

УЧРЕЖДЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ
«БЕЛОРУССКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»

УДК 618.3+618.5]-022.6-006.52+616.98:578.828HIV(043.3/.5)

КУСТОВА
Марина Александровна

**БЕРЕМЕННОСТЬ И РОДЫ ПРИ ИНФЕКЦИИ, ВЫЗВАННОЙ
ВИРУСОМ ПАПИЛЛОМЫ ЧЕЛОВЕКА И ВИЧ**

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

по специальности 14.01.01 – акушерство и гинекология

Минск 2014

ВВЕДЕНИЕ

По данным Белорусского канцер-регистра, показатель заболеваемости раком шейки матки на 100 тысяч женского населения увеличился с 2002 по 2011 годы с 16,1 до 18,9; в 1996 году ВОЗ была подтверждена роль вируса папилломы человека (ВПЧ) в развитии данной патологии. Распространенность ВПЧ превышает частоту вызываемых им заболеваний, факторы, определяющие путь развития инфекции остаются до конца не изученными. Одним из наиболее значимых является состояние иммунной системы [В.Н. Прилепская, 2013; Д.М. Семенов, 2008], поэтому женщины с патологическим иммунодефицитом, ассоциированным с ВИЧ и физиологической иммуносупрессией беременных, находятся в группе риска развития ВПЧ-ассоциированной патологии [Е.Н. Андреева, 2006; А.В. Сундуков, 2013; А.С. Andrade, 2011]. Перестройка гормонального фона, анатомические особенности шейки матки в период гестации могут способствовать активации инфекции и прогрессированию заболевания [И.Б. Манухин, 2012; П.С. Русакевич, 2010]. Дальнейшее изучение проблемы папилломавирусной инфекции гениталий на фоне беременности и выработка тактики ведения таких пациенток необходимы. Основными направлениями являются: определение факторов, способствующих переходу латентной формы инфекции в предрак и рак шейки матки, и соответственно выделение группы пациенток с высоким риском развития онкологической патологии с индивидуальными программами по их наблюдению и лечению.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Связь работы с крупными научными программами (проектами) и темами

Диссертационное исследование выполнено в 2010–2014 гг. в соответствии с утвержденным планом научно-исследовательской работы учреждения образования «Гомельский государственный медицинский университет».

Научно-исследовательская работа соответствует: Национальной программе демографической безопасности на 2011–2015 гг. (Указ Президента Республики Беларусь № 357 от 11.08.2011); Государственной программе профилактики ВИЧ-инфекции в Республике Беларусь на 2011–2015 гг. (постановление Совета Министров № 269 от 04.03.2011); Государственной комплексной программе профилактики, диагностики и лечения онкологических заболеваний на 2011–2014 гг. (постановление Совета Министров Республики Беларусь № 163 от 09.02.2011); приоритетным направлениям научно-

технической деятельности в Республике Беларусь на 2011–2015 гг. (Указ Президента Республики Беларусь № 378 от 22.07. 2010).

Работа выполнена 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, сроки выполнения работы – 01.01.2010–31.12.2012.

Цель и задачи исследования

Цель исследования: разработать систему обследования беременных с ВПЧ-ассоциированными заболеваниями с учетом клинического течения, генотипа ВПЧ и вирусной нагрузки, варианта микст-инфекции, на основании выявленных особенностей папилломавирусной инфекции в условиях физиологической иммуносупрессии периода гестации и при ВИЧ-инфекции для предотвращения ее клинического прогрессирования и развития предрака шейки матки после родов.

Задачи исследования:

1. Определить клиническое значение генотипов, вирусной нагрузки ВПЧ у беременных в современных условиях, в том числе при иммуносупрессии, ассоциированной с ВИЧ.
2. Оценить клиническое значение содержания интерферонов α и γ на локальном и системном уровне в развитии и прогрессии ВПЧ-ассоциированной патологии гениталий у беременных.
3. Установить особенности течения беременности у женщин с патологией гениталий, ассоциированной с вирусом папилломы человека.
4. Оценить риск инфицирования плаценты и новорожденного ВПЧ при папилломавирусной инфекции у матери, с учетом морфологических особенностей последа.
5. Разработать методику обследования беременных с ВПЧ-ассоциированными и сопутствующими заболеваниями с учетом генотипа и количества вируса, а также сопутствующих вирусных и бактериальных инфекций, с целью предотвращения клинического прогрессирования ПВИ и развития предрака шейки матки после родов.

Объект исследования: ВИЧ-инфицированные и ВИЧ-неинфицированные беременные с наличием и отсутствием папилломавирусной инфекции гениталий, рожденные ими дети.

Предмет исследования: течение беременности, родов и послеродового периода; результаты кольпоскопии, цитологического и гистологического исследования, молекулярно-генетической диагностики; уровень интерферонов и С-реактивного белка в биологических средах; состояние новорожденных, ранний неонатальный период; результаты гистологического исследования последов.

Положения, выносимые на защиту:

1. В современных условиях вирус папилломы человека выявляется у 85% беременных с цервикальной интраэпителиальной неоплазией (CIN), у 63% беременных с генитальным папилломатозом при отсутствии и у 93% при наличии ВИЧ-инфекции, в 100% случаев при сочетании CIN и генитального папилломатоза, у 35–40% беременных без проявлений папилломавирусной инфекции и патологии шейки матки. Среди всех беременных с ВПЧ генотипы высокого канцерогенного риска выявляются у 95% женщин независимо от наличия проявлений папилломавирусной инфекции и ВИЧ-статуса. Папилломавирусная инфекция у беременных с ВИЧ характеризуется одновременным наличием большего числа генотипов ВПЧ ($p=0,01$), ассоциирована с возрастанием вирусной нагрузки ВИЧ ($p\leq 0,005$) и снижением уровня CD4-клеток в течение беременности ($p=0,04$).

2. Риск CIN у беременной возрастает при инфицировании генотипом ВПЧ-16 в 5,3 раза ($p<0,0001$), ВПЧ-33 – в 3,5 раза ($p=0,01$), вирусной нагрузки ВПЧ $> 4,5 \lg$ копий/ 10^5 кл ($p=0,02$). Генитальный папилломатоз в 12 раз чаще развивается у беременных с ВПЧ-6 и 11 генотипа ($p<0,002$), в 31,5 раза чаще при одновременном инфицировании ВПЧ высокого и низкого канцерогенного риска ($p<0,0001$). Сочетание CIN и генитального папилломатоза характерно для беременных с инфицированием более чем одним генотипом вируса ($P=0,01$).

3. Содержание ИФН- α и γ в крови отражает их содержание в генитальном тракте беременной ($p<0,0001$), уровень ИФН- α в крови и вагинальном секрете ($p<0,05$) и ИФН- γ в крови ($p=0,001$) ниже 75 перцентиля концентраций взаимосвязаны с наличием ВПЧ-ассоциированной патологии гениталий независимо от ВИЧ-статуса женщины.

4. Беременность на фоне ВПЧ-ассоциированной патологии гениталий протекает с воспалительными заболеваниями влагалища (82,7%, $p=0,04$) и угрожающими преждевременными родами (34%, $p=0,03$). Наблюдается инфицирование ВПЧ плаценты и новорожденного (34%), чему способствуют: CIN у беременной ($p\leq 0,001$); естественные роды ($p=0,001$); длительность безводного периода >72 минут ($p\leq 0,004$). Количество генотипов ВПЧ в плаценте и в верхних дыхательных путях новорожденного коррелирует с количеством генотипов в половом тракте женщины ($p\leq 0,03$). Коррелирует

вирусная нагрузка ВПЧ у ребенка и матери ($p=0,003$), вирусная нагрузка ВПЧ в плаценте связана со степенью тяжести CIN ($p=0,02$).

