

**УЧРЕЖДЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ
«ВИТЕБСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ ОРДЕНА ДРУЖБЫ
НАРОДОВ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»**

УДК 618.16:616.988-006.52:618.3]:616-053.3(043.3)

**КРАВЧЕНКО
Светлана Сергеевна**

**ГЕНИТАЛЬНАЯ ПАПИЛЛОМАВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ
ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ: РИСКИ ДЛЯ МАТЕРИ И РЕБЕНКА**

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

по специальностям 14.01.01 – акушерство и гинекология
14.01.03 – болезни уха, горла и носа

Витебск, 2017

Работа выполнена в учреждении образования «Гомельский государственный медицинский университет».

Научные руководители: **Захаренкова Татьяна Николаевна**, кандидат медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии УО «Гомельский государственный медицинский университет»

Ситников Валерий Петрович, доктор медицинских наук, профессор, заслуженный врач России, профессор-консультант Международной клиники МЕДЕМ (г. Санкт-Петербург)

Официальные оппоненты: **Семенов Дмитрий Михайлович**, доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры акушерства и гинекологии УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»

Романова Жанна Григорьевна, кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры оториноларингологии ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования»

Оппонирующая организация: УО «Гродненский государственный медицинский университет»

Защита состоится 14 февраля 2017 года в 12:00 часов на заседании совета по защите диссертаций Д 03.16.03 при УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет» по адресу: 210023, г. Витебск, пр-т Фрунзе, 27, тел. (80212) 23-01-07.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет».

Автореферат разослан «11» января 2017 года.

Ученый секретарь совета
по защите диссертаций,
доктор медицинских наук, профессор



Н.И. Киселева

ВВЕДЕНИЕ

По данным CDC (2008 г.) папилломавирусная инфекция (ПВИ) признана самой распространенной среди инфекций, имеющих половой путь передачи. Максимальная частота встречаемости вируса папилломы человека (ВПЧ) отмечается у женщин активного репродуктивного возраста и составляет 22–77,5 % [Вергейчик Г.И., 2008; Беляковский В.Н., 2015; Роговская С.И., 2016; Guan P., 2012], что создает предпосылки для высокого уровня инфицированности беременных, показатели у которых, по данным ряда работ, даже превышают аналогичные у небеременных [Макацария А.Д., 2005; Liu P., 2014]. Помимо потенцирующего действия гестации на прогрессирование ВПЧ-ассоциированной патологии гениталий, данные исследований неоднократно демонстрировали негативное влияние ПВИ как на процесс оплодотворения и развития плода, так и на течение беременности [Полетаев А.Б., 2008; Кустова М.А., 2014; McDonnold M., 2015]. Актуальной проблемой сочетания папилломавирусной инфекции и беременности является вертикальная передача ВПЧ, персистенция которого может стать этиологической причиной развития ювенильного респираторного папилломатоза (ЮРП). Несмотря на невысокую частоту, ЮРП вызывает значительные физические, психологические нарушения у пациентов и требует больших экономических затрат на их лечение. Возникая в раннем возрасте и имея тенденцию к частому рецидивированию, прогрессирующий ЮРП нарушает голосообразующую и дыхательную функции и приводит к недостаточности психофизического развития и социальной адаптации, а также к инвалидности (около 30 %) и летальному исходу (5,7 %) [Солдатский Ю.Л., 2009; Свистушкин В.М., 2014; Sinclair Kelly A., 2005; Syrjänen, S., 2010]. До настоящего времени не существует единого алгоритма ведения беременности и родов у пациенток с генитальной ВПЧ-инфекцией и лечебно-диагностической тактики у рожденных ими детей в связи с разрозненностью методов исследования и разноречивостью полученных данных по частоте и факторам риска трансмиссии ВПЧ и развития ЮРП.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Связь работы с научными программами, темами

Диссертационное исследование выполнено в соответствии с утвержденным планом научно-исследовательской работы УО «Гомельский государственный медицинский университет» в рамках отраслевой научно-технической программы «Разработать и внедрить новые высокотехнологичные методы укрепления здоровья женщин и детей, направленные на решение демографических проблем в государстве» («Здоровье женщины и ребенка – благополучие семьи и государства»), по заданию 01.06 «Разработать и внедрить в клиническую

практику методику ведения беременности и родов у пациенток с различными формами инфекций, вызванных онкогенными и нейротропными микроорганизмами» (номер госрегистрации № 20101046 от 21.05.2010 г., сроки выполнения работы – 01.01.2010–31.12.2012 гг.) и соответствует Национальной программе демографической безопасности на 2011–2015 гг. (Указ Президента Республики Беларусь № 357 от 11.08.2011 г.); Государственной комплексной программе профилактики, диагностики и лечения онкологических заболеваний на 2011–2014 гг. (постановление Совета Министров Республики Беларусь № 163 от 09.02.2011 г.); приоритетным направлениям научно-технической деятельности в Республике Беларусь на 2011–2015 гг. (Указ Президента Республики Беларусь от 22.07.2010 г. № 378).

Цель исследования: разработать тактику ведения беременных, рожениц с генитальной ВПЧ-инфекцией и профилактику развития ювенильного респираторного папилломатоза у рожденных ими детей.

Задачи исследования:

1. Установить молекулярно-генетические маркеры и особенности клинических проявлений генитальной папилломавирусной инфекции у беременных.
2. Изучить характер и частоту осложнений гестации и родов у ВПЧ-инфицированных беременных.
3. Выявить определяющие критерии риска вертикальной передачи папилломавирусной инфекции.
4. Определить уровень инфицированности и факторы, способствующие персистенции ВПЧ-инфекции в верхних дыхательных путях детей первого года жизни.
5. Разработать тактику ведения беременности и родов у женщин с генитальной папилломавирусной инфекцией, обеспечивающую снижение риска инфицирования новорожденных и алгоритм ведения рожденных ими детей для предотвращения развития ювенильного респираторного папилломатоза.

Объект исследования: беременные пациентки с генитальной ВПЧ-инфекцией; рожденные ими дети в 0, 6, 12 месяцев; беременные, роженицы и родильницы, которые наблюдались и были родоразрешены в учреждениях здравоохранения Гомельской области за 2011–2012 гг.

Предмет исследования: клиническое течение беременности и родов, послеродового периода; результаты кольпоскопического, цитологического исследования мазков из шейки матки, гистологического исследования биоптатов шейки матки, а также ПЦР-тестирования (качественного, количественного и определение экспрессии E6\E7 ВПЧ) соскобов шейки матки, папиллом наружных

половых органов, влагалища беременных, аспириатов из верхних дыхательных путей новорожденных, соскобов из гортаноглотки детей 6 и 12 месяцев, особенности течения раннего неонатального и младенческого периодов.

Научная новизна

Впервые проведен анализ проблемы диагностики ВПЧ-ассоциированной патологии генитального тракта у беременных с изучением значимости углубленных молекулярно-генетических методов детекции ВПЧ при клинических и субклинических проявлениях и установлены достоверные социально-анамнестические и вирусологические факторы (значение генотипа и вирусной нагрузки, а также экспрессии онкобелков Е6/Е7 ВПЧ) в развитии и прогрессировании дисплазии шейки матки и папилломатоза наружных половых органов при гестации. Выявлены особенности течения беременности и родов у пациенток с генитальной ВПЧ-инфекцией в сравнении с когортой пациенток Гомельской области. Впервые определено влияние уровня вирусной нагрузки и экспрессии онкобелков Е6/Е7 ВПЧ на развитие гестационных и родовых осложнений. Проведенный анализ частоты соответствия генотипов и их количества у инфицированных матерей и рожденных ими детей подтверждает факт вертикальной трансмиссии ПВИ. Раскрыты ведущие факторы и степень их воздействия на вертикальную трансмиссию ВПЧ, доказана определяющая роль интранатального контакта инфицированных ВПЧ родовых путей матери с плодом. Значимыми критериями при передаче вируса являются: наличие анемии беременных, ПВИ в виде микст-инфекции (более двух генотипов) и высокая вирусная нагрузка в половых путях беременной, прогностически значимый уровень которой был впервые определен и составил $4,84 \lg$ г.э. на 10^5 клеток независимо от метода родоразрешения и $4,48 \lg$ г.э. на 10^5 клеток при вагинальном родоразрешении. Впервые показана роль ранней амниотомии в передаче ВПЧ с более высокой концентрацией вируса в верхних дыхательных путях детей. Определена частота персистенции ВПЧ в гортаноглотке детей первого года, а также роль материнских анамнестических и вирусологических факторов в данном процессе. Продемонстрирована роль и постнатального инфицирования детей ВПЧ в течение первого года, на примере клинического случая ювенильного респираторного папилломатоза рассмотрено значение материнских факторов в реализации ВПЧ-инфекции верхних дыхательных путей. Впервые показана не только медико-социальная, но и экономическая значимость предотвращения респираторного папилломатоза. Предложена концепция о целесообразности определения ВПЧ у женщин до наступления беременности, применения мероприятий, направленных на содействие элиминации вируса, с целью профилактики развития и прогрессирования ВПЧ-ассоциированной патологии на фоне гестационной физиологической иммуносупрессии и

