

М.А. Кустова¹, Е.И. Барановская², С.В. Жаворонок²

ТЕЧЕНИЕ ПАПИЛЛОМАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ ГЕНИТАЛИЙ У ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ И ВИЧ-НЕИНФИЦИРОВАННЫХ ЖЕНЩИН ПОСЛЕ РОДОВ

УО «Гомельский государственный медицинский университет»¹,
УО «Белорусский государственный медицинский университет»²

Изучено течение генитальной папилломавирусной инфекции у ВИЧ-положительных и ВИЧ-отрицательных женщин после родов. Определяющими в сохранении и развитии ВПЧ-ассоциированной патологии после родов являются: вирусная нагрузка ВПЧ ($\geq 3,5$ lg копий/ 10^5 кл; $p < 0,05$), его генотипы (ВПЧ-16, 33, 35; $p < 0,05$), их количество (> 1 ; $p < 0,05$) во время беременности; низкое содержание интерферонов α и γ в крови и вагинальном секрете во время беременности и после родов. Диагностика генотипа и вирусной нагрузки ВПЧ обосновывает прогноз 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.

Ключевые слова: вирус папилломы человека, CIN, генитальный папилломатоз, беременность, послеродовой период, интерфероны.

M. A. Kustova, A. I. Baranouskaya, S. V. Zhavoronok

GENITAL HUMAN PAPILLOMAVIRUS INFECTION IN HIV-POSITIVE AND HIV NEGATIVE WOMEN AFTER CHILDBIRTH

Studied for genital human papillomavirus infection in HIV-positive and HIV-negative women after childbirth. Determining in the preservation and development of HPV-associated pathology after childbirth: viral load of HPV ($\geq 3,5$ lg copy/ 10^5 cel; $p < 0,05$), its genotypes (HPV 16, 33, 35; $p < 0,05$), number of genotypes (> 1 ; $p < 0,05$) during pregnancy; low level of interferon α and γ in the blood and vaginal secretions during pregnancy and after childbirth. Women which are infected with HPV-16, HPV-18, HPV-33, HPV-35 genotypes, have more than one genotype and viral load $\geq 3,5$ lg copy/ 10^5 cel during pregnancy should be tested every 6 months after delivery.

Key words: human papillomavirus, CIN, genital warts, pregnancy, postpartum, interferons.

Вирус папилломы человека (ВПЧ) играет ключевую роль в развитии генитальных папиллом (ГП), предрака и рака шейки матки (ШМ) [2]. Иммунные нарушения обуславливают состояние противовирусной резистентности, тяжесть и исход заболеваний [4], что подтверждает более высокое распространение папилломавирусной инфекции (ПВИ) у ВИЧ-положительных женщин [7]. Физиологическая иммуносупрессия во время беременности может способствовать активации ПВИ [1], а воздействие гормональных факторов на слизистую ШМ – изменению кольпоскопической, цитологической и гистологической картины, что затрудняет диагностику патологии [3,6]. Единого мнения о цервикальной интраэпителиальной неоплазии (CIN)

во время беременности и ведению женщин с данной патологией после родов не существует, т.к. некоторые исследователи [8] полагают, что CIN не является истинной в период гестации и часто регрессирует после родоразрешения. Низкая эффективность цитологического скрининга (чувствительность 66-83%) определяет необходимость выделения групп женщин с высоким риском развития рака ШМ, а учитывая этиологию данного заболевания, альтернативным методом диагностики и дополнением скрининговых программ может быть тест на ВПЧ [5].

Цель. Изучить течение генитальной папилломавирусной инфекции у ВИЧ-положительных и ВИЧ-отрицательных женщин после родов.

