

УДК 616.98+618.2-022

## ОСОБЕННОСТИ РАЗЛИЧНЫХ ФОРМ ПАПИЛЛОМАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ И ФАКТОРЫ РИСКА ЕЕ ВЕРТИКАЛЬНОЙ ПЕРЕДАЧИ

Н.Ю. Каткова, Н.А. Кабатин, О.В. Качалина,  
ГБОУ ВПО «Нижегородская государственная медицинская академия»

*Каткова Надежда Юрьевна – e-mail: Katkova\_nu@inbox.ru*

В статье указаны вирусологические, цитологические, кольпоскопические особенности, состояния местного иммунитета при различных формах папилломавирусной инфекции у беременных. Представлены результаты патоморфологического исследования последа у женщин, инфицированных вирусом папилломы человека. Представлена общая частота выявления вируса папилломы (ВПЧ) человека в соскобе из ротоглотки новорожденного, которая составила 14,7%. На основании данных анализа течения папилломавирусной инфекции во время беременности выявлены факторы риска вертикальной передачи ВПЧ от инфицированной матери к новорожденному.

**Ключевые слова:** беременность, папилломавирусная инфекция, вирус папилломы человека, вертикальная передача.

The article presents virology, cytology, colposcopic features, state of local immunity status in various forms of human papillomavirus infection in pregnant women. Presents the results of pathological studies of the placenta in women infected with human papillomavirus. Presents the overall frequency of detection of human papilloma virus (HPV) human scraping of the oropharynx newborn, which amounted to 14,7%. Based on the data analysis of the current human papillomavirus infection during pregnancy risk factors for vertical transmission of HPV from an infected mother to the newborn.

**Key words:** pregnancy, human papillomavirus infection, human papilloma virus, vertical transmission.

### Введение

Проблемы внутриутробного инфицирования плода различными вирусными и бактериальными агентами привлекают внимание исследователей в области современной перинатологии. Одной из наиболее репродуктивно значимых инфекций является папилломавирусная инфекция (ПВИ), вызываемая различными типами вируса папилломы человека (ВПЧ), имеющая широкое распространение в популяции активного репродуктивного населения [1, 2]. Большой научный интерес к этой проблеме привлекает многих исследователей, особенно после получения zur Hausen нобелевской премии за цикл работ, посвященных роли ВПЧ в канцерогенезе рака шейки матки [3]. Цервикальные интраэпителиальные неоплазии (ЦИН) и рак шейки матки являются наиболее часто встречающимися неопластическими состояниями, ассоциированными с беременностью [4, 5]. Неонкогенные типы ВПЧ – 6-й и 11-й типы, ассоциированы с появлением и ростом аногени-

тальных бородавок, а также доказана их этиологическая значимость в развитии респираторного папилломатоза – самого частого заболевания, вызывающего обструкцию гортани у детей [6]. Папилломавирусная инфекция может существовать в различных формах: латентной, субклинической и клинической, а также иметь транзиторное и персистирующее течение [5]. Основным путем передачи ВПЧ является половой контакт, хотя некоторые исследования показали возможность как контактного пути передачи, так и вертикального пути передачи от инфицированной матери к плоду [7]. ДНК ВПЧ была обнаружена в различных клетках мужской и женской половой системы [8], трофобласте [9], пуповине, абортусах при самопроизвольном прерывании беременности [10]. Инфицирование экстраэмбриональных структур доказывает, что вертикальная передачи вируса возможна не только контактным путем, при прохождении через родовой канал, но и внутриутробно. Проведенные исследования указывают на различную

частоту инфицирования новорожденных ВПЧ. Так, при латентной инфекции эта вероятность составляет менее 1% [11]. При клинической картине ПВИ шанс инфицирования колеблется от 5 до 85% [12]. Отечественные авторы [13] указывают, что 14,6% новорожденных рождаются инфицированными от матерей с ВПЧ.

Широкое распространение папилломавирусной инфекции (ПВИ) среди популяции женщин активного репродуктивного возраста, особенности ее течения во время беременности, а также множественные сообщения в литературе, касающиеся возможности вертикальной передачи вируса папилломы, отсутствие четких указаний на механизмы и факторы такого типа передачи вируса определяют интерес к изучению данной проблемы.

**Целью исследования** явилось изучение особенностей течения папилломавирусной инфекции у беременных и выявление факторов риска вертикальной передачи вируса папилломы человека от инфицированной матери к плоду.

#### Материал и методы

В исследование вошли 127 беременных женщин, обследованных методом ПЦР Real Time на ВПЧ (для ВПЧ ВКР с помощью наборов «РеалБест ДНК ВПЧ ВКР генотип количественный» – ЗАО «Вектор Бест», Новосибирск); для ВПЧ 6-го и 11-го типов – при помощи наборов «АмплиСенс ВПЧ 6\11-FL» (ЦНИИЭ, Москва)).