вертикальной передачи вируса папилломы. Разработаны рекомендации по ведению беременности и выбору метода родоразрешения при генитальной папилломавирусной инфекции. Впервые разработан алгоритм ведения детей, рожденных от матерей с генитальной папилломавирусной инфекцией, направленный на выявление групп высокого риска по развитию ВПЧ-ассоциированной патологии верхних дыхательных путей и обследование их на наличие вируса папилломы низкого и высокого канцерогенного риска с количественной детекцией из гортаноглотки в течение первого года жизни. Внедрение алгоритма позволит провести профилактику и раннее выявление ЮРП.

Положения, выносимые на защиту

1. Значимыми факторами риска развития и прогрессирования дисплазии шейки матки у беременных являются инфицирование ВПЧ 16 и наличие экспрессии онкогенов E6/E7 генотипов 16, 18, 31, 33, 39, 58 при фоновой патологии шейки матки, сопутствующих соматических заболеваниях и особенностях социального статуса. При прогрессии степени CIN от 1 до 3 характерно возрастание роли персистенции 16 генотипа и снижение влияния высокой вирусной нагрузки. Развитие генитальных папиллом связано с персистенцией низкоонкогенного 6 генотипа в составе микст-инфекции ВПЧ, выявляемой в эпителии папиллом и шейки матки и экспрессией онкогенов E6/E7 6, 11, 42, 43. Высокая вирусная нагрузка в цервикальном эпителии отмечается независимо от количества вируса в эпителии папиллом наружных половых органов и наличия фоновой патологии шейки матки.

2. У пациенток с генитальной папилломавирусной инфекцией чаще, чем в целом у женщин Гомельской области, беременность осложняется угрозой невынашивания, которая ассоциируется с экспрессией E6/E7 33 и 39 генотипов. Развитие вагинита у беременных связано с наличием экспрессии онкогенов E6/E7 35 типа вируса. В развитии травматизма родовых путей значимым критерием является уровень нагрузки ВПЧ выше $4,84 \lg$ г.э. на 10^5 клеток.

3. Общая частота вертикальной передачи папилломавирусной инфекции составляет 55 %. Наибольшее влияние на трансмиссию вируса папилломы оказывают родоразрешение через естественные родовые пути, высокая нагрузка ВПЧ (выше $4,84 \lg$ г.э. на 10^5 клеток независимо от метода родоразрешения и выше $4,48 \lg$ г.э. на 10^5 клеток при вагинальных родах), персистенция двух и более генотипов вируса папилломы, анемия беременных. Проведение ранней амниотомии значительно увеличивает риск наличия ВПЧ в верхних дыхательных путях новорожденных с нагрузкой более $3,69 \lg$ г.э. на 10^5 клеток. Плановое кесарево сечение при целых плодных оболочках снижает риск перинатальной трансмиссии папилломавирусной инфекции в 12,4 раза.

4. Частота инфицированности детей ВПЧ значительно снижается в течение первого года жизни: с 55 % при рождении до 11,2 % в 6 месяцев и 3 % в 12 месяцев. Частота персистенции ПВИ у детей в течение шести месяцев жизни составляет 6 %, а частота ювенильного респираторного папилломатоза – 0,7 %. Отсутствие вируса папилломы при рождении у 50 % ВПЧ-положительных шестимесячных детей подтверждает роль постнатального контакта с инфекцией. Сочетание таких материнских факторов, как острые респираторные заболевания, вагиниты при гестации с микст-инфекцией ВПЧ в половых путях беременных повышает вероятность наличия вируса у детей первых шести месяцев жизни. Критериями риска развития ювенильного респираторного папилломатоза являются наличие генитального папилломатоза у матери при гестации, первые вагинальные роды, молодой возраст беременной.

Личный вклад соискателя ученой степени

Совместно с научными руководителями выбрана тема диссертации, определены цель и задачи, объект исследования, базы и методы исследования клинического материала. Соискателем самостоятельно проведен патентно-информационный поиск по проблеме исследования, разработаны алгоритмы обследования пациенток. Автором лично проводилось обследование пациенток, оценивались данные о соматической и гинекологической патологии, результаты проведенного лабораторного и инструментального исследования, проводилось консультирование и курирование пациенток во время беременности, родов и одного года после родов. Сбор клинического материала с шейки матки и генитальных папиллом беременных, аспирата из верхних дыхательных путей новорожденных выполнялся соискателем лично, соскоб из гортаноглотки шести- и двенадцатимесячных детей – совместно с научным руководителем. Молекулярно-генетические исследования проводились совместно с сотрудниками центральной научно-исследовательской лаборатории УО «Гомельский государственный медицинский университет», определение экспрессии E6/E7 ВПЧ – при содействии сотрудников лаборатории ГУ «РНПЦ трансфузиологии и медицинских биотехнологий». Автором лично составлена электронная база данных, проведена статистическая обработка полученных результатов, написаны главы диссертации. Результаты исследования и положения, выносимые на защиту, обсуждены и сформулированы совместно с научными руководителями. Практические рекомендации представлены в виде инструкции по применению «Беременность и роды с генитальной папилломавирусной инфекцией», которая утверждена Министерством здравоохранения Республики Беларусь и внедрена в практическое здравоохранение и в учебный процесс (6 актов о внедрении).

Апробация результатов диссертации

Результаты исследований и основные положения диссертационной работы доложены и обсуждены на 64-й Международной конференции студентов и молодых ученых «Актуальные проблемы современной медицины» (Киев, 2010); республиканских научно-практических конференциях, посвященных 20-летию и 25-летию Гомельского государственного медицинского университета «Актуальные проблемы медицины» (Гомель, 2011, 2015); Республиканской научно-практической конференции с международным участием «Актуальные вопросы акушерства и гинекологии» (Минск, 2011); Международной научно-практической конференции молодых ученых «Научные стремления – 2011» (Минск, 2011); III Международной научно-практической конференции молодых ученых «Нравственность. Репродуктивное здоровье. Демография» (Минск, 2011); республиканских научно-практических конференциях «Актуальные проблемы медицины» и 21-й и 23-й итоговых сессиях Гомельского государственного медицинского университета (Гомель, 2012, 2014); I Международной интернет-конференции молодых ученых «Современные достижения медицинской и фармацевтической науки» (Запорожье, 2012); IX съезде акушеров-гинекологов и неонатологов Республики Беларусь (Минск, 2012); II Республиканской научно-практической молодежной конференции «Декабрьские чтения. Инфекции в медицине–2012» (Гомель, 2012); конференции по актуальным вопросам акушерства и гинекологии в рамках научной сессии Белорусского государственного медицинского университета, посвященной 85-летию Г. И. Герасимовича (Минск, 2015); XVI Всероссийском научном форуме «Мать и Дитя» (Москва, 2015); VIII Республиканской научно-практической конференции с международным участием студентов и молодых ученых «Проблемы и перспективы развития современной медицины» (Гомель, 2016).

Опубликованность результатов диссертационного исследования

Все основные научные результаты, изложенные в диссертации, получены автором лично и отражены в 9 статьях (из них 1 – в журнале РФ), соответствующих пункту 18 Положения о присуждении ученых степеней и присвоении учёных званий (8 – в соавторстве, вклад автора – 85 %, 1 – без соавторов, вклад автора – 100 %; объем – 3,8 авторских листа); 21 – в материалах международных и республиканских научно-практических конференций, 17 из них без соавторства (личный вклад автора – 90 %). В соавторстве разработана инструкция по применению (вклад соискателя – 80 %; объем – 0,3 авторских листа). Общий объем публикаций составляет 6,9 авторских листа.

Структура и объем диссертации

Диссертация состоит из оглавления, введения, общей характеристики работы, аналитического обзора литературы, описания материалов и методов исследования, 3 глав результатов собственных исследований, заключения, библиографического списка и приложений.