Материал и методы. Под нашим наблюдением в течение 24-х месяцев после родов находилось 90 женщин с ПВИ обследованных во время беременности: ВИЧ-отрицательные (группа 1, N=73) и ВИЧ-положительные (группа 2, N=17). Цитологическое, гистологическое исследование и кольпоскопия выполнены во время беременности и через 8-10 недель после родов. Определение ДНК ВПЧ в соскобах поверхностного слоя эпителия ШМ, уровня интерферонов (ИФН-а и ИФН-γ) в крови и вагинальном секрете проводили во время беременности и через 6-8 месяцев после родов. ДНК ВПЧ 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 52, 56, 58, 59, 66, 6, 11 генотипов выявляли Real-Time-PCR («АмплиСенс® ВПЧ ВКР генотип FL», «АмплиСенс® ВПЧ 6/11-EpH», АмплиСенс, Россия), вирусную нагрузку (ВН) ВПЧ высокого канцерогенного риска (ВКР) определяли тест-системой «АмплиСенс® ВПЧ ВКР Скрин-Титр FRT». Для измерения концентрации ИФН применяли ИФА с использованием наборов реагентов «Альфа-интерферон-ИФА-Бест», «Гамма-интерферон-ИФА-Бест» (Вектор-Бест, Россия). Диагностика ВИЧ-инфекции проведена на базе Гомельского областного центра гигиены, эпидемиологии и общественного здоровья.

Для статистической обработки качественных данных определяли долю и ошибку доли ($P \pm S_p, \%$), сравнивали критерием Фишера и χ^2 . Количественные признаки описывали медианой (Me) и квартилями (25;75%), сравнивали критерием Манна-Уитни (U). Логистический регрессионный анализ использовали для исследования связи бинарного с количественными и/или качественными признаками, результаты представляли отношением шансов (ОШ) и его 95% доверительным интервалом (ДИ). Пороговые значения диагностически значимых показателей получены при построении ROC-кривых с расчетом площади под кривой (AUC), чувствительности (Se) и специфичности (Sp) полученных моделей. Статистически значимым уровнем ошибки считали $p \leq 0,05$. Использованы программы «Statistica 6.1» (StatSoft, USA) и «MedCalc 10.2.0.0» (MedCalc, Belgium).

Результаты и обсуждение. Данные первого осмотра после родов приведены в таблице 1. Независимо от ВИЧ-принадлежности структура ВПЧ-ассоциированной патологии значимо не измени-

лась. При этом во время беременности из группы 1 у 16 (21,9±4,8%) женщин был идентифицирован ВПЧ при отсутствии ассоциированной с ним патологии и заболеваний ШМ, а клинические и субклинические проявления ПВИ гениталий имели 57 пациенток, из которых у 38 (66,7±6,2%) была выявлена данная патология после родов ($\chi^2=4,2$; $p=0,04$).

В группе 2 у одной женщины, имевшей во время беременности сочетание CIN и ГП, а так же у 2-х пациенток с ГП как монопроявлением ПВИ, после родов ГП прошли самостоятельно, у 2 женщин с субклиническими проявлениями ПВИ во время беременности были получены нормальные результаты цитологического исследования и кольпоскопии.

Из 26 пациенток группы 1, имевших CIN изолированно или в сочетании с ГП во время беременности, CIN через 8-10 недель после родов подтвердили у 20 (76,9±8,4%) женщин, из которых у 5 женщин степень тяжести увеличилась и у 5 уменьшилась. Из 6 случаев неподтвержденной CIN после родов при обследовании во время беременности была диагностирована CIN I в 2 случаях, CIN II в 3-х, CIN III в 1-м. После родов у 3-х пациенток были нормальные результаты исследований, у 2-х – сохранились ГП, причем у одной ГП в сочетании с ЭШМ, и у 1 пациентки диагностировали цервицит и койлоцитоз, что расценили как субклинические проявления ПВИ.

Нами проанализированы факторы, связанные с сохраненной CIN после родов: персистенция ВПЧ-16 генотипа (ОШ=8,6; 0,8-89,0; $p=0,07$) и микстинфекция ВПЧ (ОШ=10,4; 1,0-117,2; $p=0,058$). При сохранившейся после родов CIN, женщины имели во время беременности значимо большее число генотипов ВПЧ (Me=2 (1; 3) против Me=1 (1; 1,25), U=18,5; $p=0,05$), но не было различий ВН в генитальном тракте (Me=4,9 (3,1; 6,0) против Me=5,9 (3,3; 6,0) Ig копий на 10^5 кл). На излеченность CIN влияла АБ-терапия сопутствующей урогенитальной хламидийной и микоплазменной инфекции при беременности (ОШ=0,09; 0,01-0,72; $p=0,02$).