Критериями исключения явились:

- инвазивный рак шейки матки;
- сопутствующая ВИЧ-инфекция;
- подтвержденная методом ПЦР ЦМВ и ВПГ инфекция;
- ассоциация 6-го, 11-го типов с ВПЧ ВКР;
- проведенное лечение или деструкция аногенитальных бородавок до родов.

Пациентки были обследованы при помощи: 1) клинико-визуального; 2) клинико-анамнестического метода; 3) цитологического исследования шеечных мазков с оценкой по системе Бетесда; 4) кольпоскопического исследования; 5) бактериоскопического исследования влагалищного содержимого и ПЦР-диагностики урогенитальных инфекций (женщины с подтвержденной методом ПЦР ЦМВ и ВПГ инфекцией в исследование не включались); 6) проводилось иммунологическое исследование некоторых параметров местного иммунитета (IgA) в цервикальной слизи; 7) после родов производилось патоморфологическое исследование плаценты.

Результаты полученных исследований были обработаны с помощью различных статистических методов с использованием пакета прикладных программ Microsoft Excel 2010, STATISTICA ver.10, Biostat 2009 Professional версия 5.8.4. Различия между сравниваемыми величинами признавали статистически значимыми при вероятности ошибки  $p < 0,05$ ,  $p < 0,001$ ,  $p < 0,0001$ .

Обследованные беременные были разделены на 3 группы: 1-ю группу составили женщины с идентифицированным ВПЧ ВКР, 2-ю группу – пациентки с клинической формой папилломавирусной инфекцией, вызванной аногенитальными бородавками, ассоциированными с низкоонкогенными вирусами 6-го и 11-го типов. Беременные 1-й группы на основании проведенного цитологического и кольпоскопического метода исследования были выделены в 2 подгруппы: 1А подгруппа (52 беременные) с латентным

течением ПВИ (отсутствие клинических и цитологических изменений при обнаружении ДНК ВПЧ) и 1В подгруппа (25 женщин) с субклинической формой ВПЧ-инфекции, включая интраэпителиальные цервикальные неоплазии. 3-ю группу (контрольную) составили 25 беременных с ВПЧ негативным тестом.

#### Результаты и их обсуждение

При анализе анамнестических данных выявлено, что 1В подгруппу беременных с субклинической формой ПВИ, включая интраэпителиальные цервикальные неоплазии, составили женщины более старшего репродуктивного возраста по сравнению с другими группами обследованных ( $p < 0,05$ ). Так, средний возраст обследованных в подгруппе женщин с латентным течением инфекции составил  $26 \pm 0,6$  года, в 1В подгруппе с субклинической формой инфекции –  $28,5 \pm 1,0$  года, во 2-й группе женщин с аногенитальными бородавками –  $25,2 \pm 1,0$  год, а в 3-й, контрольной, группе оказался равным  $25,28 \pm 0,66$  ( $\sigma = 3,3$ ) года. Одним из факторов риска прогрессирования ВПЧ-инфекции является ранний возраст половой жизни, который достоверно наименьшим ( $p < 0,05$ ) оказался в 1В подгруппе женщин с субклинической формой инфекции по сравнению с другими контингентами обследованных и составил  $16,4 \pm 0,3$  года. Также у беременных этой подгруппы оказался более ранним возраст начала менархе, а в анамнезе чаще имелись указания на перенесенные инфекции нижнего отдела генитального тракта. Это позволяет отнести перечисленное в факторы, способствующие прогрессирующему течению ВПЧ-инфекции.

Вирусологическое обследование методом ПЦР Real Time было проведено всем обследованным. Первую контрольную группу из 25 беременных составили женщины, у которых в соскобе из полового отделяемого не было выявлено ДНК-вируса папилломы человека. В 1-й группе беременных женщин у всех выявлялся ДНК-вирус папилломы человека методом ПЦР Real Time. Инфицирование ВПЧ ВКР может быть как моноинфекцией, вызванной одним типом, так и несколькими типами вирусов. Максимально встречалось инфицирование одновременно шестью типами вируса. Статистически значимой разницы между количеством типов вируса в сравниваемых подгруппах выявлено не было ( $p > 0,05$ ). Наиболее часто встречаемыми типами ВПЧ ВКР в 1А подгруппе были 16-й тип (44,2%), 33-й (34,6%) тип. В 1В подгруппе инфицированность вирусом 16-го типа встретилась в 60%, а вторым по частоте встречаемости оказался 31-й тип (40%). Остальные типы ВПЧ ВКР обнаружены нами по группам достоверно реже ( $p < 0,05$ ).