5. Разработанная система обследования беременных с ВПЧ-ассоциированными заболеваниями с определением генотипа и вирусной нагрузки вируса папилломы человека позволяет спрогнозировать течение папилломавирусной инфекции, развитие и прогрессию предрака шейки матки после родов, которая обусловлена: вирусной нагрузкой ВПЧ $> 3,5 \lg$ копий/ 10^5 кл ($p<0,01$); инфицированием > 1 генотипа вируса ($p<0,005$); генотипами ВПЧ-16 ($p<0,04$), ВПЧ-33 ($p=0,02$), ВПЧ-35 ($p=0,03$); низким содержанием ИФН- α в крови и вагинальном секрете ($p\leq 0,04$) во время беременности.

Личный вклад соискателя

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.

Соискателем 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 в течение 24 месяцев после родов.

Забор клинического материала для диагностики ВПЧ, герпесвирусов осуществлялся соискателем, совместно с онкогинекологом у пациенток с предраковой патологией ШМ. Соискателем лично проводился забор клинического материала с плаценты, аспирата из ВДП новорожденного для ПЦР-исследования, периферической венозной крови, вагинального секрета и пуповинной крови для ИФА. Молекулярно-биологическое исследование и ИФА проводились совместно с сотрудниками центральной научно-исследовательской лаборатории учреждения образования «Гомельский государственный медицинский университет».

Соискателем самостоятельно была составлена электронная база данных, проводилась статистическая обработка материала, разработан дизайн графического представления результатов исследования, написаны главы диссертации. Результаты исследования и положения, выносимые на защиту, обсуждены и сформулированы совместно с научными руководителями.

Основные научные результаты отражены соискателем в монографии, личный вклад автора – 60% [1]; в статьях в журналах, включенных в Перечень научных изданий Республики Беларусь для опубликования результатов диссертационных исследований, личный вклад автора – 85% [2, 3, 4, 5, 6, 7]; в рецензируемых сборниках научных статей, материалах международных

и республиканских научно-практических конференций, личный вклад автора – 90% [8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24]; в инструкции по применению, личный вклад автора – 80% [25].

Апробация результатов диссертации

Результаты исследований, включенные в диссертацию, были доложены на научном съезде, сессиях, конференциях, семинарах:

1. Республиканская научно-практическая конференция, посвященная 20-летию Гомельского государственного медицинского университета «Актуальные проблемы медицины» (Гомель, 24–25 февраля 2011 г.).

2. Научно-практическая конференция с международным участием «Нейроинфекции в практике клинициста. Проблемы диагностики и лечения» (Харьков, Украина, 31 марта – 1 апреля 2011 г.).

3. Республиканская научно-практическая конференция с международным участием «Актуальные вопросы акушерства и гинекологии» (Минск, 5–6 мая 2011 г.).

4. Всеукраинская научно-практическая конференция молодых ученых и студентов с международным участием «Современные аспекты медицины и фармации – 2011» (Запорожье, Украина, 12–13 мая 2011 г.).

5. Научно-практический семинар «Экстрагенитальная патология и беременность» (Гомель, 15 сентября 2011 г.).

6. Республиканская научно-практическая конференция с международным участием «Актуальные вопросы акушерства и гинекологии», посвященная 50-летию кафедры акушерства и гинекологии (Гродно, 20–21 октября 2011 г.).

7. Республиканская научно-практическая конференция «Актуальные проблемы медицины» и 21-я итоговая сессия Гомельского государственного медицинского университета (Гомель, 16–17 февраля 2012 г.).

8. IX съезд акушеров, гинекологов и неонатологов Республики Беларусь (Минск, 15–16 ноября 2012 г.).

9. Республиканская научно-практическая конференция «Актуальные проблемы медицины» и 22-я итоговая сессия Гомельского государственного медицинского университета (Гомель, 14–15 октября 2013 г.).

10. Научная сессия Белорусского государственного медицинского университета, посвященная дню Белорусской науки (Минск, 28 января 2014 г.).

Опубликованность результатов диссертации

По результатам диссертационного исследования опубликовано 6 статей (3,1 авторских листа) в журналах, включенных в Перечень научных изданий Республики Беларусь для опубликования результатов диссертационных исследований, утвержденный Высшей аттестационной комиссией Республики Беларусь; 1 инструкция по применению (0,3 авторских листа), 1 монография,

которая включает результаты диссертационного исследования в объеме 0,8 авторских листа; 17 статей в рецензируемых сборниках материалов международных и республиканских научно-практических конференций (3,4 авторских листа). Без соавторов опубликовано 6 работ. Общий объем публикаций составляет 7,6 авторских листа.

Структура и объем диссертации

Диссертация состоит из титульного листа, оглавления, перечня условных обозначений, введения, общей характеристики работы, главы, посвященной аналитическому обзору литературы, главы описывающей материалы и методы исследования, четырех глав с изложенными результатами собственных исследований, заключения, содержащего основные полученные результаты, библиографического списка и приложений.

Текст диссертации изложен на 99 страницах, работа иллюстрирована 18 рисунками и 44 таблицами, которые составляют 53 страницы. Библиографический список занимает 30 страниц, включает 151 русскоязычную работу и 147 работ зарубежных авторов, 25 собственных публикаций.

В приложениях представлены инструкция по применению и акты о внедрении результатов исследования, общим объемом 17 страниц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ

Материалы и методы исследования

Проведено проспективное поперечное и продольное исследование, включавшее обследование 194 беременных, составивших следующие группы: **группа 1** – ВИЧ-негативные беременные с ВПЧ-ассоциированной патологией гениталий: цервикальная интраэпителиальная неоплазия (CIN), генитальный папилломатоз (ГП), цервицит, койлоцитоз при цитологическом исследовании соскоба шейки матки (N=81); **группа 2** – ВИЧ-позитивные беременные (N=61); подгруппа 2А – ВИЧ-позитивные беременные с ВПЧ-ассоциированной патологией (N=17); подгруппа 2Б – ВИЧ-позитивные беременные без ВПЧ-ассоциированной патологии гениталий (N=44); **группа 3** – ВИЧ-негативные беременные без ВПЧ-ассоциированной патологии гениталий (N=52).

Для диагностики папилломавирусной инфекции (ПВИ) гениталий и определения формы ее течения использованы клинико-визуальный, цитологический, гистологический метод, кольпоскопия. Полимеразная цепная реакция (ПЦР) использована для выявления ДНК ВПЧ в соскобах поверхностного слоя эпителия шейки матки. Определяли 12 генотипов (16, 18, 31, 33, 35, 45, 39, 52, 56, 58, 59, 51) высокого канцерогенного риска (ВКР) и их количественное содержание, 2 генотипа (6 и 11) низкого канцерогенного риска (НКР). С целью установления взаимного влияния ПВИ и ВИЧ-инфекции

у ВИЧ-позитивных беременных уточняли давность, путь инфицирования ВИЧ, прием антиретровирусных препаратов, результаты определения вирусной нагрузки ВИЧ и содержания CD4-клеток.

Методом иммуноферментного анализа определяли содержание интерферонов альфа и гамма (ИФН- α - и γ), С-реактивного белка (СРБ) в периферической венозной крови и вагинальном секрете женщин, пуповинной крови новорожденного.

Для установления факта инфицирования плаценты и новорожденного ВПЧ, вирус определяли при помощи ПЦР в соскобах с материнской и плодовой поверхностей плаценты, аспиратах из верхних дыхательных путей новорожденных. Проводили патоморфологическое исследование последов.

Обследованные во время беременности пациентки находились под нашим наблюдением в течение 24 месяцев после родов. Оценивали сохранение, прогрессию и новые случаи ВПЧ-ассоциированной патологии гениталий у женщин в данный временной промежуток. Через 6 месяцев после родов проводили повторное обследование на ВПЧ и содержание ИФН в периферической венозной крови и вагинальном секрете.

Статистическая обработка данных производилась при помощи программ «Statistica 6.1» (StatSoft, Tulsa, USA) и «MedCalc 10.2.0.0» (MedCalc, Mariakerke, Belgium). Статистически значимым уровнем ошибки считали $p \leq 0,05$.