Генитальные папилломы через 8-10 недель после родов сохранились у 16 (59,3±9,6%) из 27 женщин группы 1, у остальных 11 (40,7±9,6%) ГП прошли самостоятельно. Установлена связь ГП с уровнем ИФН-а в крови (N=19) и вагинальном

Таблица 1. Доля пациенток с ВПЧ-ассоциированной патологией во время беременности и после окончания послеродового периода, n ($P \pm S_p, \%$)

Группа	При беременности					Спустя 8-10 недель после родов				
	без клиники	CIN	ГП	CIN+ГП	Субклинические проявления ПВИ	без клиники	CIN	ГП	CIN+ГП	Субклинические проявления ПВИ
1. ВИЧ-	16 (21,9±4,8)	18 (24,7±5,0)	18 (24,7±5,0)	8 (10,9±3,7)	13 (17,8±4,5)	27 (36,9±5,7)	17 (23,3±4,9)	13 (17,8±4,5)	3 (4,1±2,3)	5 (6,9±2,9)
2. ВИЧ+	10 (58,8±12,3)	-	4 (23,5±10,6)	1 (5,9±5,9)	2 (11,8±8,1)	11 (64,7±11,9)	1 (5,9±5,9)	2 (11,8±8,1)	-	-

Оригинальные научные публикации

Таблица 2. Вирусная нагрузка и количество генотипов ВПЧ во время беременности у ВИЧ-отрицательных и ВИЧ-положительных женщин с ВПЧ-ассоциированной патологией гениталий после родов, Me (25%;75%)

ВН и генотипы ВПЧ во время беременности	Наличие ВПЧ-ассоциированной патологии после родов					
	Группа 1 (ВИЧ-)			Группа 2 (ВИЧ+)		
	«+»	«-»	Уровень значимости	«+»	«-»	Уровень значимости
ВН, Ig копий/10 ⁵ кл	4,9 (3,0; 5,9) n=24	2,9 (2,3; 4,3) n=14	U=96,0; p=0,029	5,8 (5,1; 6,3) n=4	3,9 (3,2; 5,0) n=9	U=4,0; p=0,03
Количество генотипов	2,0 (1,0; 2,75) n=31	1 (1; 1,25) n=29	U=277,5; p=0,01	7,5 (5,5; 8,5) n=4	2 (1; 2,5) n=12	U=1,5; p=0,01

Таблица 3. Прогностическая значимость уровня вирусной нагрузки и количества генотипов ВПЧ во время беременности для сохранения и развития ВПЧ-ассоциированной патологии гениталий после родов

Патология после родов	Вирусная нагрузка и количество генотипов ВПЧ во время беременности									
	ВН, Ig копий/10 ⁵ кл	AUC (95%ДИ)	Se, %	Sp, %	p	Количество генотипов	AUC (95%ДИ)	Se, %	Sp, %	p
Группа 1+группа 2 (ВИЧ±)										
ВПЧ-ассоциированная патология	>4,31	0,71 (0,57-0,83)	64,3	73,9	0,0028	>1	0,68 (0,56-0,78)	65,7	65,9	0,0047
CIN	>3,49	0,65 (0,49-0,77)	77,8	48,5	0,08	>1	0,71 (0,59-0,81)	77,3	62,9	0,002
Отсутствие патологии ШМ и проявлений ПВИ	≤5,03	0,71 (0,57-0,83)	84,2	50,0	0,003	1	0,58 (0,46-0,69)	60,0	54,4	0,24
Группа 1 (ВИЧ-)										
ВПЧ-ассоциированная патология	>3,49	0,71 (0,55-0,85)	70,8	71,4	0,01	>1	0,69 (0,56-0,80)	61,3	75,9	0,005
CIN	>3,49	0,67 (0,49-0,81)	75	59,1	0,07	>1	0,75 (0,63-0,86)	75,0	72,5	0,003
Отсутствие патологии ШМ и проявлений ПВИ	≤3,49	0,69 (0,53-0,83)	66,7	65,4	0,026	1	0,61 (0,48-0,74)	71,4	51,3	0,13
Группа 2 (ВИЧ+)										
ВПЧ-ассоциированная патология	>4,02	0,89 (0,59-0,99)	100	66,7	0,001	>3	0,97 (0,74-0,98)	100	91,7	0,0001
ГП	>5,03	0,91 (0,62-0,99)	100	81,8	0,006	>4	0,95 (0,71-0,99)	100	85,7	0,0001
Отсутствие патологии ШМ и проявлений ПВИ	≤3,89	0,91 (0,62-0,98)	71,4	100	0,0001	≤3	0,67 (0,39-0,88)	88,9	57,1	0,2