Одним из важных показателей в оценке инфицирования является вирусная нагрузка [14]. Так, в 1В подгруппе у всех беременных вирусная нагрузка была клинически значимой, ее среднее значение составило  $5,4 \pm 0,3$  lg на 100 тыс. эпителиальных клеток человека, что достоверно выше, чем в 1А подгруппе обследованных  $3,2 \pm 0,2$  lg на 100 тыс. эпителиальных клеток человека ( $p < 0,0001$ ). В 3-й группе женщин с клиническими формами папилломавирусной инфекции в виде аногенитальных бородавок выявлялись 6-й и 11-й типы ВПЧ, причем во всех случаях был обнаружен 6-й тип вируса, а в 52% он сочетался с 11-м типом. При визуальном осмотре и вульвоскопии у беременных были

обнаружены: единичные остроконечные кондиломы – 3 (12%) случая, множественные крупные кондиломы – 20 (80%), сливные кондиломы – 2 (8%), кондиломы на шейке матки – 7 (28%) случаев. Преимущественно кондиломы локализовались на влагалище, вульве и промежности, также у трёх (12%) женщин была поражена зона анального канала.

Цитологическое исследование соскоба с шейки матки является ведущим скрининговым методом обследования у беременных [15]. В нашем исследовании оно было проведено у всех обследованных и оценено по классификационной системе Bethesda. При оценке цитологических мазков в 1А подгруппе, 2-й и контрольной группах нами не было обнаружено атипических клеток цервикального эпителия, и все мазки были отнесены к классу NILM (признаки внутриклеточного поражения отсутствуют). Отличные же результаты были получены в 1В подгруппе обследованных беременных, где в 17 (68%) случаях изменения расценивались как LSIL (интраэпителиальное поражение легкой степени), у 6 (24%) женщин изменения в цервикальных мазках соответствовали категории HSIL (интраэпителиальное поражение высокой степени), а 2 (8%) результата отнесены к классу ASCUS (клетки плоского эпителия неясного значения).

При кольпоскопическом обследовании беременных 1А подгруппы и контрольной группы мы визуализировали во всех случаях нормальные кольпоскопические картины, во 2-й группе у женщин с аногенитальными бородавками в 8% случаев определялись аномальные кольпоскопические картины. При кольпоскопическом исследовании во время беременности необходимо обращать внимание на так называемый децидуоз, являющийся физиологическим явлением во время беременности и обусловленный воздействием прогестерона, не требующий диагностических и лечебных мероприятий. При кольпоскопическом исследовании пациенток 1В подгруппы нами были определены в 100% случаев аномальные кольпоскопические картины, представленные сочетанием различных кольпоскопических признаков.

Всем обследованным беременным с целью оценки состояния влагалищного биотопа производили бактериоскопическое исследование. В 1А подгруппе (беременные с латентной формой инфекции) большинство женщин (72,4%) имели нормоценоз, на долю беременных с нарушением состояния влагалищного биотопа пришлось 27,6%. Оценка содержания лактобацилл выявила 85% мазков с нормальным их содержанием. При достаточно высоком проценте женщин с нормальным состоянием нормоценоза нами было отмечено присутствие условно-патогенной флоры в 63,4% случаев, а в 7,7% выявлена сопутствующая хламидийная инфекция.

При оценке биоценоза у беременных 1В подгруппы было отмечено преобладание беременных с неспецифическим вульвовагинитом – 52%, что достоверно выше ( $p < 0,05$ ), чем в 1А подгруппе. Среди других нарушений биоценоза в 8% случаев выявлен бактериальный вагиноз, а у 20% – кандидозный вульвовагинит. Всего лишь у 20% беременных состояние биотопа было расценено как нормоценоз. Лактобациллы в достаточном количестве содержались лишь у 48% женщин, что достоверно ниже, чем в 1А под-

группе ( $p < 0,05$ ). Условно-патогенная флора преобладала среди беременных этой подгруппы и была идентифицирована у 80% обследованных. Также были обнаружены инфекции, вызываемые абсолютными патогенами: хламидиоз у 20% и трихомониаз у 8% пациенток. Во 2-й группе беременных (с клиническими проявлениями папилломавирусной инфекции в виде аногенитальных бородавок) преобладающим при оценке влагалищного мазка явился неспецифический вульвовагинит, который встречался достоверно чаще ( $p < 0,05$ ), чем в 1А подгруппе, и составил 48%. Следует отметить, что у беременных 1В подгруппы получены сходные данные ( $p < 0,05$ ). Кроме того, в нашем исследовании у 8% женщин отмечался бактериальный вагиноз, а у 24% кандидозный вульвовагинит. Нормоценоз был отмечен всего лишь у 20% беременных. Содержание лактобацилл как нормальное оценено всего лишь у 44% женщин. Также обращала на себя внимание высокая обсемененность условно-патогенной флорой (более 80%). Среди патогенных микроорганизмов нами были выделены: трихомонады (12%), гонококки (4%), хламидии (16%).