Структура ВПЧ-ассоциированной патологии, течение и исходы беременности у женщин с папилломавирусной и ВИЧ-инфекцией. Возраст обследованных беременных был сопоставим. В структуре ВПЧ-ассоциированной патологии гениталий среди ВИЧ-негативных беременных преобладали CIN (33,3%) и генитальный папилломатоз (34,6%) как монопроявления ПВИ, и значимо реже их сочетание ($p \leq 0,001$), среди ВИЧ-позитивных – генитальный папилломатоз (82,4%; $P < 0,05$). Генитальный папилломатоз значимо чаще впервые проявлялся во время беременности (ОШ=13,1 для ВИЧ-негативных и ОШ=7,6 для ВИЧ-позитивных, $p \leq 0,01$).

Беременность у ВИЧ-отрицательных пациенток с ВПЧ-ассоциированной патологией гениталий в сравнении с пациентками группы 3 значимо чаще осложнялась вагинитом (82,7% против 65,4%; $p = 0,04$) неспецифической этиологии (69,1% против 46,2%; $p = 0,01$) с рецидивирующим течением ($p = 0,03$), чаще во II и III триместрах беременности ($p \leq 0,02$) и большей долей случаев острой респираторной инфекции (41,9% против 21,2%; $p = 0,02$).

Беременность на фоне ВИЧ-инфекции в сравнении с ВИЧ-негативными пациентками, не зависимо от наличия у них ВПЧ-ассоциированной патологии, характеризовалась более поздней постановкой женщины на диспансерный учет ($p = 0,02$), острыми респираторными инфекциями при начале приема АРВ-препаратов позже 22 недели гестации ($p = 0,03$), недонашиванием беременности

в 11,5% случаев ($P \leq 0,03$), родоразрешением путем операции кесарева сечения в 90,2% случаев ($p < 0,0001$). При наличии проявлений ПВИ у женщин с ВИЧ-инфекцией чаще наблюдался гестационный пиелонефрит ($p = 0,04$).

Особенности генитальной папилломавирусной инфекции в условиях физиологической (беременность) и патологической (ВИЧ-инфекция) иммуносупрессии. На присутствие ВПЧ в генитальном тракте обследовано 80 беременных группы 1, 56 беременных группы 2 и 52 пациентки группы 3. Доля женщин с ПВИ в группах составила 63 ($78,8 \pm 4,6\%$), 36 ($64,3 \pm 6,4\%$) и 21 ($40,4 \pm 6,8\%$) человек соответственно ($p_{1,3} < 0,0001$). Определение генотипа ВПЧ, его канцерогенного риска проведено у 62 человек группы 1 и у всех беременных с ПВИ группы 2 и 3. Во всех группах число женщин, имеющих генотипы ВКР, превалировало над пациентками, имеющими ВПЧ НКР – 59 ($95,2 \pm 2,7\%$) против 11 ($17,7 \pm 4,9\%$) в группе 1 ($p < 0,0001$), 34 ($94,4 \pm 3,8\%$) против 12 ($33,3 \pm 7,9\%$) в группе 2 ($p < 0,0001$), 20 ($95,2 \pm 4,8\%$) против 1 ($4,8 \pm 4,8\%$) случая в группе 3 ($p < 0,0001$).

Факторами риска инфицирования ВПЧ явились: возраст беременной ≤ 23 года ($ОШ = 3,3$; $p = 0,01$); возраст настоящего полового партнера ≤ 25 лет ($ОШ = 2,8$; $p = 0,03$); начало половой жизни ≤ 17 лет ($ОШ = 3,7$; $p = 0,025$). Риск инфицирования генотипами ВКР возрастал, если беременная активно курила ($ОШ = 2,8$; $p = 0,01$), не состояла в браке ($ОШ = 2,9$; $p = 0,03$), имела рабочую специальность ($ОШ = 3,6$; $p = 0,01$), патологию шейки матки до беременности ($ОШ = 2,2$; $p = 0,045$), болезни эндокринной системы, расстройства питания и нарушения обмена веществ ($ОШ = 3,1$; $p = 0,004$). ВПЧ у ВИЧ-инфицированных беременных идентифицировался чаще при: вирусной нагрузке ВИЧ более 500 копий/мл при первичном обследовании ($p \leq 0,0013$) и > 15770 копий/мл в 34–36 недель гестации ($p = 0,005$), содержании CD4-клеток ≤ 261 в мкл ($p = 0,04$).

Наличие у беременной только ВПЧ ВКР было ассоциировано с CIN ($ОШ = 5,3$; $p = 0,0002$), только ВПЧ НКР – с доброкачественной патологией шейки матки ($ОШ = 6,3$; $p = 0,048$) и субклиническими проявлениями ПВИ ($ОШ = 6,5$; $p = 0,049$), сочетание ВПЧ ВКР и НКР – с ГП ($ОШ = 31,5$; $p < 0,0001$).

Нами изучены превалентность и клиническое значение отдельных генотипов ВПЧ. Превалирующим генотипом у ВИЧ-негативных пациенток явился ВПЧ-16 (25,0%; $p = 0,02$); беременных с ВИЧ-инфекцией, независимо от наличия у них проявлений ПВИ, отличало наличие 52 генотипа, сопоставимого по частоте с ВПЧ-16 (11,9%; $p = 0,04$).

Инфицированы одним генотипом ВПЧ в группах 1 и 3 были 30 ($48,4 \pm 6,4\%$) и 14 ($66,7 \pm 10,5\%$) беременных соответственно, в сравнении – ВИЧ-позитивные женщины в 1,2–1,9 раза чаще имели микст-инфекцию ВПЧ ($63,9 \pm 8,0\%$). Наибольшее количество одновременно выявляемых генотипов определено у ВИЧ-инфицированных беременных с ВПЧ-ассоциированной патологией

($Me=3$; $p \leq 0,04$). При сочетании CIN и генитального папилломатоза инфицирование более чем одним генотипом ВПЧ наблюдалось в 77,8% случаев ($P=0,01$). Шансы выявления у беременной CIN значительно возрастали при инфицировании ВПЧ-16 ($ОШ=5,3$; $p < 0,0001$) или ВПЧ-33 ($ОШ=3,5$; $p=0,01$). Генитальный папилломатоз значительно чаще был диагностирован при наличии ВПЧ-6 ($ОШ=11,7$; $p < 0,0001$) и ВПЧ-11 ($ОШ=12,8$; $p=0,002$). Сочетание у беременной CIN и ГП было ассоциировано с инфицированием генотипами высокого и низкого канцерогенного риска: ВПЧ-16 ($ОШ=3,8$; $p=0,05$), ВПЧ-33 ($ОШ=7,1$; $p=0,01$), ВПЧ-11 ($ОШ=6,0$; $p=0,04$).

Наибольший уровень вирусной нагрузки ВПЧ диагностирован у ВИЧ-негативных беременных с проявлениями ПВИ – $Me=4,9 \lg$ копий/ 10^5 кл ($p_{1,3}=0,02$). Критическим значением у ВИЧ-негативных пациенток для развития ВПЧ-ассоциированной патологии явилась вирусная нагрузка $> 3,5 \lg$ копий/ 10^5 кл ($p=0,0004$), для CIN $> 4,5 \lg$ копий/ 10^5 кл ($p=0,02$). Вирусная нагрузка ВПЧ у ВИЧ-позитивных беременных была напрямую связана с вирусной нагрузкой ВИЧ в крови ($r_s=0,89$; $p=0,04$).

Сочетание ПВИ с вульвовагинальным кандидозом у ВИЧ-отрицательных беременных значительно повышало шансы развития CIN ($ОШ=4,8$; $p=0,02$) и CIN в сочетании с генитальным папилломатозом ($ОШ=10,0$; $p=0,04$), латентная форма ПВИ у данных пациенток наблюдалась значительно реже ($ОШ=0,12$; $p=0,05$).