Текст диссертации изложен на 105 страницах компьютерного текста, содержит 32 рисунка и 28 таблиц, которые занимают 40 страниц. Библиографический список занимает 29 страниц и включает 149 русскоязычных работ и 151 англоязычную работу, 31 собственную публикацию. В приложениях представлены инструкция по применению и акты о внедрении результатов исследования общим объемом 17 страниц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ

Материалы и методы исследования

Проспективно были обследованы 167 беременных пациенток с различными формами генитальной ВПЧ-инфекции, которые наблюдались и были родоразрешены в учреждениях здравоохранения Гомельской области за период со 2-го квартала 2010 года по 4-й квартал 2012 года (основная группа) и рожденные ими 147 детей в возрасте 0, 6 и 12 месяцев. В группу сравнения были включены беременные, роженицы и родильницы, которые наблюдались и были родоразрешены в учреждениях здравоохранения Гомельской области в 2011–2012 гг. (статистические данные – 30087 беременных, 33477 рожениц и родильниц). Исследование частоты и факторов вертикальной передачи ВПЧ проводилось у 126 беременных из когорты основной группы и их 126 новорожденных. Подгруппу О1 составили 60 пациенток, чьи дети были инфицированы во время беременности и родов, подгруппу О2 составили 50 беременных, у детей которых при рождении в верхних дыхательных путях вирус выявлен не был, подгруппу О3 – 16 беременных с клиническими и субклиническими проявлениями ПВИ, а также ВПЧ-положительные женщины до беременности или в 1-м триместре, у которых перед родами вирус обнаружен не был и их дети не были инфицированы. Для оценки факторов риска персистенции ВПЧ все обследованные в 6 месяцев дети и их матери были разделены на 2 подгруппы: первую составили 12 инфицированных детей и их матери, вторую – 95 неинфицированных детей и их матери.

Для диагностики папилломавирусной инфекции гениталий и определения формы ее течения использованы клинико-визуальный, цитологический, кольпоскопический, гистологический методы. Полимеразная цепная реакция (ПЦР) использована для выявления ДНК ВПЧ в соскобах поверхностного слоя эпителия шейки матки и генитальных папиллом беременных, в аспиратах из верхних дыхательных путей новорожденных, в соскобах из гортаноглотки детей

шести и двенадцати месяцев. Определяли 12 генотипов (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59) высокого канцерогенного риска (ВКР) и их количественное содержание, 2 генотипа (6 и 11) низкого канцерогенного риска (НКР). Экспрессию онкобелков E6/E7 19 генотипов (16, 18, 31, 33, 35, 39, 42, 43, 44, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68, 6, 11) определяли методом ПЦР с электрофоретической детекцией в образцах кДНК, полученных путем обратной транскрипции из мРНК ВПЧ в цервикальных соскобах обследованных пациенток. Статистическая обработка данных производилась с использованием программного обеспечения «Statistica 10.0» (StatSoft, Tulsa, USA) и «MedCalc 10.2.0.0» (MedCalc, Mariakerke, Belgium). Статистически значимым уровнем ошибки считали $p < 0,05$.

Клинические аспекты взаимного влияния папилломавирусной инфекции и беременности. Значимыми социально-анамнестическими факторами в развитии ВПЧ-ассоциированной патологии гениталий у беременных явились: отсутствие постоянного места работы (корреляционная связь с развитием папилломатоза, $r_s = -0,3$; $p = 0,02$) и беременность вне зарегистрированного брака (корреляционная связь с развитием дисплазии средней степени, $r_s = -0,24$; $p = 0,007$). Развитие CIN 3 при гестации ассоциировалось с заболеваниями желудочно-кишечного тракта, мочевыводящей системы, вирусными гепатитами ($r_{сЖКТ} = 0,38$, $p_{ЖКТ} = 0,00001$; $r_{сМВС} = 0,23$, $p_{МВС} = 0,009$; $r_{сГЕП} = 0,27$, $p_{ГЕП} = 0,0023$), фоновой патологией шейки матки до беременности ($r_s = 0,27$; $p = 0,0002$).

Вне зависимости от клинических проявлений ПВИ у беременных превалировал 16 генотип ВПЧ, для которого установлена статистически значимая корреляционная связь между его наличием и развитием CIN 2-3 ($r_s = 0,2$; $p = 0,03$ и $r_s = 0,19$; $p = 0,04$ соответственно). При утяжелении степени дисплазии отмечена тенденция к возрастанию частоты детекции ВПЧ 16 от 40 % при CIN 1 и 53,6 % при CIN 2, до 64,3 % при CIN 3 и к снижению вирусной нагрузки при CIN от 1 до 3 с 5,86 и 5,28 до 4,66 lg г.э. на 10^5 клеток. Это может свидетельствовать о решающем значении высокого количественного уровня ВПЧ для запуска неопластического процесса и о роли персистенции 16 генотипа в прогрессировании канцерогенеза.

Развитие генитального папилломатоза у беременных коррелировало с детекцией 6 генотипа ВПЧ ($r_s = 0,21$; $p = 0,001$) и чаще наблюдалось при ВПЧ-инфекции, обусловленной несколькими генотипами, в образцах из папиллом ($p = 0,03$). При папилломатозе наружных половых органов в 95 % случаев вирусы определялись параллельно как в образцах из папиллом, так и из шейки матки с корреляционной зависимостью по генотипам 16, 18, 31, 33, 35, 39, 51, 52, 56, 58, 59, 6, а также их количеству ($p < 0,05$). Независимо от уровня вирусной нагрузки в образцах из папиллом выявлялась высокая вирусная нагрузка на шейке матки даже при отсутствии на ней изменений (фоновых или предраковых процессов)

(5,29 (3,66;5,92) lg г.э. на 10^5 клеток), что доказывает необходимость обследования шейки матки у беременных с генитальным папилломатозом.

Кумулятивная частота определения экспрессии E6/E7 четырех генотипов (16,18,31,33), обладающих наибольшим канцерогенным потенциалом, составила 38 % и значимо чаще определялась у беременных с CIN 2-3 ($P = 0,01$) и у пациенток с более высокой вирусной нагрузкой, составившей 5,52 (4,84; 6,15) lg г.э. на 10^5 клеток при наличии экспрессии онкогенов E6/E7 против 4,48 (3,55; 5,29) lg г.э. на 10^5 клеток без экспрессии E6/E7 ВПЧ ($p = 0,02$). Несмотря на высокую кумулятивную частоту определения экспрессии E6/E7 генотипов 16, 18, 31, 33, 35, 39, 42, 43, 44, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68, 6, 11, которая составила 93 %, при CIN 2-3 достоверно чаще определялись 16, 18, 31, 33, 39, 58 (44 %) типы ВПЧ ($\chi^2 = 5,9$; $p = 0,02$), а у пациенток с более легкими проявлениями (папилломатоз НПО, CIN 1, латентная форма ПВИ) – низкоонкогенные 6, 11, 42, 43 типы (18 %) ($\chi^2 = 5,0$; $p = 0,03$).

У пациенток с ПВИ беременность значимо чаще, чем в целом у женщин Гомельской области, родоразрешенных за период 2011–2012 гг., осложнялась угрозой невынашивания ($p = 0,0016$). Отмечена тенденция к увеличению частоты гестоза при генитальной ПВИ (ОШ 1,66; 95 % ДИ 1,02-2,81; $p = 0,07$). Частота экспрессии онкобелков E6/E7 ВПЧ 33, 39 типов коррелировала с развитием угрозы прерывания беременности (соответственно $r_{s33} = 0,32$; $p_{33} = 0,048$ и $r_{s39} = 0,36$; $p_{39} = 0,03$), а 35 типа – с наличием неспецифического вагинита при беременности ($r_s = 0,32$; $p = 0,047$). Анемия и воспалительные заболевания мочевыводящей системы у беременных чаще сочетались с низкоонкогенным 11 генотипом ($r_{\text{анемия}} = 0,36$; $p = 0,03$ и $r_{\text{сМВС}} = 0,6$; $p = 0,003$). Наличие нескольких генотипов ВПЧ в генитальном тракте коррелировало с частотой острых респираторных заболеваний ($r_s = 0,24$; $p = 0,01$) и анемии при беременности ($r_s = 0,25$; $p = 0,01$), что может указывать на роль снижения общей реактивности организма при персистенции нескольких типов вируса одновременно.

