnant

The presence of HPV were examined in the genital tract of 46 HIV-infected pregnant women. The prevalence of HPV infection was 65,2%. Primiparous patients were rarely infected with HPV. Mono-HPV infection diagnosed during the first pregnancy is characterized by detecting a greater number of genotypes in one patient ( $p = 0,039$ ). The predominant clinical manifestation of PVI in HIV-infected pregnant women is genital warts ( $90,9 \pm 9,1\%$  of cases), significantly frequently observed at a mild stage I of HIV ( $p = 0,035$ ). Mono-HPV infection was observed significantly frequently at a moderate immunosuppression (200–499 cells/mcl) compared to the severe ( $P = 0,034$ ), and 1.6 times more often in comparison with mild immunosuppression. HPV viral load was 1,5 times higher in the group CD4+ ≥199 and ≤500 cells/mcl vs. 200–499 cells/mcl ( $t = 2,01$ ,  $p = 0,06$ ). Antiretroviral therapy leads to a decrease in the level of viral load of high-risk HPV in the genital tract of pregnant women ( $p = 0,03$ ), and is associated with a more frequent detection of low-risk genotypes and genital warts.