С целью изучения взаимосвязи течения ПВИ и ВИЧ-инфекции с уровнем ИФН- α , ИФН- γ и СРБ как маркера воспаления в периферической венозной крови и вагинальном секрете, нами были определены концентрации данных веществ у беременных обследованных групп. Независимо от ВИЧ-статуса концентрации ИФН и СРБ в крови и вагинальном секрете коррелировали между собой: ИФН- α ($r_s=0,65$; $p < 0,0001$ для ВИЧ– и $r_s=0,25$; $p=0,086$ для ВИЧ+); ИФН- γ ($r_s=0,67$; для ВИЧ– и $r_s=0,55$ для ВИЧ+, $p < 0,0001$); СРБ ($r_s=0,32$; $p=0,03$ для ВИЧ+). ПВИ гениталий у ВИЧ-негативных беременных в $61,6 \pm 5,2\%$ случаев протекала с клиническими и субклиническими проявлениями, если содержание ИФН- α в крови находилось в пределах 0–75 перцентилей концентраций, а ИФН- $\gamma=0$ пг/мл ($p=0,001$). Для ВИЧ-инфицированных беременных было характерно преобладание латентной формы ПВИ над клинической при концентрации ИФН- γ ниже, а ИФН- α выше 75-го перцентилей концентраций в крови ($p \leq 0,04$) и вагинальном секрете ($p \leq 0,047$). При клинических и субклинических проявлениях ПВИ у матери 68–78% новорожденных имели уровень ИФН и СРБ в пуповинной крови в пределах 0–75-го перцентилей концентраций ($p < 0,05$).

Вирус папилломы человека в системе мать–плацента–плод. При патоморфологическом исследовании последов установлено, что папилломавирусная инфекция гениталий у женщины приводила к развитию

компенсаторных реакций в плаценте, степень выраженности которых была напрямую связана с количеством генотипов вируса ($p=0,05$), инфицированием ВПЧ ВКР и наличием ВПЧ-ассоциированной патологии ($P=0,02$).

Инфицирование плаценты ВПЧ у женщин группы 1 наблюдалось в $34,3\pm 5,6\%$ случаев, группы 3 – в $7,7\pm 4,3\%$ случаев ($P=0,002$), среди ВИЧ-инфицированных – в $14,3\pm 6,7\%$ случаев ($P_{1,2}=0,05$). Факторами риска явились: > 1 генотипа ВПЧ ($ОШ=2,9$; $p=0,05$); CIN у женщины ($ОШ=4,4$; $p=0,001$); роды через естественные родовые пути ($ОШ=4,2$; $p=0,001$); длительность безводного периода > 72 минут ($p=0,0035$). Количество генотипов ВПЧ в плаценте коррелировало с количеством генотипов в генитальном тракте женщины ($r_s=0,48$; $p=0,03$), а вирусная нагрузка ВПЧ со степенью тяжести CIN ($\tau=0,69$; $p=0,02$). При наличии ВПЧ в плаценте синдром задержки роста плода во время беременности был диагностирован в $15,6\%$ случаев ($ОШ=9,8$; $p=0,01$), количество генотипов, обнаруженных в плаценте, имело обратную корреляционную связь с весом новорожденного ($r_s=-0,49$; $p=0,003$).

На присутствие ВПЧ в аспирате из верхних дыхательных путей обследовано 125 новорожденных. Доля инфицированных детей составила: 21 ($34,4\pm 6,1\%$) и 3 ($8,8\pm 4,9\%$) случая в группах 1 и 3, в группе 2 – ни одного случая ($P_{1,2}=0,0001$; $P_{1,3}=0,0065$). Факторами риска инфицирования явились: ВПЧ ВКР ($ОШ=31,9$; $p=0,001$); CIN у матери ($ОШ=8,8$; $p<0,0001$); роды через естественные родовые пути ($ОШ=5,9$; $p=0,001$); длительность родов > 400 мин ($p=0,05$); длительность безводного периода > 72 минут ($p=0,0001$); ВПЧ в плаценте ($ОШ=23,2$; $p<0,0001$). Вирусная нагрузка и количество генотипов ВПЧ у новорожденного коррелировало с данными показателями в генитальном тракте матери ($r_s=0,74$; $p=0,0025$ и $r_s=0,57$; $p=0,01$ соответственно).

Течение папилломавирусной инфекции после родов. Обследование и ведение беременных с ВПЧ-ассоциированными и сопутствующими заболеваниями шейки матки. Под нашим наблюдением в течение 24 месяцев после родов находилось 119 женщин из 3 групп, сформированных при исследовании во время беременности. ВПЧ-ассоциированная патология гениталий через 8–10 недель после родов, в сравнении с периодом гестации, у ВИЧ-отрицательных женщин встречалась значимо реже ($52,1\%$ против $78,1\%$, $p=0,002$), у ВИЧ-положительных – в 2,3 раза реже ($17,7\%$ против $41,2\%$). Значимыми факторами для сохранения и развития ВПЧ-ассоциированной патологии гениталий после родов явились следующие характеристики ПВИ во время беременности: вирусная нагрузка ВПЧ ($> 3,49$ для ВИЧ– и $> 4,02$ lg копий/ 10^5 кл для ВИЧ+, $p\leq 0,01$); количество генотипов ВПЧ (> 1 для ВИЧ– и > 3 для ВИЧ+, $p\leq 0,01$); инфицирование ВПЧ-16 ($ОШ=3,5$ для ВИЧ– и $ОШ=16,5$ для ВИЧ+, $p\leq 0,02$), ВПЧ-33 ($ОШ=11,8$; $p=0,02$ для ВИЧ–), ВПЧ-31 ($ОШ=16,5$; $p=0,04$ для ВИЧ+) генотипа.

CIN через 8–10 недель после родов подтвердилась у 76,9% ВИЧ-негативных женщин ($p=0,0003$). Шансы сохранения и развития CIN после родов были выше, если во время беременности женщина имела: ВПЧ 16 генотипа (ОШ=5,1; $p=0,003$), 33 генотипа (ОШ=18,0; $p=0,001$), 35 генотипа (ОШ=11,5; $p=0,03$); микст-инфекцию ВПЧ (ОШ=7,9; $p=0,001$); сочетание CIN с генитальным папилломатозом (ОШ=4,7; $p=0,048$). Утяжеление степени выраженности CIN после родов наблюдалось у 25% пациенток, факторами риска прогрессии явились: ВПЧ-16 генотипа ($P=0,01$); уровень ИФН- $\alpha < 7,5$ (ОШ=36,0; $p=0,001$), ИФН- $\gamma < 0,54$ (ОШ=6,3; $p=0,03$) пг/мл в крови.

Генитальный папилломатоз через 8–10 недель после родов не выявлялся у 40,7% ВИЧ-негативных пациенток, имевших его в период гестации, этому способствовали концентрация ИФН- α в крови $> 4,4$ пг/мл (ОШ=4,7; $p=0,03$) и вагинальном секрете $> 3,54$ пг/мл (ОШ=7,1; $p=0,04$) во время беременности. Сохранение ГП после родов у ВИЧ-положительных женщин было ассоциировано с вирусной нагрузкой ВПЧ $> 5,03$ lg копий/ 10^5 кл ($p=0,01$) и инфицированием ВПЧ > 4 генотипов в период гестации ($p=0,0001$).

ВПЧ через 6 месяцев после родов был идентифицирован у 48,3% ВИЧ-негативных пациенток ВПЧ-положительных во время беременности. Персистенция хотя бы одного генотипа ВПЧ наблюдалась в 78,6% случаев ($p=0,01$). Сохранению вируса и его персистенции способствовали: отсутствие лечения патологии шейки матки после родов ($P=0,03$), вирусная нагрузка ВПЧ $> 2,9$ lg копий/ 10^5 кл ($p=0,03$) и микст-инфекция ВПЧ во время беременности (ОШ=5,8; $p=0,04$); уровень ИФН- γ в вагинальном секрете $< 3,0$ пг/мл ($P\leq 0,05$) и ИФН- α в крови $< 0,025$ пг/мл ($P=0,045$) после родов.