У пациенток с высоким уровнем нагрузки ВПЧ, независимо от выявленных генотипов и их количества, в 3,2 раза чаще роды осложнялись травмами мягких тканей родовых путей (ОШ = 3,2; 95 % ДИ 1,24–8,98; $p = 0,029$). Критический уровень вирусной нагрузки, при котором повышался риск травматизма родовых путей – 4,84 lg г.э. на 10^5 клеток ($Se = 59,5$ %; $Sp = 74,3$ %; $AUC = 0,65$; $p = 0,02$).

Вертикальная передача ВПЧ-инфекции. Кумулятивная частота вертикальной передачи папилломавирусов составила 55 %. ВПЧ-положительные пациентки, чьи дети были инфицированы во время беременности и родов, в сравнении с матерями неинфицированных детей, статистически значимо чаще имели аборт в анамнезе ($p = 0,049$), их беременность осложнялась анемией ($p=0,004$), были родоразрешены через естественные родовые пути ($p<0,0001$).

Статистически доказанный протективный эффект при вертикальной передаче ВПЧ показало только плановое кесарево сечение при целых плодных оболочках, проведение которого снижало риск трансмиссии ПВИ в 12,4 раза ($p = 0,001$). Вагинальное родоразрешение в 7,6 раз ($p < 0,0001$) увеличивало риск трансмиссии ПВИ от матери ребенку, микст-инфекция ВПЧ в половых путях матери – в 5,5 раз ($p = 0,0001$). Таким образом, наиболее значимыми факторами перинатальной трансмиссии явились: метод родоразрешения – вагинальные роды ($\beta = 0,387$; $p = 0,002$), а также высокая нагрузка ВПЧ ($\beta = 0,257$; $p = 0,03$), персистенция двух и более генотипов ВПЧ ($\beta = 0,231$; $p = 0,04$) и наличие анемии при беременности ($\beta = 0,231$; $p = 0,04$).

Наличие определенного генотипа не показало статистически значимой связи с частотой вертикальной передачи ВПЧ. Однако были установлены прямые корреляционные связи между сочетанием некоторых генотипов ВПЧ у матери и передачей ПВИ новорожденному: 56 и 11 ($p = 0,01$), 39 и 52 ($p = 0,02$), 35 и 6 ($p = 0,02$), 31 и 66 ($p = 0,02$), 6 и 11 ($p = 0,02$), 39 и 59 ($p = 0,03$), 33 и 39 ($p = 0,01$). Определены критические значения вирусной нагрузки ПВИ у матерей, выше которых возрастал риск инфицирования новорожденного: независимо от метода родоразрешения данный показатель составил $4,84 \lg$ г.э. на 10^5 клеток ($Se = 64,9 \%$; $Sp = 85,2 \%$; $AUC = 0,76$; $p = 0,0001$), а при родоразрешении через естественные родовые пути – $4,48 \lg$ г.э. на 10^5 клеток ($Se = 78,1 \%$; $Sp = 76,5 \%$; $AUC = 0,81$; $p = 0,0001$). Генотипы ВПЧ в половых путях матерей коррелировали с выявленными генотипами в верхних дыхательных путях их детей: 16 ($r_s = 0,59$; $p = 0,000006$), 18 ($r_s = 0,46$; $p = 0,0009$), 31 ($r_s = 0,54$; $p = 0,00005$), 33 ($r_s = 0,52$; $p = 0,0001$), 35 ($r_s = 0,57$; $p = 0,00001$), 51 ($r_s = 0,78$; $p \leq 0,0000001$), 52 ($r_s = 0,63$; $p = 0,000001$), 56 ($r_s = 0,36$; $p = 0,009$), 58 ($r_s = 0,63$; $p = 0,000001$), 6 ($r_s = 0,44$; $p = 0,001$), что подтверждает факт вертикальной передачи ПВИ. Самым распространенным в верхних дыхательных путях новорожденных был 16 генотип, как и в половых путях матерей во второй половине беременности (у 29 % и 45 % соответственно). У детей статистически чаще определяли один генотип вируса, в отличие от более распространенной в генитальном тракте матерей микст-инфекции ВПЧ (наличие двух и более генотипов одновременно) ($\chi^2 = 7,9$; $p = 0,005$). В парах мать–ребенок установлена корреляционная связь по количеству выявляемых генотипов ВПЧ ($r_s = 0,28$; $p = 0,045$). Уровень вирусной нагрузки у ребенка не коррелировал с количеством вируса в половых путях у матери. Значимым фактором, определяющим вирусную нагрузку у новорожденного, явилась ранняя амниотомия ($\beta = 0,57$; $p = 0,017$). Проведение амниотомии значимо повышало шансы наличия в верхних дыхательных путях ВПЧ с нагрузкой более $3,69 \lg$ г.э. на 10^5 клеток ($Se = 100 \%$; $Sp = 56 \%$; $AUC = 0,81$; $p = 0,0049$).

Персистенция папилломавирусной инфекции в верхних дыхательных путях детей в течение 12 месяцев жизни. Частота инфицированности детей в течение первого года жизни значительно снижается: с 55 % при рождении до 11,2 % в 6 месяцев и 3,3 % в 12 месяцев. Половина ВПЧ-положительных в 6 месяцев детей при рождении не были инфицированы, что подтверждает важную роль в развитии ювенильного респираторного папилломатоза не только непосредственно интранатального инфицирования новорожденного, но и постнатального контакта с инфекцией, факторов иммунной системы, определяющих предрасположенность к персистенции ПВИ и развитию ВПЧ-ассоциированных заболеваний. Особенности течения первого полугодия жизни ребенка, вид вскармливания не показали статистически значимой роли в процессе персистенции ПВИ. Материнские факторы в течение первого полугодия имели гораздо меньшее значение, чем при интранатальной передаче ВПЧ. Факторами, повышающими вероятность персистенции ВПЧ у детей первого полугодия жизни, явились: респираторные заболевания ($p = 0,028$) и воспалительные процессы гениталий ($p = 0,05$), перенесенные матерью во время беременности при сочетании с персистенцией более чем одного генотипа ВПЧ в генитальном тракте ($p = 0,026$). Частота развития ЮРП среди обследованных детей составила 0,7 %, а среди детей, инфицированных ВПЧ при рождении, – 1,7 %. Такие факторы риска, как наличие генитальных папиллом у матери при гестации, молодой возраст беременной, первые вагинальные роды имели место в описанном клиническом случае ЮРП. Но так как большая часть из выявленных факторов является немодифицируемыми, то наиболее эффективной профилактикой развития папилломатоза у детей будет профилактика персистенции вируса папилломы и развития ВПЧ-ассоциированной патологии (особенно вызванной низкоонкогенными 6,11 генотипами) у матерей до беременности. Разработанный алгоритм ведения детей (рисунок 1.), рожденных от матерей с генитальной папилломавирусной инфекцией, направлен на выявление групп высокого риска по развитию ВПЧ-ассоциированной патологии верхних дыхательных путей и обследование их на наличие вируса папилломы низкого и высокого канцерогенного риска с количественной детекцией из гортаноглотки в течение первого года жизни и далее по показаниям. Внедрение алгоритма, позволяющего провести раннюю диагностику и профилактику ЮРП, имеет важное медико-социальное значение и позволит существенно снизить экономические затраты на лечение ЮРП и его осложнений. При недопущении одного случая ювенильного респираторного папилломатоза экономия средств составит 2933,12 BYN в год (по ценам на июль 2016 года) при неосложненном течении.