секрете (N=11): при концентрации в крови ИФН-а ≤4,4 пг/мл сохранились ГП у 13 пациенток против 6 (ОШ=4,7; 1,2-18,4; p=0,03); при концентрации в вагинальном секрете ИФН-а ≤3,54 пг/мл ГП сохранились у 8 против 3 (ОШ=7,1; 1,1-46,4; p=0,04).

В течение последующих 24-х месяцев продолжалось наблюдение пациенток согласно клиническим протоколам (приказ Минздрава Республики

Беларусь от 09.10.2012г №1182). Новые случаи CIN выявлены у 1 ВИЧ-инфицированной и 2 ВИЧ-негативных пациенток. Каждая из этих пациенток была инфицирована ВПЧ несколькими генотипами ВКР с ВН в генитальном тракте выше клинически значимого порога (более 3 Ig копии/10⁵ клеток), без лечения ПВИ. ГП вновь диагностирован у 2 пациенток из группы 1, у одной из них во время беременно-

Таблица 4. Шансы сохранения и развития ВПЧ-ассоциированной патологии гениталий после родов у ВИЧ-негативных и ВИЧ-позитивных женщин в зависимости от генотипа ВПЧ и проявлений ПВИ во время беременности, n/N, ОШ (95%ДИ)

Характеристика ПВИ во время беременности	Наличие ВПЧ-ассоциированной патологии после родов					
	Группа 1 (ВИЧ-)			Группа 2 (ВИЧ+)		
	«+»	«-»	ОШ (95%ДИ), p	«+»	«-»	ОШ (95%ДИ), p
Микст-инфекция	19/38	7/34	3,9 (1,4-10,9) p=0,01	4/4	7/13	7,8 (0,3-173,9) p=0,2
Сочетание НКР+ВКР	3/38	0/34	6,8 (0,3-136,6) p=0,21	3/4	1/13	36,0 (1,7-757,8) p=0,02
Генотип 16	18/38	7/34	3,5 (1,2-9,9) p=0,019	3/4	2/13	16,5 (1,1-250,2) p=0,04
Генотип 33	10/38	1/34	11,8 (1,4-97,8) p=0,02	2/4	3/13	3,3 (0,3-34,8) p=0,3
Генотип 31	9/38	5/34	1,8 (0,5-6,0) p=0,34	3/4	2/13	16,5 (1,1-250,2) p=0,04
Генотип 35	5/38	0/34	11,3 (0,6-212,9) p=0,1	2/4	2/13	5,5 (0,5-65,2) p=0,18
Генотип 45	2/38	2/34	0,9 (0,12-6,7) p=0,9	2/4	1/13	12,0 (0,7-203,1) p=0,085
Генотип 11	3/38	0/34	6,8 (0,3-136,6) p=0,21	2/4	0/13	27,0 (1,0-748,9) p=0,05
CIN	16/39	2/34	11,1 (2,3-53,2) p=0,0025	-	-	-
ГП	12/39	6/34	2,1 (0,7-6,3) p=0,19	2/4	2/13	5,5 (0,5-65,2) p=0,18
CIN+ГП	7/39	1/34	7,2 (0,8-62,0) p=0,07	1/4	0/13	11,6 (0,4-350,1) p=0,16
Субклинические проявления	3/39	10/34	0,2 (0,05-0,8) p=0,02	0/4	2/13	0,5 (0,02-12,9) p=0,68
Латентная форма	1/39	15/34	0,03 (0,004-0,27) p=0,0015	1/4	9/13	0,15 (0,01-1,9) p=0,14

Таблица 5. Доля ВИЧ-негативных женщин с ВПЧ в генитальном тракте и его персистенцией более 6 месяцев в различных квартилях концентрации ИФН-α и ИФН-γ в периферической венозной крови и вагинальном секрете после родов, n/N (P±Sp,%)