С целью оптимизации ведения беременных с ВПЧ-ассоциированной патологией гениталий на основании результатов проведенного исследования разработана инструкция по применению «Обследование беременных с ВПЧ-ассоциированными и сопутствующими заболеваниями шейки матки». Нами рекомендовано последовательное использование различных диагностических тестов с учетом результатов предыдущего для раннего выявления патологии шейки матки у беременных.

1-й этап – выявление факторов риска развития предрака и рака шейки матки. Проводится согласно клиническим протоколам при первичной явке для постановки на диспансерный учет по беременности и включает: изучение индивидуальных факторов риска предрака и рака шейки матки, клинко-визуальный тест, цитологическое исследование соскобов эпителия шейки матки.

2-й этап – углубленное обследование шейки матки, включает расширенную кольпоскопию, цитологическое исследование, после чего при наличии показаний выполняют биопсию.

3-й этап – дифференцированный подход к ПЦР-диагностике папилломавирусной инфекции с идентификацией генотипа ВПЧ на фоне патологии шейки матки:

– при дисплазии шейки матки или доброкачественной (фоновой) патологии в сочетании с факторами риска развития рака шейки матки показано определение ВПЧ 16\18, 35\45, 31\33 генотипов;

– при дисплазии шейки матки или доброкачественной (фоновой) патологии в сочетании с генитальным папилломатозом показано определение ВПЧ 16\18, 35\45, 31\33, 6\11 генотипов;

– при генитальном папилломатозе показано определение ВПЧ 16\18, 31\33, 6\11 генотипов.

При отсутствии ДНК ВПЧ и сохранении фоновой патологии или предрака проводится кольпоскопия, прицельное цитологическое исследование в 27–28 недель беременности и через 6–8 недель после родов. При положительном результате ПЦР (получена ДНК ВПЧ) в ранние сроки беременности следует дифференцировать транзитное носительство ВПЧ и персистенцию ВПЧ, для этого повторно выполняют ПЦР-диагностику в сроке 27–28 недель беременности. При транзитном носительстве с последующей элиминацией вируса возможна вакцинация после родов для профилактики ПВИ.

4-й этап – контроль после родов. Через 6–8 недель после родов проводится заключительный этап обследования. Для верификации диагноза выполняют кольпоскопическое, цитологическое, гистологическое исследование, тактика врача определяется результатами обследований. Учитывая полученные данные, при наблюдении за женщинами с ПВИ в течении 24 месяцев после родов, мы рекомендуем следующее ведение пациенток: при латентной и субклинической форме ПВИ, наличии только генитального папилломатоза возможно наблюдение за пациенткой с проведением кольпоскопического, цитологического исследования, ВПЧ-тестирования с периодичностью 1 раз в 12 месяцев; обследование 1 раз в 6 месяцев показано при инфицировании ВПЧ-16, ВПЧ-18, ВПЧ-33, ВПЧ-35 генотипов; наличии более чем одного генотипа ВПЧ; вирусной нагрузки ВПЧ в период гестации $> 3,5 \lg$ копий/ 10^5 кл.

Предложенная система обследования пациенток способствует раннему выявлению ВПЧ-ассоциированных и сопутствующих заболеваний шейки матки у беременных. Выявление патологии шейки матки даже на стадии предрака позволяет существенно сократить затраты, понесенные обществом в результате проведения лечебно-диагностических мероприятий при развитии инвазивного рака шейки матки. Так, стоимость лечебно-диагностических мероприятий на стадии предрака шейки матки составляет 1183,7 тысяч рублей, на I стадии инвазивного рака шейки матки – 7482,1 тысяч рублей, таким образом, сокращение затрат общества при предотвращении одного случая инвазивного

рака составляет 6298,5 тысяч рублей. «Стоимость болезни» подсчитана в ценах на апрель 2014 года.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Основные научные результаты диссертации

1. В современных условиях вирус папилломы человека выявляется у 85,2% беременных с цервикальной интраэпителиальной неоплазией (CIN), у 63% беременных с генитальным папилломатозом при отсутствии и у 93,3% беременных при наличии ВИЧ-инфекции, у 100% беременных при сочетании CIN и генитального папилломатоза. При отсутствии проявлений папилломавирусной инфекции и патологии шейки матки ВПЧ диагностируется у 35% и 40,4% беременных с и без ВИЧ-инфекции соответственно. Факторами риска инфицирования ВПЧ являются: табакокурение (ОШ=2,5; $p=0,02$), незарегистрированный брак (ОШ=3,1; $p=0,03$), рабочая специальность (ОШ=3,8; $p=0,01$), патология шейки матки до беременности (ОШ=2,9; $p=0,01$), болезни эндокринной системы, расстройства питания и обмена веществ (ОШ=2,8; $p=0,01$), возраст беременной ≤ 23 года (ОШ=3,3; $p=0,01$). У 95% инфицированных диагностируются генотипы ВПЧ высокого канцерогенного риска, превалирует ВПЧ-16 (25,0%; $p=0,02$) [4, 10, 19, 22, 25].

2. Структура ВПЧ-ассоциированной патологии у беременных представлена изолированным проявлением CIN и генитального папилломатоза (33,3% и 34,6%; $p \leq 0,001$). При ВИЧ-инфекции папилломавирусная инфекция проявляется преимущественно генитальным папилломатозом (82,4%; $P=0,0001$), впервые в более ранние сроки гестации ($p=0,006$), ассоциирована с возрастанием вирусной нагрузки ВИЧ и иммуносупрессией в течение беременности ($p \leq 0,04$), одновременным инфицированием несколькими генотипами ($p=0,02$).

Беременность на фоне ВПЧ-ассоциированной патологии гениталий протекает с воспалительными заболеваниями влагалища (82,7%; $p=0,04$) и угрожающими преждевременными родами (34%; $p=0,03$) [4, 10, 11, 19, 21, 22, 23].

3. Развитие предраковой патологии шейки матки у беременных связано с генотипами ВПЧ высокого канцерогенного риска (ОШ=5,3; $p=0,0002$), а именно ВПЧ-16 (ОШ=5,3; $p < 0,0001$) и ВПЧ-33 (ОШ=3,5; $p=0,01$); развитие генитального папилломатоза – с генотипами ВПЧ-6 (ОШ=11,7; $p < 0,0001$) и ВПЧ-11 (ОШ=12,8; $p=0,002$), и одновременным инфицированием генотипами высокого и низкого канцерогенного риска (ОШ=31,5; $p < 0,0001$); сочетание CIN и генитального папилломатоза наблюдается чаще при инфицировании более чем одним генотипом ВПЧ ($P=0,01$) и при кандидозной ко-инфекции (ОШ=10,0; $p=0,04$).

Вирусная нагрузка ВПЧ в генитальном тракте беременных наибольшая при клинических и субклинических проявлениях папилломавирусной инфекции ($Me=4,1-4,9 \lg$ копий/ 10^5 кл; $p=0,02$), напрямую связана с количеством генотипов вируса ($p<0,05$), уровень ее $> 3,5 \lg$ копий/ 10^5 кл повышает риск ВПЧ-ассоциированной патологии ($p=0,0004$), а $> 4,5 \lg$ копий/ 10^5 кл ($p=0,02$) – риск предрака шейки матки у беременной. Вирусная нагрузка ВПЧ у ВИЧ-позитивных возрастает с увеличением количества ВИЧ в крови ($p=0,04$) [1 с. 117–125, 2, 3, 4, 6, 9, 19, 22, 25].

4. Содержание ИФН- α и γ в крови беременных напрямую коррелирует с их концентрацией в вагинальном секрете ($p<0,0001$). При содержании ИФН- $\alpha < 75$ -го перцентиля концентраций в крови и вагинальном секрете и нулевой концентрации ИФН- γ в крови, папилломавирусная инфекция гениталий протекает с клиническими и субклиническими проявлениями у 57–62% беременных ($p<0,05$) [1 с. 117–125, 2, 8].