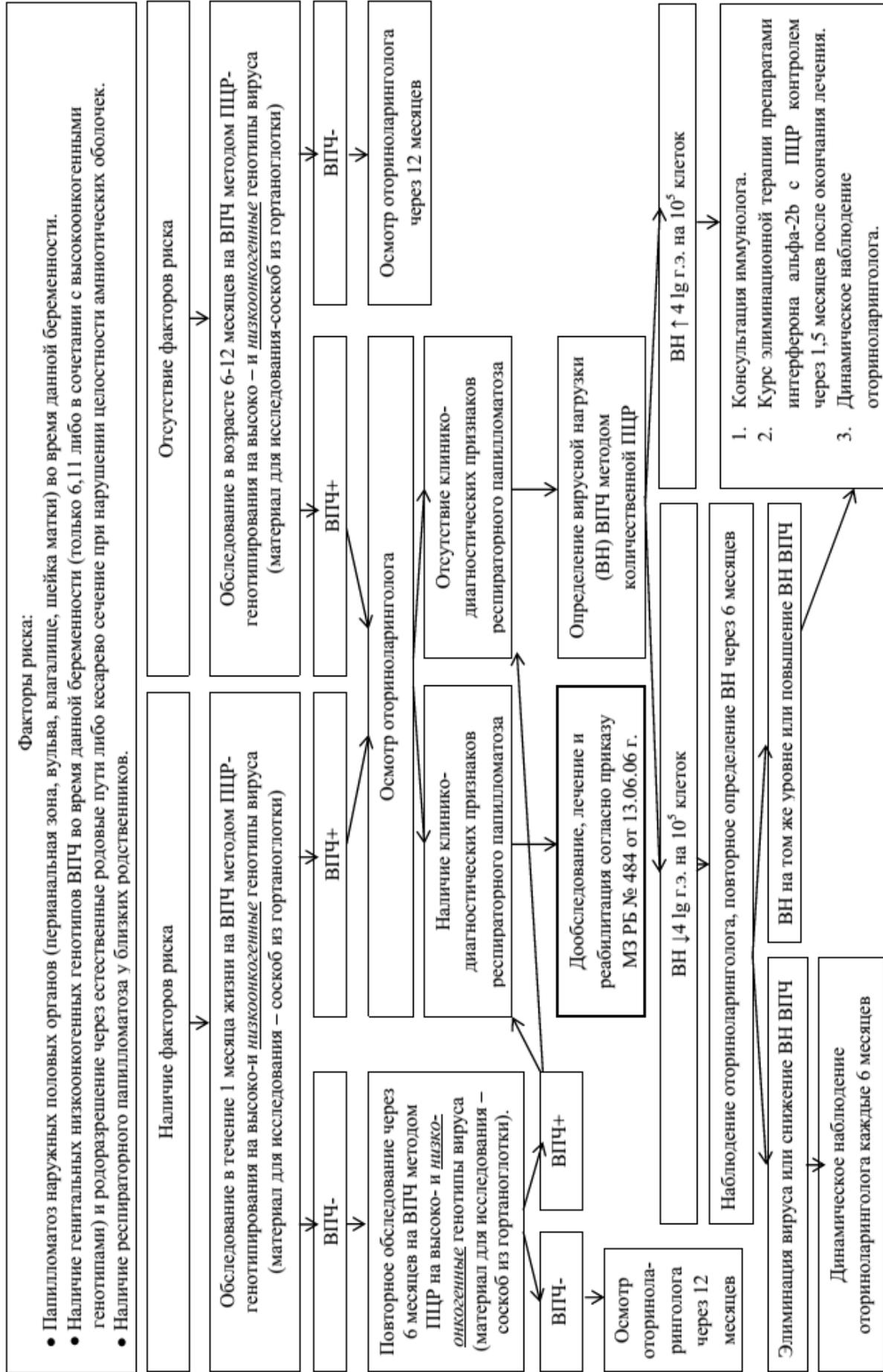


Рисунок 1. – Алгоритм ведения детей, рожденных от ВПЧ-инфицированных матерей

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Основные научные результаты диссертации

1. У ВПЧ-инфицированных беременных развитие дисплазии шейки матки наблюдается на фоне ряда социально-анамнестических факторов: беременность вне зарегистрированного брака ($p = 0,007$), наличие патологии желудочно-кишечного тракта ($p = 0,00001$), мочевыводящей системы ($p = 0,009$) и вирусных гепатитов ($p = 0,0023$), эктопии призматического эпителия шейки матки до беременности ($p = 0,03$). Превалирующим как при дисплазиях шейки матки различных степеней, так при других формах ПВИ является 16 генотип. Отмечена тенденция к возрастанию частоты детекции ВПЧ 16 при прогрессировании степени дисплазии от 40 % при CIN 1 и 53,6 % при CIN 2 ($p = 0,03$) до 64,3 % при CIN 3 ($p = 0,04$) и к снижению вирусной нагрузки при утяжелении степени дисплазии от 1 до 3 – с 5,86 и 5,28 до 4,66 lg г.э. на 10^5 клеток, что указывает на возможное значение высокого количественного уровня ВПЧ для развития канцерогенеза. У беременных с CIN 2–3 по сравнению с пациентками, имеющими более легкие проявления ПВИ, достоверно чаще определяется экспрессия онкобелков E6/E7 генотипов с высоким онкогенным потенциалом – 16, 18, 31, 33, 39, 58 ($p = 0,02$) при наличии у них более высокого уровня вирусной нагрузки ($p = 0,04$) [1, 3, 6, 7, 10, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 22, 28].

2. Развитие генитального папилломатоза у беременных ассоциируется с детекцией 6 генотипа ВПЧ ($p = 0,001$) и микст-инфекцией ВПЧ (в образцах из папиллом) ($p=0,03$) и коррелирует с отсутствием постоянного места работы ($p = 0,02$). При генитальном папилломатозе в 95 % случаях вирусы определялись как в образцах из папиллом, так и из шейки матки с корреляционной зависимостью по генотипам 16, 18, 31, 33, 35, 39, 51, 52, 56, 58, 59, 6 и их количеству ($p<0,05$). Независимо от уровня вирусной нагрузки в образцах из папиллом выявлялась высокая нагрузка ВПЧ в цервикальном эпителии при отсутствии на ней визуальных изменений ($Me = 5,29$ lg г.э. на 10^5 клеток), что доказывает необходимость исследования шейки матки у беременных при наличии клинических проявлений генитального папилломатоза. При папилломатозе наружных половых органов, CIN 1 и латентной форме ПВИ наиболее часто определяется экспрессия онкобелков E6/E7 низкоонкогенных типов 6, 11, 42, 43 ($p = 0,03$) [1, 3, 6, 7, 15, 16, 17, 18, 22, 28].

3. У пациенток с ПВИ беременность значимо чаще, чем в целом у женщин Гомельской области, осложняется угрозой невынашивания ($p = 0,0016$). Развитие угрозы прерывания беременности коррелирует с наличием экспрессии онкобелков E6/E7 ВПЧ 33 ($p = 0,048$) и 39 ($p = 0,03$), а развитие вагинита при гестации – с экспрессией E6/E7 35 типа ($p = 0,047$). Анемия и заболевания мочевыводящей системы у беременных сочетаются с персистенцией низкоонкогенного 11 типа

вируса ($p = 0,03$ и $p = 0,003$ соответственно). Наличие микст-инфекции ВПЧ ассоциируется с развитием острых респираторных заболеваний ($p = 0,01$) и анемии при беременности ($p = 0,01$). Риск травматизма родовых путей у ВПЧ-инфицированных пациенток в 3,2 раза чаще. У пациенток с высокой вирусной нагрузкой ВПЧ роды осложняются травмами мягких тканей родовых путей ($p = 0,029$), риск которых увеличивается при уровне более $4,84 \lg$ г.э. на 10^5 клеток ($Se = 59,5 \%$; $Sp = 74,3 \%$; $AUC = 0,65$; $p = 0,02$) [8, 13, 26, 27].

4. Кумулятивная частота вертикальной передачи папилломавирусов составляет 55 %. Папилломавирусная микст-инфекция в половых путях матери потенцирует процесс вертикальной передачи ВПЧ в 5,5 раз ($p = 0,0001$), для которого значимыми являются следующие комбинации генотипов ВПЧ: 56 и 11 ($p = 0,01$), 39 и 52 ($p = 0,02$), 35 и 6 ($p = 0,02$), 31 и 66 ($p = 0,02$), 6 и 11 ($p = 0,02$), 39 и 59 ($p = 0,03$), 33 и 39 ($p = 0,01$), определяемые только у матерей инфицированных новорожденных. В верхних дыхательных путях новорожденных статистически чаще определяется один генотип ВПЧ ($p = 0,005$), а также отмечается корреляционная связь по 16, 18, 31, 33, 35, 51, 52, 56, 58, 6 типам вируса и количеству генотипов в парах мать–ребенок ($p = 0,045$), что подтверждает вертикальный путь передачи инфекции. Более высокий уровень вирусной нагрузки достоверно повышает риск передачи ($p = 0,0008$): независимо от метода родоразрешения данный показатель составляет $4,84 \lg$ г.э. на 10^5 клеток ($Se = 64,9 \%$; $Sp = 85,2 \%$; $AUC = 0,76$; $p = 0,0001$), а при вагинальном родоразрешении – $4,48 \lg$ г.э. на 10^5 клеток ($Se = 78,1 \%$; $Sp = 76,5 \%$; $AUC = 0,81$; $p = 0,0001$). На уровень нагрузки ВПЧ у новорожденного влияет фактор проведения ранней амниотомии ($p = 0,017$), который значимо повышает риск выявления количества вируса более $3,69 \lg$ г.э. на 10^5 клеток ($Se = 100 \%$; $Sp = 56 \%$; $AUC = 0,81$; $p = 0,0049$). Статистически доказанный протективный эффект имеет только плановое кесарево сечение при целых плодных оболочках, проведение которого снижает риск передачи ВПЧ в 12,4 раза ($p = 0,001$), а вагинальное родоразрешение, напротив, повышает риск трансмиссии вируса в 7,6 раз ($p < 0,0001$) [4, 5, 9, 11, 12, 13, 20, 21, 23, 24, 26, 29, 30].