Патология	Доля женщин с патологией после родов в квартилях концентрации интерферона							
	Интерферон-альфа, пг/мл				Интерферон-гамма, пг/мл			
	в крови		в вагинальном секрете		в крови		в вагинальном секрете	
	0%-75%	>75%	0%-75%	>75%	0%-75%*	>75%**	0%-75%	>75%
	≤0,025	>0,025	≤0,9	>0,9	0	>0	≤3,0	>3,0
ВПЧ-положительные	10/16 (62,5±12,5)	1/5	9/16 (56,3±12,8)	5/8	10/16 (62,5±12,5)	1/3	13/18 ¹ (72,2±10,9)	1/6
Персистенция ВПЧ >6 месяцев	9/16 ² (56,3±12,8)	0/5	6/16 (37,5±12,5)	5/8	8/16 (50,0±12,9)	1/3	11/18 ³ (61,1±11,8)	0/6

Примечания:

- 1) – * – концентрация ИФН-γ=0 пг/мл;
- 2) – ** – концентрация ИФН-γ>0 пг/мл;
- 3) – ¹ – значимо в сравнении с долей ВПЧ-положительных при уровне ИФН-γ в ВС ≥75% (P=0,05);
- 4) – ² – значимо в сравнении с долей с персистенцией ВПЧ при уровне ИФН-α в ПВК ≥75% (P=0,045);
- 5) – ³ – значимо в сравнении с долей с персистенцией ВПЧ при уровне ИФН-γ в ВС ≥75% (P=0,02)

сти наблюдались субклинические проявления ПВИ, у другой – латентная ПВИ.

С целью выявления факторов, влияющих на сохранение и развитие ВПЧ-ассоциированной патологии гениталий после родов, нами проанализированы данные, полученные в результате обследования беременных на ВПЧ, его генотипы и ВН в генитальном тракте, уровень ИФН в крови и вагинальном секрете.

Значимая концентрация ИФН-α в крови во время беременности для сохранения и развития CIN после родов в группе 1 была >2,6 пг/мл (AUC=0,65; 95%ДИ 0,52-0,76; Se=52,4; Sp=79,2; p=0,05). Утяжеление степени CIN после родов было ассоциировано с низкой концентрацией ИФН в крови во время беременности так, среди женщин с уровнем ИФН

менее 75 процентиля концентраций доля пациенток с прогрессией CIN после родов была большей в сравнении с долей женщин без прогрессии или уменьшением выраженности процесса – 2 против 12 из 14 человек при ИФН-α <7,5 пг/мл (P=0,0004), 4 против 10 из 14 человек при ИФН-γ<0,54 пг/мл (P=0,057) соответственно.

Наличие ВПЧ-ассоциированной патологии гениталий после родов определяли вирусная нагрузка, генотипы ВПЧ, инфицирование более чем одним генотипом вируса (микст-инфекция) при беременности (таблицы 2; 3; 4).

Сохранение и развитие CIN после родов у пациенток группы 1 было ассоциировано со следующими факторами во время беременности: активное курение (ОШ=2,9; 1,02-8,2; p=0,046); инфицирова-

ние ВПЧ-16 (ОШ=5,1; 1,7-15,4; $p=0,003$), ВПЧ-33 (ОШ=18,0; 3,4-94,4; $p=0,001$), ВПЧ-35 (ОШ=11,5; 1,2-110,5; $p=0,03$); микст-инфекция ВПЧ (ОШ=7,9; 2,3-26,9; $p=0,001$); сочетание CIN с ГП (ОШ=4,7; 1,01-21,8; $p=0,048$). CIN I после родов была ассоциирована с наличием при беременности более одного генотипа ВПЧ (AUC=0,73; 95%ДИ 0,59-0,83; Se=85,7; Sp=62,3; $p=0,047$), CIN II – с наличием более двух генотипов (AUC=0,73; 95%ДИ 0,60-0,84; Se=50,0; Sp=88,5; $p=0,03$), CIN III – с ВН ВПЧ в генитальном тракте $>5,35$ Ig копий/ 10^5 клеток (AUC=0,77; 95%ДИ 0,61-0,89; Se=75,0; Sp=73,5; $p=0,058$).