5. Папилломавирусная инфекция гениталий приводит к развитию компенсаторных реакций в плаценте, степень выраженности которых напрямую связана с количеством генотипов ($p=0,05$), инфицированием ВПЧ высокого канцерогенного риска и наличием ВПЧ-ассоциированной патологии ($P=0,02$). При ВПЧ-ассоциированной патологии гениталий у женщины во время беременности инфицированы вирусом 34,3% плацент и 34,4% новорожденных, при отсутствии проявлений папилломавирусной инфекции – 7,7% и 8,8% соответственно ($P\leq 0,01$). Среди ВИЧ-позитивных женщин ВПЧ обнаружен лишь в плаценте (14,3%). Факторами риска инфицирования новорожденного и плаценты соответственно являются: CIN у матери (ОШ=8,8; $p<0,0001$ и ОШ=4,4; $p=0,001$); роды через естественные родовые пути (ОШ=5,9; $p=0,001$ и ОШ=4,2; $p=0,001$); длительность безводного периода > 72 минут ($p=0,0001$ и $p=0,004$). Количество генотипов ВПЧ в плаценте и в верхних дыхательных путях новорожденного коррелирует с количеством генотипов в половом тракте женщины ($p\leq 0,03$). Коррелирует вирусная нагрузка ВПЧ у ребенка и матери ($p=0,003$), вирусная нагрузка ВПЧ в плаценте связана со степенью тяжести CIN ($p=0,02$) [1 с. 125–139, 5, 12, 13, 16, 17, 24].

6. После окончания послеродового периода CIN сохраняется у 77,8% ($p=0,0001$), генитальный папилломатоз – у 56,3% женщин. Сохранение и развитие ВПЧ-ассоциированной патологии гениталий после родов обусловлено у ВИЧ-отрицательных [7, 8, 18, 25]:

- вирусной нагрузкой ВПЧ $> 3,5 \lg$ копий/ 10^5 кл ($p=0,01$);
- количеством генотипов > 1 ($p=0,005$);
- ВПЧ-16 ($p=0,02$);
- ВПЧ-33 ($p=0,02$);
- содержанием СРБ в вагинальном секрете > 0 мг/л ($p=0,03$);

– низким содержанием ИФН- α в крови ($< 4,4$ пг/мл; $p=0,03$) и вагинальном секрете ($< 3,54$ пг/мл; $p=0,04$);

у ВИЧ-положительных:

- вирусной нагрузкой ВПЧ $> 4,02$ lg копий/ 10^5 кл ($p=0,001$);
- количеством генотипов > 3 ($p=0,0001$);
- сочетанием генотипов ВПЧ низкого и высокого канцерогенного риска ($p=0,02$);
- ВПЧ-16 ($p=0,04$);
- ВПЧ-31 ($p=0,04$).

7. Прогрессия степени тяжести CIN после родов происходит у 25% женщин, чему способствуют: ВПЧ-16 генотипа ($P=0,009$), низкая концентрация в крови ИФН- α ($< 7,5$ пг/мл; $p=0,001$), ИФН- γ $< 0,54$ пг/мл ($p=0,03$) инфицирование беременной ВПЧ более двух генотипов ($p=0,03$).

Вирус папилломы человека сохраняется у 48,3% женщин через 6–8 месяцев после родов, у 78,6% наблюдается персистенция генотипов высокого канцерогенного риска ($p=0,01$), что связано с нелеченной патологией шейки матки после родов ($P=0,03$), вирусной нагрузкой ВПЧ $> 2,9$ lg копий/ 10^5 кл ($p=0,03$) и наличием > 1 генотипа ВПЧ во время беременности ($p=0,04$), низким уровнем ИФН- γ в вагинальном секрете ($< 3,0$ пг/мл, $P\leq 0,05$) и ИФН- α в крови ($< 0,025$ пг/мл, $P=0,05$) после родов.

Разработанная система обследования беременных с ВПЧ-ассоциированными заболеваниями, включающая диагностику генотипа и вирусной нагрузки ВПЧ, обосновывает прогноз клинического течения папилломавирусной инфекции после родов и обследование 1 раз в 6 месяцев при инфицировании ВПЧ-16, ВПЧ-18, ВПЧ-33, ВПЧ-35 генотипов; наличии более одного генотипа вируса и вирусной нагрузки в период гестации $> 3,5$ lg копий/ 10^5 кл. Раннее выявление патологии шейки матки предотвращает развитие инвазивных форм рака, что способствует сохранению репродуктивной функции женщины и снижению затрат общества на лечение данных пациенток [7].

Рекомендации по практическому использованию результатов

В результате диссертационного исследования установлены факторы риска папилломавирусной инфекции и ассоциированной с ней патологии гениталий у беременных. Выявлена взаимосвязь течения папилломавирусной инфекции у беременных с генотипом и количественным содержанием ВПЧ, уровнем ИФН в крови и вагинальном секрете, наличием сопутствующих урогенитальных инфекций. Определены предрасполагающие факторы к инфицированию плаценты и новорожденного ВПЧ.

На основании полученных результатов разработана инструкция по применению «Обследование беременных с ВПЧ-ассоциированными

и сопутствующими заболеваниями шейки матки» [25]. Согласно которой, при постановке на диспансерный учет по беременности необходима оценка индивидуальных факторов риска предрака и рака шейки матки, клинково-визуальный тест, цитологическое исследование соскобов эпителия шейки матки. При выявлении у беременной CIN, ГП или доброкачественных заболеваний шейки матки в сочетании с факторами риска онкологической патологии проводится углубленное обследование шейки матки (расширенная кольпоскопия с прицельным цитологическим и гистологическим исследованием) и тестирование на ВПЧ с дифференцированной идентификацией его генотипов в зависимости от выявленной патологии. Определение генотипа ВПЧ и его канцерогенного риска у беременных позволяет дифференцировать транзитное вирусоносительство и персистенцию ВПЧ, спрогнозировать течение ПВИ гениталий, что будет способствовать раннему выявлению ВПЧ-ассоциированной патологии у беременных, в том числе предрака шейки матки.

Пациентки с ПВИ должны быть обследованы на сопутствующие генитальные инфекции, которые по нашим данным могут увеличивать риск развития предраковой патологии шейки матки в 4,8 раза. Учитывая полученные нами данные об осложнениях периода гестации у беременных с ПВИ, возможностях инфицирования ВПЧ новорожденных, целесообразно будет проводить обследование женщин на наличие ВПЧ-ассоциированной патологии гениталий и ее лечение на этапе прегравидарной подготовки.

Установленная взаимосвязь низкого содержания ИФН- α и ИФН- γ в периферической венозной крови и вагинальном секрете с ВПЧ-ассоциированной патологией у беременных, обосновывает использование препаратов интерферона при лечении папилломавирусной инфекции гениталий.

Диагностика генотипа и вирусной нагрузки ВПЧ позволяет прогнозировать клиническое течение ПВИ после родов и определяет необходимость обследования 1 раз в 6 месяцев при инфицировании ВПЧ-16, ВПЧ-18, ВПЧ-33, ВПЧ-35 генотипов; наличии более одного генотипа вируса и вирусной нагрузке в период гестации $> 3,5 \lg$ копий/ 10^5 кл.

Результаты исследования используются в учебном процессе при проведении лекций, практических занятий по акушерству и гинекологии со студентами, аспирантами, клиническими ординаторами. Результаты внедрены в клинических учреждениях: учреждение здравоохранения «Гомельская городская клиническая больница № 2»; городское учреждение здравоохранения «Гомельская центральная городская поликлиника», филиал № 2 и филиал № 4.

Перспективным в данном научном направлении будет изучение взаимодействия ВПЧ с организмом хозяина на молекулярно-генетическом

уровне, что позволит разработать специфические методы воздействия на папилломавирусную инфекцию.

Репозиторий ГОМГМУ

СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ СОИСКАТЕЛЯ

Монографии

1 ВИЧ-инфекция и беременность / Е.И. Барановская, С.В. Жаворонок, А.Н. Воронецкий, О.А. Теслова, Н.Л. Громыко, М.А. Кустова. – Минск : [БК хелс принт], 2012. – 194 с.