5. Частота инфицированности детей в течение первого года жизни значительно снижается: с 55 % при рождении до 11,2 % в 6 месяцев и 3,3 % в 12 месяцев, а частота развития ювенильного респираторного папилломатоза среди обследованных детей составляет 0,7 %. Половина ВПЧ-положительных в 6 месяцев детей при рождении не были инфицированы, что подтверждает важную роль в развитии ювенильного респираторного папилломатоза не только непосредственно интранатального инфицирования новорожденного, но и постнатального внутрисемейного контакта с инфекцией. Сочетание таких материнских факторов, как воспалительные процессы в генитальном тракте ($p = 0,05$), острые респираторные заболевания ($p = 0,028$) при гестации и микст-

инфекция ВПЧ ($p = 0,026$) повышает вероятность персистенции вируса у детей первого полугодия жизни. Наличие генитального папилломатоза, молодой возраст беременной и первые вагинальные роды являются факторами риска развития ювенильного респираторного папилломатоза [2, 9, 25, 26, 29].

6. Разработанная тактика ведения беременности и родов при наличии папилломавирусной инфекции позволит проводить динамическое наблюдение за течением различных форм ВПЧ-ассоциированной патологии гениталий во время беременности, выполнять профилактику связанных с ПВИ осложнений гестации, проводить мероприятия, способствующие снижению риска передачи ВПЧ. Предложенный алгоритм ведения детей, рожденных от матерей с генитальной ПВИ, предполагает выявление групп высокого риска по развитию ВПЧ-ассоциированной патологии верхних дыхательных путей и обследование их на наличие вируса папилломы низкого и высокого канцерогенного риска с количественной детекцией из гортаноглотки в течение первого года жизни. Внедрение алгоритма, позволяющего провести раннюю диагностику и профилактику ЮРП, имеет важное медико-социальное значение и позволит существенно снизить экономические затраты на лечение ЮРП и его осложнений [1, 3, 9, 31].

Рекомендации по практическому использованию результатов

1. Всем женщинам, планирующим беременность, рекомендовать обследование на ВПЧ высокого и низкого канцерогенного риска методом ПЦР, а при детекции вируса проводить мероприятия, содействующие элиминации вируса и/или лечение выявленных ВПЧ-ассоциированных заболеваний.

2. Если пациентка не была обследована до наступления гестации, то при постановке на учет по беременности проводить кроме цитологического и кольпоскопического исследований шейки матки выявление ВПЧ высокого и низкого канцерогенного риска с количественной оценкой методом ПЦР. Рекомендуется обследование на сопутствующие генитальные инфекции (при выявлении – этиотропное лечение и восстановление микрофлоры половых путей), гистологическая верификация (при признаках выраженного поражения эпителия шейки матки) и динамическое наблюдение во время беременности с интервалами от 1 до 3 месяцев в зависимости от формы папилломавирусной инфекции и степени выраженности.

3. ВПЧ-инфицированным беременным проводить профилактику невынашивания, анемии, гестационных гипертензивных расстройств (особенно при наличии других факторов, способствующих их развитию). Не следует использовать метод ранней амниотомии для индукции родов.

4. Показаниями к проведению операции кесарева сечения являются:
1) распространенный папилломатоз шейки матки, влагалища и наружных

половых путей (более 30 % поверхности анатомической области), наличие которого при прохождении плода по родовым путям может резко увеличить риск травматизации пораженной области с неблагоприятным прогнозом для заживления и дополнительного обсеменения вирусами; 2) верифицированный рак шейки матки, начиная с IA1 стадии.

5. При выявленной папилломавирусной инфекции у матери при беременности следует проводить обследование рожденных ими детей на наличие ВПЧ ВКР и НКР с количественной детекцией из гортаноглотки в течение первого года жизни с целью выявления персистенции ВПЧ-инфекции и ранней диагностики ювенильного респираторного папилломатоза. Грудное вскармливание не противопоказано.

СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ СОИСКАТЕЛЯ**Статьи, опубликованные в изданиях, включенных в перечень научных изданий Республики Беларусь для опубликования результатов диссертационных исследований**

1. Вергейчик, Г. И. Диагностика и лечение у беременных женщин заболеваний шейки матки, обусловленных вирусом папилломы человека / Г. И. Вергейчик, С. С. Кравченко // *Здравоохранение*. – 2011. – № 5. – С. 58–62.
2. Кравченко, С. С. Частота встречаемости вирусов папилломы человека в верхних дыхательных путях детей первого полугодия жизни, рождённых от инфицированных матерей / С. С. Кравченко, Г. И. Вергейчик // *Проблемы экологии и медицины*. – 2012. – №1 (31). – С. 80–84.
3. Кравченко, С. С. Сложности в диагностике ВПЧ-ассоциированной патологии шейки матки у беременных женщин / С. С. Кравченко, Г. И. Вергейчик // *Репродуктивное здоровье. Восточная Европа*. – 2012. – № 4 (22). – С. 16–24.
4. Кравченко, С. С. Вертикальная передача папилломавирусной инфекции женщин / С. С. Кравченко // *Репродуктивное здоровье. Восточная Европа*. – 2013. – № 2 (26). – С. 59–69.
5. Кустова, М. А. Вирус папилломы человека у новорожденных при генитальной папилломавирусной инфекции матери / М. А. Кустова, С. С. Кравченко, О. А. Теслова, Е. И. Барановская, С. В. Жаворонок // *Медицинский журнал*. – 2013. – № 2. – С. 93–96.
6. Кравченко, С. С. Клиническое значение качественных и количественных маркеров папилломавирусной инфекции при различных формах ВПЧ-ассоциированной патологии гениталий у беременных / С. С. Кравченко, Г. И. Вергейчик // *Охрана материнства и детства*. – 2013. – № 2 (22). – С. 13–17.
7. Кравченко, С. С. Определение экспрессии онкобелков Е6/Е7 16, 18, 31, 59, 45, 33, 6, 11, 58, 52, 56, 35, 42, 43, 44, 68, 39, 51, 66 генотипов ВПЧ у беременных пациенток с генитальной папилломавирусной инфекцией / С. С. Кравченко, И. Н. Северин, Г. И. Вергейчик // *Медицинские новости*. – 2015. – № 9. – С. 63–66.
8. Кравченко, С. С. / Особенности течения беременности, родов, послеродового периода и состояние новорожденных у женщин с генитальной папилломавирусной инфекцией / С. С. Кравченко, Т. Н. Захаренкова, О. А. Теслова // *Проблемы экологии и медицины*. – 2016. – № 3. – С. 59–65.

Статьи, опубликованные в изданиях, включенных в перечень научных изданий Российской Федерации для опубликования результатов диссертационных исследований (включенных в перечень РИНЦ, Scopus, Web of Science, Medline и EMBASE)

9. Ситников, В. П. Роль перинатальной передачи и персистенции вируса папилломы человека в развитии ювенильного респираторного папилломатоза / В. П. Ситников, С. С. Кравченко, А. Э. Шевченко // Вестник оториноларингологии. – 2015. – № 4. – С. 90–94.

Публикации в сборниках научных трудов

10. Кравченко, С. С. Молекулярно-генетические особенности ВПЧ-инфекций и их роль в развитии предраковых процессов шейки матки у беременных и небеременных женщин / С.С. Кравченко // Вестник РГМУ. Спец. выпуск – 2011. – №2. – С. 181–182.

11. Факторы риска перинатальной передачи вируса папилломы человека / М. А. Кустова, С. С. Кравченко, О. А. Теслова, Е. И. Барановская // Достижения медицинской науки / Респ. науч. мед. б-ка ; редкол.: И. Н. Семененя (гл. ред.) [и др.]. – Минск, 2011. – Вып. 16. – С. 162–164.