Тестирование на присутствие ВПЧ в генитальном тракте через 6-8 месяцев после родов 29 ВИЧ-негативных (группа 1) и 5 ВИЧ-позитивных пациенток (группы 2) дало положительный результат в 14 (48,3±9,4%) и 2-х случаях соответственно. При этом у всех 5 пациенток, получавших лечение CIN (диатермоэлектростимуляция, радиоволновая эксцизия) и ЭШМ (диатермокоагуляция) после родов ВПЧ не обнаружен, против 5 из 7 случаев ($P=0,03$) патологии ШМ без лечения.

Количество и превалентность генотипов ВПЧ, его ВН после родов сохранялась аналогично периоду гестации. Персистенция хотя бы одного генотипа ВПЧ более 6 месяцев после родов наблюдалась у 11 из 14 (78,6±11,4%; $\chi^2=7,2$; $p=0,01$) женщин группы 1 и в обоих случаях в группе 2. Персистенция ВПЧ после родов независимо от ВИЧ-статуса женщины была ассоциирована с ВН ВПЧ $>2,9$ Ig копий/ 10^5 кл (AUC=0,74; 95%ДИ 0,50-0,90; Se=100; Sp=60,0; $p=0,03$) и микст-инфекцией ВПЧ (ОШ=5,8; 1,12-30,4; $p=0,04$) во время беременности.

Концентрация ИФН-а и ИФН- γ в крови и вагинальном секрете через 6-8 месяцев после родов сохранялась на прежнем уровне. Концентрация ИФН- γ в ВС равная 0 пг/мл во время беременности была ассоциирована с увеличением количества генотипов ВПЧ у ВИЧ-отрицательных женщин после родов (AUC=0,92; 95%ДИ 0,55-0,98; Se=100; Sp=83,3; $p=0,0001$). Распределение пациенток в соответствии с концентрацией ИФН в крови и вагинальном секрете через 6-8 месяцев после родов представлено в таблице 5, из которой следует, что отсутствие персистенции ВПЧ в генитальном тракте связано с высокой концентрацией ИФН.

Выводы

1. По истечении послеродового периода ВПЧ-ассоциированная патология гениталий встречается значительно реже у ВИЧ-негативных (52,1% против 78,1%, $p=0,002$) и в 2,3 раза реже у ВИЧ-позитивных женщин (17,7% против 41,2%) в сравнении с беременностью. CIN подтверждается в 77,8% случаев (ОШ=12,3; 3,4-44,2; $p=0,0001$), ГП сохраняется у 56,3% пациенток.

2. Для сохранения и развития ВПЧ-ассоциированной патологии гениталий после родов значимы следующие характеристики ПВИ во

время беременности: ВН ($>3,49$ для ВИЧ-, $>4,02$ Ig копий/ 10^5 кл для ВИЧ+, $p\leq 0,01$); количество генотипов (>1 для ВИЧ-, >3 для ВИЧ+, $p\leq 0,005$); сочетание генотипов НКР и ВКР (ОШ=36,0; $p=0,02$ для ВИЧ+); инфицирование ВПЧ-16 (ОШ=3,5; $p=0,02$ для ВИЧ-, ОШ=16,5; $p=0,04$ для ВИЧ+), ВПЧ-33 (ОШ=11,8; $p=0,02$ для ВИЧ-), ВПЧ-31 (ОШ=16,5; $p=0,04$ для ВИЧ+) генотипа.

3. Шансы сохранения и развития CIN после родов возрастают, если во время беременности женщина имеет генотип ВПЧ-16 (ОШ=5,1; $p=0,003$), ВПЧ-33 (ОШ=18,0; $p=0,001$), ВПЧ-35 (ОШ=11,5; $p=0,03$); микст-инфекцию ВПЧ (ОШ=7,9; $p=0,001$); сочетание CIN с ГП (ОШ=4,7; $p=0,048$); значимо уменьшаются, при АБ-терапии сопутствующих ГИ (ОШ=0,09; $p=0,02$).

4. Утяжеление степени CIN наблюдается у 25% женщин после родов и связано с ВПЧ-16 генотипа ($P=0,01$). CIN I после родов ассоциирована с наличием у беременной ВПЧ >1 генотипа ($p=0,047$), CIN II – с ВПЧ >2 генотипов ($p=0,03$), CIN III – с ВН ВПЧ в генитальном тракте $>5,35$ Ig копий/ 10^5 кл ($p=0,058$).