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

2 Вирусологические особенности и система интерферона у беременных с папилломавирусной и ВИЧ-инфекцией / Е.И. Барановская, М.А. Кустова, О.Н. Суетнов, Л.Г. Купрейчик, Н.М. Голубых, Е.В. Воропаев // Здоровоохранение. – 2012. – № 5. – С. 4–8.

3 Кустова, М.А. Папилломавирусная и сопутствующая инфекция гениталий у беременных с ВИЧ-отрицательным и ВИЧ-положительным статусом / М.А. Кустова // Проблемы здоровья и экологии. – 2012. – № 2. – С. 77–85.

4 Генотипы вируса папилломы человека у беременных / Е.И. Барановская, М.А. Кустова, С.В. Жаворонок, О.А. Теслова, О.Н. Суетнов // Иммунопатология. Аллергология. Инфектология. – 2012. – № 3. – С. 56–62.

5 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 Кустова, М.А. Клиническое течение беременности, родов и послеродового периода у женщин с ВПЧ-ассоциированной патологией гениталий и ВИЧ-инфекцией / М.А. Кустова // Медицинская панорама. – 2013. – № 6. – С. 70–74.

7 Кустова, М.А. Течение папилломавирусной инфекции гениталий у ВИЧ-инфицированных и ВИЧ-неинфицированных женщин после родов / М.А. Кустова, Е.И. Барановская, С.В. Жаворонок // Медицинский журнал. – 2014. – № 2. – С. 74–79.

Материалы конференций

8 Кустова, М.А. Содержание интерферона и С-реактивного белка у беременных и новорожденных при папилломавирусной и ВИЧ-инфекции матери / М.А. Кустова, Е.И. Барановская, Н.М. Голубых // Актуальные проблемы медицины : сб. науч. ст. Респ. науч.-практ. конф., посвящ. 20-летию

Гомел. гос. мед. ун-та, Гомель, 24–25 февр. 2011 г. : в 4 т. / Гомел. гос. мед. ун-т ; редкол.: А.Н. Лызиков [и др.]. – Гомель, 2011. – Т. 2. – С. 198–200.

9 Кустова, М.А. Субтипы вируса папилломы человека / М.А. Кустова, Е.И. Барановская, Е.В. Воропаев // Актуальные проблемы медицины : сб. науч. ст. Респ. науч.-практ. конф., посвящ. 20-летию Гомел. гос. мед. ун-та, Гомель, 24–25 февр. 2011 г. : в 4 т. / Гомел. гос. мед. ун-т ; редкол.: А.Н. Лызиков [и др.]. – Гомель, 2011. – Т. 2. – С. 195–197.

10 Кустова, М.А. Сочетанное инфицирование беременных папилломавирусами и герпесвирусами / М.А. Кустова // Нейроинфекции в практике клинициста. Проблемы диагностики и лечения: материалы науч.-практ. конф. с междунар. участием, Харьков, 31 марта – 1 апреля 2011 г. / под ред. проф. В.П. Малого. – Х.: Изд-во Вироветь А.П. «Апостроф», 2011. – С. 134–135.

11 Кустова, М.А. Сопутствующие генитальные инфекции у ВПЧ-инфицированных беременных / М.А. Кустова // Актуальные вопросы фармацевтической и медицинской науки и практики : материалы конф. «Современные аспекты медицины и фармации – 2011», Запорожье, 12–13 мая 2011 г. / редкол.: И.А. Мазур [и др.]. – Запорожье, 2011. – С. 100.

12 Кустова, М.А. Морфологические изменения последа при персистенции вируса папилломы человека в плаценте / М.А. Кустова, Т.И. Косовец // Проблемы патоморфологической диагностики современных инфекций и других заболеваний : сб. науч. ст. 2-го съезда патологоанатомов РБ, Гомель, 26–27 мая 2011 г. / редкол.: А.Н. Лызиков [и др.]. – Гомель, 2011. – С. 139–142.

13 Персистенция вируса папилломы человека в шейке матки и в плаценте / М.А. Кустова, Е.И. Барановская, Е.В. Воропаев, О.А. Теслова, Т.И. Желобкова // Актуальные проблемы медицины Гомельской области : материалы науч.-практ. конф., Гомель, 7 окт. 2011 г. / редкол.: А.Ф. Шукайлов [и др.]. – Гомель, 2011. – С. 55–58.

14 Теслова, О.А. Клинические, лабораторные и иммунологические маркеры воспаления плаценты при ВИЧ-инфекции / О.А. Теслова, М.А. Кустова, Е.И. Барановская // Фундаментальные и прикладные аспекты воспаления : материалы Междунар. науч. конф., Минск, 27–28 окт. 2011 г. / Нац. академия наук Беларуси, Ин-т физиол. НАН Беларуси; редкол.: И.В. Залуцкий [и др.]. – Минск, 2011. – С. 99–102.

15 Кустова, М.А. Система интерферона при сочетанном инфицировании ВИЧ и герпесвирусами у беременных / М.А. Кустова // Студенческая медицинская наука XXI века : материалы XI Междунар. науч.-практ. конф., Витебск, 3–4 нояб. 2011 г. / редкол.: С.А. Сушков (пред.) [и др.]. – Витебск: ВГМУ, 2011 – С. 295–296.

16 Персистенция вируса папилломы человека в плаценте и напряженность противовирусного иммунитета у плода / М.А. Кустова, Е.И. Барановская, О.А. Теслова, Н.М. Голубых // Актуальные проблемы медицины : сб. науч. ст. Респ. науч.-практ. конф. и 21-й итоговой науч. сессии Гомел. гос. мед. ун-та, Гомель, 16–17 февр. 2012 г. : в 4 т. / Гомел. гос. мед. ун-т ; редкол.: А.Н. Лызиков [и др.]. – Гомель, 2012. – Т. 2. – С. 217–221.

17 Кустова, М.А. Патоморфологические особенности последов при ВПЧ и ВИЧ-инфекции матери / М.А. Кустова, С.А. Баранчук // Актуальные проблемы медицины : сб. науч. ст. Респ. науч.-практ. конф. и 22-й итоговой науч. сессии Гомел. гос. мед. ун-та, Гомель, 14–15 нояб. 2013 г. : в 4 т. / Гомел. гос. мед. ун-т ; редкол.: А.Н. Лызиков [и др.]. – Гомель, 2013. – Т. 3. – С. 15–18.

18 Кустова, М.А. Роль вирусной нагрузки ВПЧ и ВИЧ в развитии ВПЧ-ассоциированной патологии у беременных / М.А. Кустова, Е.И. Барановская, Н.М. Голубых // Актуальные проблемы медицины : сб. науч. ст. Респ. науч.-практ. конф. и 22-й итоговой науч. сессии Гомел. гос. мед. ун-та, Гомель, 14–15 нояб. 2013 г. : в 4 т. / Гомел. гос. мед. ун-т ; редкол.: А.Н. Лызиков [и др.]. – Гомель, 2013. – Т. 3. – С. 7–11.

19 Кустова, М.А. Социальная характеристика, поведенческие особенности и факторы риска генитальной папилломавирусной инфекции у ВИЧ-позитивных и ВИЧ-негативных беременных / М.А. Кустова, Е.И. Барановская, Н.М. Голубых // Актуальные проблемы медицины : сб. науч. ст. Респ. науч.-практ. конф. и 22-й итоговой науч. сессии Гомел. гос. мед. ун-та, Гомель, 14–15 нояб. 2013 г. : в 4 т. / Гомел. гос. мед. ун-т ; редкол.: А.Н. Лызиков [и др.]. – Гомель, 2013. – Т. 3. – С. 11–14.

Тезисы съезда

20 Теслова, О.А. Маркеры герпесвирусных инфекций у ВИЧ-позитивных беременных и показатели интерферонового и клеточного иммунитета / О.А. Теслова, Н.Л. Громыко, М.А. Кустова // Инновации в акушерстве, гинекологии и неонатологии : тезисы IX съезда акушеров, гинекологов и неонатологов Респ. Беларусь, Минск, 15–16 нояб. 2012 г. / Мин-во Здравоохр. Респ. Беларусь, Респ. науч.-практ. Центр «Мать и дитя» ; редкол.: Л.Ф. Можейко [и др.]. – Минск, 2012. – С. 453–456.