12. Вергейчик, Г. И. Передача папилломавирусной инфекции от матери к ребенку во время беременности и родов / Г. И. Вергейчик, С. С. Кравченко // БГМУ: 90 лет в авангарде медицинской науки и практики : сб. науч. тр. : в 2 т. / Белорус. гос. мед. ун-т; редкол.: А.В. Сикорский (пред.) [и др.]. – Минск, 2011. – Т. 2. – С 8.

13. Кравченко, С. С. Значение папилломавирусной инфекции в системе мать–плод / С. С. Кравченко // Научные стремления: молодежный сборник научных статей. Выпуск второй / ООО «Лаборатория интеллекта» и Совет молод. уч. Нац. акад. наук Беларуси; ред. гр.: А. Н. Волченко, Т. А. Гуринович. – Минск : Белорусская наука, 2012. – С. 97–100.

Материалы конференций, съездов, конгрессов, тезисы докладов

14. Шулькина, С. С. Папилломавирусная инфекция у женщин репродуктивного возраста с эктопиями шейки матки / С. С. Шулькина // V Междунар. Пироговская студенч. науч. мед. конф. : Вестник Рос. гос. мед. ун-та (спец. выпуск), Москва, 18 марта 2010 г. / Рос. гос. мед. ун-т ; гл. ред.: Н. Н. Володин. – М., 2010. – С. 296.

15. Кравченко, С. С. Распространенность онкогенных генотипов вирусов папилломы человека среди студенток Гомельского государственного медицинского университета / С. С. Кравченко // Проблемы и перспективы развития современной медицины : сб. науч. ст. II Респ. науч.-практ. конф. с

междунар. участием студ. и молод. ученых, Гомель, 29–30 апреля 2010 г. / Гомел. гос. мед. ун-т ; редкол.: А. Н. Лызигов [и др.]. – Гомель, 2010. – С. 198.

16. Кравченко, С. С. Клинические проявления папилломавирусной инфекции на фоне беременности / С. С. Кравченко // Первый шаг в науку 2010 : материалы Международного форума студенческой и учащейся молодежи в рамках Республиканской программы «Молодежь Беларуси» на 2006–2010 гг. Минск, НАНБ, Центр студенческих инициатив, 3–6 мая 2010 г. / Нац. акад. наук Беларуси ; редкол.: Н. М. Писарчук, В. В. Казбанов [и др.]. – Минск : изд. «Четыре четверти», 2010. – С. 259–261.

17. Кравченко, С. С. Распространенность папилломавирусной инфекции среди студенток медицинского университета / С. С. Кравченко // Актуальные проблемы современной медицины : материалы 64-й Междунар. науч.-практ. конф. студ. и молод. ученых, Киев, 3–4 ноября 2010 г. / Нац. мед. ун-т им. А.А. Богомольца ; редкол.: В. Ф. Москаленко [и др.]. – Киев : изд. «Ким», 2010. – С. 52–53.

18. Кравченко, С. С. Беременность как предрасполагающий фактор манифестации клинических проявлений папилломавирусной инфекции / С.С. Кравченко // Материалы 38-й конф. молод. ученых и 62-й студ. науч. конф. Смоленской гос. мед. академии (с междунар. участием), Смоленск, 2010 г. / Смоленская мед. академия ; гл. ред.: И. В. Отвагин. – Смоленск, 2010. – С. 162.

19. Кравченко, С. С. Значение уровня вирусной нагрузки онкогенных папилломавирусов в развитии цервикальной интраэпителиальной неоплазии у беременных и небеременных женщин / С. С. Кравченко // Актуальные проблемы медицины : сборник науч. ст. Респ. науч.-практ. конф., посвящ. 20-летию Гомел. гос. мед. ун-та, Гомель, 24–25 февраля, 2011 г. : в 4 т. / Гомел. гос. мед. ун-т ; редкол.: А. Н. Лызигов [и др.]. – Гомель, 2011. – Т. 2. – С. 138–139.

20. Кравченко, С. С. Факторы риска интранатальной передачи папилломавирусной инфекции и персистенция ее в верхних дыхательных путях у детей первого полугодия жизни / С. С. Кравченко // Научные стремления–2011 : материалы Междунар. науч.-практ. конф. молодых ученых, Минск, 14–18 ноября 2011 г. : в 2 т. / Совет молод. уч. Нац. акад. наук Беларуси ; ред. гр.: А. Н. Волченко [и др.]. – Минск : Белорусская наука, 2011. – Т. 1. – С. 390–393.

21. Кравченко, С. С. Значение метода родоразрешения для вертикальной передачи папилломавирусной инфекции / С. С. Кравченко // Современные достижения медицинской и фармацевтической науки : сборн. тез. I Междунар. интернет-конф. мол. уч., Запорожье, 23–25 октября 2012 г. / Запорож. гос. мед. ун-т ; редкол.: Ю. М. Колесник [и др.]. – Запорожье, 2012. – С. 57–58.

22. Кравченко, С. С. Клинические формы папилломавирусной инфекции на фоне беременности в зависимости от молекулярно-генетических особенностей вируса / С. С. Кравченко // Актуальные проблемы медицины: сб. науч. ст. Респ.

науч.-практ. конф. и 21-й итоговой науч. сес. Гомел. гос. мед. ун-та, Гомель, 16–17 февр. 2012 г. : в 4 т. / Гомел. гос. мед. ун-т ; редкол.: А. Н. Лызи́ков [и др.]. – Гомель, 2012. – Т.2. – С 186–189.

23. Кравченко, С. С. Проблема передачи папилломавирусной инфекции от матери к ребенку во время беременности и родов / С. С. Кравченко, Г. И. Вергейчик, О. А. Теслова, А. В. Клемантович // Инновации в акушерстве, гинекологии и неонатологии : тезисы IX съезда акушеров, гинекологов и неонатологов Республики Беларусь, Минск, 15-16 нояб. 2012 г. / М-во здравоохран. Респ. Беларусь, Респ. науч.-практ. Центр «Мать и дитя» ; редкол.: Л. Ф. Можейко [и др.]. – Минск, 2012. – С. 519–522.

24. Кравченко, С. С. Значение молекулярно-генетических свойств вируса папилломы человека для вертикальной передачи данной инфекции / С. С. Кравченко // Декабрьские чтения. Инфекции в медицине–2012 : материалы II Республ. науч.-практ. молодежн. конф., Гомель, 5–7 декабря, 2012 г. / Гомел. гос. мед. ун-т ; ред. гр.: А. Н. Волченко, В. В. Казбанов. – Гомель, 2012. – С. 87–92.

25. Кравченко, С. С. Анализ факторов риска персистенции вирусов папилломы человека в верхних дыхательных путях детей первого полугодия жизни / С. С. Кравченко, В. П. Ситников, О. А. Теслова, А. Э. Шевченко // Актуальные проблемы медицины : материалы ежегодной итоговой научно-практической конференции, Гродно, 27 января, 2015 г. : в 2 ч. / Гродн. гос. мед. ун-т ; редкол.: В. А. Снежицкий [и др.]. – Гродно, 2015. – Ч.1. – С. 309–312.

26. Кравченко, С. С. Папилломавирусная инфекция и беременность: риски для матери и плода / С. С. Кравченко // Материалы XVI Всероссийского научного форума «Мать и Дитя», Москва, 22–25 сентября 2015 г. / Крокус Экспо ; гл. ред.: Г. Т. Сухих [и др.]. – Москва, 2015. – С. 108–109.

27. Кравченко, С. С. Роль молекулярно-генетических и клинических характеристик папилломавирусной инфекции в формировании осложнений беременности и родов / С. С. Кравченко, Т. Н. Захаренкова // Материалы XVII Всероссийского научного форума «Мать и Дитя», Москва, 27–30 сентября 2016 г. / Крокус Экспо ; гл. ред.: Г. Т. Сухих [и др.]. – Москва, 2016. – С. 55–56.

28. Kravchenko, S. Clinical significance of viral load of HPV infection in pregnant women / S. Kravchenko // Discover Future Medicine: abstract book of the 8th International Congress for Medical students and Young doctors Iasi, Romania, 14th-17th April 2011. – Iasi, Romania, 2011. – P. 84–85.