5. ВПЧ через 6-8 месяцев после родов сохраняется у 48,3% ВИЧ-негативных пациенток ВПЧ-положительных во время беременности, в 78,6% ($p=0,01$) случаев наблюдается персистенция генотипов ВКР, этому способствуют: отсутствие лечения патологии ШМ после родов ($P=0,03$), ВН $>2,9$ Ig копий/ 10^5 кл ($p=0,03$) и микст-инфекция ВПЧ во время беременности (ОШ=5,8; $p=0,04$).

6. Содержание ИФН-а и ИФН- γ менее 75 процентиля концентраций в биологических средах беременной и женщины после родов, ассоциировано с утяжелением степени CIN ($P=0,0004$), низкой частотой регресса ГП ($p<0,05$) и длительной персистенцией ВПЧ в генитальном тракте ($P\leq 0,05$).

Учитывая полученные данные, мы рекомендуем следующее ведение пациенток после родов:

1. При латентной и субклинической форме ПВИ, наличии только ГП, инфицировании 1 генотипом (ВПЧ-6, ВПЧ-11, ВПЧ-31, ВПЧ-45), ВН ВПЧ в период гестации $\leq 3,5$ Ig копий/ 10^5 кл – наблюдение с проведением цитологического, кольпоскопического исследования и ВПЧ-тестирования с периодичностью 1 раз в 12 месяцев.

2. При латентной и субклинической форме ПВИ, наличии только ГП, инфицировании ВПЧ-16, ВПЧ-18, ВПЧ-33, ВПЧ-35 генотипов, инфицировании более чем одним генотипом, ВН ВПЧ в период гестации $>3,5$ Ig копий/ 10^5 кл – наблюдение с проведением цитологического, кольпоскопического исследования и ВПЧ-тестирования с периодичностью 1 раз в 6 месяцев.

3. Пациенткам с предраковой патологией ШМ показано лечение и наблюдение в соответствии с клиническими протоколами (приказ Минздрава Республики Беларусь от 09.10.2012г №1182).

Литература

1. *Бондаренко, К.Р.* Ведущая роль инфекции в формировании плацентарной недостаточности / К. Р. Бондаренко, А. Р. Мавзютов, Л.А. Озолия // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 2013. – № 4. – С. 3–9.

2. *Роговская, С.И.* Клиническое значение молекулярных маркеров при папилломавирусной инфекции / С.И. Роговская, Д.Ю. Трофимов, Е.А. Коган, Э.Х. Сабдулаева // Акушерство и гинекология. – 2011. - №4. – С. 4–10.

3. *Кольпоскопия* в практике гинеколога и онколога-гинеколога / БелМАПО; сост.: П.С. Русакевич. – Минск, 2010. – 3-е изд. стереотип. – 46 с.

4. *Семенов, Д.М.* Иммунопатогенетические изменения у женщин инфицированных вирусом папилломы человека / Д. М. Семенов, П. Д. Новиков, С.Н. Занько, Т.И. Дмитраченко // Вестник ВГМУ. – 2008. – № 3. – С. 110–116.

5. *Семенов, Д.М.* Пути профилактики папилломавирусной инфекции гениталий и рака шейки матки / Д.М. Семенов // Медицинские новости. – 2008. – № 9. – С. 76–78.

6. *Урманчеева, А. Ф.* Цервикальные интраэпителиальные неоплазии и беременность / А.Ф. Урманчеева, Е.А. Ульрих // Журнал акушерства и женских болезней. – 2006. – №4. – С. 8–10.

7. *Association between cervical dysplasia and human papillomavirus in HIV seropositive women from Johannesburg South Africa* / Firnhaber C [et al.] // Cancer Causes Control. – 2010. - Vol. 21, №3. – P. 433–443.

8. *Postpartum outcome of cervical intraepithelial neoplasia in pregnant women determined by route of delivery* / Ueda Y [et al.] // Reprod Sci. – 2009. - Vol. 16, №11. – P. 1034–1039.

Поступила 26.02.2014