21 Факторы риска генитальной папилломавирусной инфекции у ВИЧ-инфицированных беременных / М.А. Кустова, Е.И. Барановская, С.В. Жаворонок, О.А. Теслова // Инновации в акушерстве, гинекологии и неонатологии : тезисы IX съезда акушеров, гинекологов и неонатологов Респ. Беларусь, Минск, 15–16 нояб. 2012 г. / Мин-во Здравоохр. Респ. Беларусь, Респ. науч.-практ. Центр «Мать и дитя» ; редкол.: Л.Ф. Можейко [и др.]. – Минск, 2012. – С. 349–353.

Статьи в научных сборниках

22 Клиническое течение папилломавирусной инфекции на фоне беременности / М.А. Кустова, Е.И. Барановская, Г.И. Вергейчик, Т.И. Косовец // Труды молодых ученых 2010 : сб. науч. работ / Бел. гос. мед. ун-т ; под общ. ред. С.Л. Кабака. – Минск, 2010. – С. 63–66.

23 Кустова, М.А. Особенности папилломавирусной инфекции у беременных в зависимости от ВИЧ-статуса / М.А. Кустова // БГМУ : 90 лет в авангарде медицинской науки и практики : сб. науч. тр. : в 2 т. / Бел. гос. мед. ун-т ; редкол.: А.В. Сикорский (пред.) [и др.]. – Минск, 2011. – Т. 2. – С. 13.

24 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.

Инструкция по применению

25 Обследование беременных с ВПЧ-ассоциированными и сопутствующими заболеваниями шейки матки : инструкция по применению : утв. М-вом здравоохранения Респ. Беларусь, 16.02.2012, № 010-0112 / авт.-разраб.: Е.И. Барановская, М.А. Кустова, С.В. Жаворонок, О.А. Теслова, Е.В. Воропаев. – Минск, Гомель : Бел. гос. мед. ун-т, Гомел. гос. мед. ун-т, 2012. – 10 с.

РЭЗІЮМЭ

Кустова Марына Аляксандраўна Цяжарнасць і роды пры інфекцыі, выкліканай вірусам папіломы чалавека і ВІЧ

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

Мэта даследавання: распрацаваць сістэму абследавання цяжарных з ВПЧ-асацыяванымі захворваннямі з улікам клінічнага цячэння, генатыпу віруса папіломы чалавека (ВПЧ) і віруснай нагрузкі, варыянта мікст-інфекцыі, на падставе выяўленых асаблівасцяў папіломавіруснай інфекцыі ва ўмовах фізіялагічнай імунасупрэсіі перыяду гестацыі і пры ВІЧ-інфекцыі для прадукіравання яе клінічнага прагрэсавання і развіцця перадрака шыйкі маткі пасля родаў.

Метады даследавання: клінічны, бактэрыяскапічны, культуральны, эндаскапічны, цыталагічны, гісталагічны, імунаферментны аналіз, метады праточнай цытафлюарыметрыі, малекулярна-біялагічны, статыстычны.

Атрыманыя вынікі і іх навізна: вызначана клінічнае значэнне генатыпаў і віруснай нагрузкі ВПЧ, зместу інтэрферонаў α і γ на лакальным і сістэмным узроўні ў цячэнні папіломавіруснай інфекцыі геніталій ў цяжарных, у тым ліку пры імунасупрэсіі, асацыяванай з ВІЧ. Выяўлены асаблівасці цячэння цяжарнасці ў жанчын з папіломавіруснай інфекцыяй, фактары рызыкі інфіцыравання плацэнты і нованароджанага. Распрацавана сістэма абследавання цяжарных з ВПЧ-асацыяванымі і спадарожнымі захворваннямі шыйкі маткі з улікам генатыпу і колькасці віруса, спадарожных вірусных і бактэрыяльных інфекцый, з мэтай прадукіравання клінічнага прагрэсавання папіломавіруснай інфекцыі і развіцця перадрака шыйкі маткі пасля родаў.

Ступень выкарыстання: распрацавана і ўкаранёна ў практычную ахову здароўя інструкцыя па прымяненні «Абследаванне цяжарных з ВПЧ-асацыяванымі і спадарожнымі захворваннямі шыйкі маткі».

Галіна прымянення: акушэрства, гінекалогія, анкалогія.

РЕЗЮМЕ

Кустова Марина Александровна

Беременность и роды при инфекции, вызванной вирусом папилломы человека и ВИЧ

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

Цель исследования: разработать систему обследования беременных с ВПЧ-ассоциированными заболеваниями с учетом клинического течения, генотипа вируса папилломы человека (ВПЧ) и вирусной нагрузки, варианта микст-инфекции, на основании выявленных особенностей папилломавирусной инфекции в условиях физиологической иммуносупрессии периода гестации и при ВИЧ-инфекции для предотвращения ее клинического прогрессирования и развития предрака шейки матки после родов.

Методы исследования: клинический, бактериоскопический, культуральный, эндоскопический, цитологический, гистологический, иммуноферментный анализ, метод проточной цитофлюориметрии, молекулярно-биологический, статистический.

Полученные результаты и их новизна: определено клиническое значение генотипов и вирусной нагрузки ВПЧ, содержания интерферонов α и γ на локальном и системном уровне в течении папилломавирусной инфекции гениталий у беременных, в том числе при иммуносупрессии, ассоциированной с ВИЧ. Выявлены особенности течения беременности у женщин с папилломавирусной инфекцией, факторы риска инфицирования плаценты и новорожденного. Разработана система обследования беременных с ВПЧ-ассоциированными и сопутствующими заболеваниями шейки матки с учетом генотипа и количества вируса, сопутствующих вирусных и бактериальных инфекций, с целью предотвращения клинического прогрессирования папилломавирусной инфекции и развития предрака шейки матки после родов.

Степень использования: разработана и внедрена в практическое здравоохранение инструкции по применению «Обследование беременных с ВПЧ-ассоциированными и сопутствующими заболеваниями шейки матки».

Область применения: акушерство, гинекология, онкология.

SUMMARY

Kustova Maryna

Pregnancy and childbirth in the infection caused by human papillomavirus and HIV

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

Purpose of the study: to develop a survey system for pregnant women with HPV-associated diseases according to the clinical course, genotypes of human papillomavirus (HPV), viral load, variants of mixed infections on the basis of the revealed features of human papillomavirus infection in a physiological immunosuppression of gestation and HIV-infection to prevent its clinical progression to cervical precancer after childbirth.

Methods of study: clinical, microscopy, culture, endoscopy, cytological, histological, ELISA, flow cytometry method, molecular biology, statistical.

Results and novelty: clinical significance of HPV genotypes and viral load, local and systemic γ - and α -interferon levels in genital human papillomavirus infection in pregnant women and in HIV-associated immunosuppression were defined. The features of pregnancy in women with HPV-infection, risk factors for infection of the placenta and the newborn were found. The survey system for pregnant women with HPV-associated pathology and cervix diseases according to genotype and viral load, accompanying viral and bacterial infections was developed to prevent clinical progression of human papillomavirus infection and cervical precancer after childbirth.

Extent of use: the instruction «Survey of pregnant women with HPV-associated pathology and cervix diseases» was developed and implemented in practical healthcare services.

Applications: obstetrics, gynecology, oncology.

Репозиторий ГОМГМУ

Подписано в печать 18.06.14. Формат 60×84/16. Бумага писчая «Снегурочка».

Ризография. Гарнитура «Times».

Усл. печ. л. 1,39. Уч.-изд. л. 1,41. Тираж 60 экз. Заказ 493.

Издатель и полиграфическое исполнение: учреждение образования
«Белорусский государственный медицинский университет».

Свидетельство о государственной регистрации издателя, изготовителя,
распространителя печатных изданий № 1/187 от 18.02.2014.

Ул. Ленинградская, 6, 220006, Минск.