29. Kravchenko, S. Risk factors for transmission and persistence of HPV infection in children's oropharynx in the first 6 months of life / S. Kravchenko // European Journal of medical research: abstract book of 22th European student's conference, Berlin, Germany, 21th-24th September 2011. – Berlin, Germany, 2011. – P. 53–54.

30. Krauchanka, S. HPV 16 as a risk factor of perinatal transmission of the virus / S. Krauchanka // Abstract book 23rd European Student's Conference (ESC), Berlin, Germany, 17th–20th September 2012. – Berlin, Germany, 2012. – P. 138.

Инструкция по применению

31. Ведение беременности и родов у женщин с генитальной папилломавирусной инфекцией : инструкция по применению : утв. М-вом здравоохранения Респ. Беларусь, 28.11.2012, № 145-1012 / авт.-разраб.: С. С. Кравченко, Г. И. Вергейчик, Е. И. Барановская, В. П. Ситников – Гомель : Гомел. гос. мед. ун-т, 2012. – 17 с.

РЭЗІЮМЭ

Краўчанка Святлана Сяргееўна
Генітальная папіломавірусная інфекцыя і цяжарнасць:
рызыкі для маці і дзіцяці

Ключавыя словы: вірус папіломы чалавека, цяжарнасць, цэрвікальная інтраэпітэліяльная неаплазія, генітальны папіламатоз.

Мэта даследавання: распрацаваць тактыку вядзення цяжарных, парадзіх з генітальнай ВПЧ-інфекцыяй і прафілактыку развіцця ювенільнага рэспіраторнага папіломатоза ў народжаных імi дзяцей.

Метады даследавання: клінічны, бактэрыяскапічны, культуральны, эндаскапічны, цыталагічны, гісталагічны, малекулярна-біялагічны, статыстычны.

Атрыманыя вынікі і іх навізна: вызначаны новыя крытэрыі і фактары рызыкі ВПЧ-асацыяванага паражэння шыйкі маткі і вонкавых палавых органаў у цяжарных з вылучэннем прыярытэтных для дадзенага рэгіёну малекулярна-генетычных асаблівасцяў дадзенай інфекцыі. Устаноўлена сувязь ускладненняў цяжарнасці ў пацыентак з высокім узроўнем ВПЧ, незалежна ад ступені анкагеннасці выяўленых генатыпаў. Даказана, што вертыкальнай перадачы ВПЧ-інфекцыі спрыяе абцяжараны акушэрскі і саматычны статус, вагінальныя роды, высокая вірусная нагрузка ВПЧ, якая перавышае крытычны ўзровень; наяўнасць некалькіх генатыпаў віруса і іх спалучэння, а таксама ўплыў фактару ранняй амніятаміі ў маці на велічыню віруснай нагрузкай ВПЧ ў дзіцяці. Пацверджана вядучая роля ў развіцці ювенільнага рэспіраторнага папіламатоза не толькі вертыкальнай перадачы, але і постнатальнага кантакту з інфекцыяй ў дзяцей першага года жыцця. Распрацавана тактыка вядзення цяжарнасці і родаў у ВПЧ-інфіцыраваных пацыентак з улікам фактараў рызыкі для маці і плода. Створаны алгарытм дыферэнцыраванага падыходу да дыягностыкі і лячэння ВПЧ-інфекцыі ў гартанаглотцы дзяцей з мэтай прафілактыкі развіцця рэспіраторнага папіламатоза, які забяспечвае зніжэнне выдаткаў на яго лячэнне і рэабілітацыю за кошт прафілактыкі развіцця і ранняга выяўлення рэспіраторнага папіламатоза ў дзяцей.

Ступень выкарыстання: распрацавана і ўкаранёна ў практычную ахову здароўя інструкцыя па прымяненні «Вядзенне цяжарнасці і родаў пры генітальнай папіломавіруснай інфекцыі».

Галіна прымянення: акушэрства, гінекалогія, отарыналарынгалогія, педыятрыя, анкалогія.

РЕЗЮМЕ

Кравченко Светлана Сергеевна
Генитальная папилломавирусная инфекция при беременности:
риски для матери и ребенка

Ключевые слова: вирус папилломы человека, беременность, цервикальная интраэпителиальная неоплазия, генитальный папилломатоз

Цель исследования: разработать тактику ведения беременных, рожениц с генитальной ВПЧ-инфекцией и профилактику развития ювенильного респираторного папилломатоза у рожденных ими детей.

Методы исследования: клинический, бактериоскопический, эндоскопический, цитологический, гистологический, молекулярно-биологический, статистический.

Полученные результаты и их новизна: определены новые критерии и факторы риска ВПЧ-ассоциированного поражения шейки матки и наружных половых органов у беременных с выделением приоритетных для данного региона молекулярно-генетических особенностей папилломавирусной инфекции. Установлена связь гестационных осложнений у пациенток с высоким уровнем ВПЧ, независимо от степени онкогенности выявленных генотипов. Доказано, что вертикальной передаче ВПЧ-инфекции способствует отягощенный акушерский и соматический статус, вагинальное родоразрешение, высокая вирусная нагрузка ВПЧ, превышающая критический уровень, наличие нескольких генотипов вируса и их сочетания, а также влияние фактора ранней амниотомии у матери на величину вирусной нагрузки ВПЧ у ребенка. Подтверждена ведущая роль в развитии ювенильного респираторного папилломатоза не только вертикальной передачи, но и постнатального контакта с инфекцией у детей первого года жизни. Разработана тактика ведения беременности и родов у ВПЧ-инфицированных пациенток с учетом факторов риска для матери и плода. Создан алгоритм дифференцированного подхода к диагностике и лечению персистирующей ВПЧ-инфекции в гортаноглотке детей с целью профилактики развития ювенильного респираторного папилломатоза, обеспечивающий снижение затрат на его лечение и реабилитацию за счет профилактики развития и раннего выявления респираторного папилломатоза у детей.

Рекомендации по использованию: разработана и внедрена в практическое здравоохранение инструкция по применению «Ведение беременности и роды у женщин с генитальной папилломавирусной инфекцией».

Область применения: акушерство, гинекология, оториноларингология, педиатрия, онкология.

SUMMARY

Kravchenko Svetlana

Genital human papillomavirus infection and pregnancy: mothers and infants risk

Keywords: human papillomavirus, pregnancy, cervical intraepithelial neoplasia, genital warts.

Purpose of the study: Objective: to develop management of pregnancy and labour in women with genital HPV infection and the prevention of juvenile respiratory papillomatosis in their children.

Methods of study: clinical, microscopy, culture, endoscopy, cytological, histological, molecular biology, statistical.

Results and novelty: it was identify new criteria and risk factors of HPV-associated lesion in cervical and genital area in pregnant women with allocation priorities for the region of genetic feature of this infection. The relationship of gestational complications in patients with high levels of HPV, regardless of the tumorigenicity degree of identified genotypes. It was proved that vertical transmission of HPV infection are contributing burdened obstetric and somatic status, vaginal delivery, high viral HPV load, the presence of multiple genotypes of virus and combinations. Demonstrated influence of amniotomy on the value of HPV viral load in a newborn. Confirmed the leading role in the development of juvenile respiratory papillomatosis not only vertical transmission, but postnatal exposure to infection in the first year of life. Designed the management of pregnancy and childbirth in HPV infection on patients considering the risks to mother and fetus. It was create an algorithm of the differentiated approach to the diagnosis and treatment of persistent HPV infection in the hypopharynx of children in order to prevent development of JRP, ensuring reduction in its cost of treatment and rehabilitation for by preventing the development and early detection respiratory papillomatosis in children.

Extent of use: the instruction «Management of pregnancy and labour in pregnant women with human papillomavirus infection» was developed and implemented in practical healthcare services.

Applications: obstetrics, gynecology, otorhinolaryngology, pediatrics, oncology.

Научное издание

КРАВЧЕНКО Светлана Сергеевна

**ГЕНИТАЛЬНАЯ ПАПИЛЛОМАВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ
ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ: РИСКИ ДЛЯ МАТЕРИ И РЕБЕНКА**

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Подписано в печать 10.01.2017 г. Формат 60x84 ¹/₁₆.
Бумага офсетная. Гарнитура Times. Печать на ризографе.
Усл. печ. л. 1,39. Тираж 75 экз. Зак. 69.

Свидетельство о государственной регистрации издателя, изготовителя,
распространителя печатных изданий

№ 2/104 от 01.04.2014.

Типография УО «БелГУТ», ул. Кирова, 34, 246653, Гомель