В контрольной группе беременных у женщин (без папилломавирусной инфекции) преобладающими микроорганизмами, составляющими влагалищную биоту, явились различные виды лактобактерий, содержание которых в этой группе женщин было определено как нормальное в 88% влагалищных мазков. Влагалищный биотоп у них был представлен нормоценозом в 84% случаев, что достоверно чаще, чем в 1В подгруппе и 2-й группе ( $p < 0,05$ ), и соответствует показателю 1А подгруппы ( $p > 0,05$ ). Кроме того, нами были отмечены минимальная обсемененность условно патогенной флорой, а также отсутствие абсолютных патогенов.

Таким образом, нами установлено, что субклиническая и клиническая формы ПВИ сопровождаются дисбиотическими процессами во влагалище, характеризующимися выраженным снижением лактофлоры и преобладанием условно-патогенных микроорганизмов.

Наличие сочетанного течения инфекций у беременных с клинической и субклинической формой инфекции проявлялось также в резком снижении ключевого звена местного иммунитета – секреторного иммуноглобулина А (sIgA) – основной функция которого состоит в препятствии адгезии инфекционных агентов к эпителиальным клеткам. Уровни его секреции были достоверно ( $p < 0,0001$ ) угнетены в группах женщин, инфицированных ВПЧ по сравнению со здоровыми беременными, где его секреция определялась на уровне  $10,7 \pm 0,4$  мкг/мл. Наиболее выраженное снижение секреции sIgA наблюдалось в группе женщин с субклиническим течением ПВИ и оказалось самым низким среди всех подгрупп с различными формами ВПЧ-инфекции, составив  $0,82 \pm 0,07$  мкг/мл. Также достаточно низкой в цервикальной слизи концентрация sIgA была и у беременных с аногенитальными бородавками, составив  $1,98 \pm 0,08$  мкг/мл. Наименее выраженное снижение экспрессии sIgA наблюдалось в группе женщин с латентной формой инфекции, где его значение составило  $4,61 \pm 0,45$  мкг/мл.

При анализе течения родового акта в группах обследованных рожениц мы выявили его особенности лишь в 1В подгруппе, у остального контингента обследованных течение родового акта соответствовало среднепопуляционному.

Так, у женщин 1В подгруппы с субклинической формой папилломавирусной инфекции в родах достоверно ( $p < 0,05$ ) чаще отмечался преждевременный разрыв плодных оболочек, что привело к более длительному безводному периоду ( $p < 0,05$ ) и послужило одним из факторов инфекционного риска для плода.

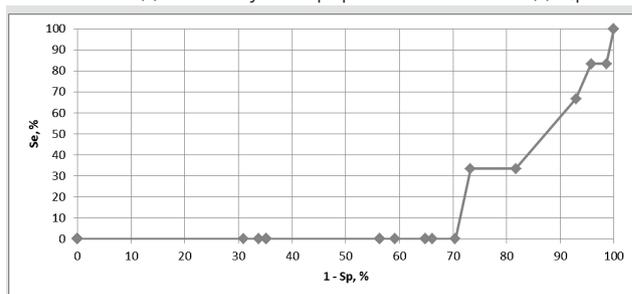
После родов нами проводилось патоморфологическое исследование последа, при гистологическом исследовании нами были выявлены различные неспецифические признаки (кальцификаты, наложения фибрина, псевдоинфаркты), но внимание нами уделялось специфическим признакам вирусного поражения плаценты. Так, специфические вирусные изменения в плацентарной ткани и плодных оболочек в виде гигантоклеточного метаморфоза и внутридерных включений наиболее часто (36% и 32% случаев) встречаются у женщин с субклинической формой папилломавирусной инфекции и указывают на возможный восходящий путь ее передачи.

В течение первого часа после рождения в соскобе из ротоглотки новорожденных мы определяли наличие ДНК ВПЧ, общая частота его обнаружения от ВПЧ-положительных женщин составила 14,7%. Большинство инфицированных детей (12; 80%) оказались доношенными и не имели значимой патологии в раннем неонатальном периоде. При оценке массово-ростовых показателей и оценке по шкале Апгар на 1-й и 5-й минутах инфицированные ВПЧ новорожденные не отличались от новорожденных с ВПЧ-отрицательным тестом. В 1А подгруппе (латентная форма инфекции) не было выявлено инфицированных ВПЧ новорожденных. В 1В подгруппе (субклиническая форма инфекции, включая интраэпителиальные цервикальные неоплазии) ВПЧ в соскобе из ротоглотки определялся у 24% детей. Во 2-й группе (клинические проявления в виде аногенитальных бородавок, ассоциированные с 6-м и 11-м типами ВПЧ) инфицированными ВПЧ оказались 36% новорожденных. Следует отметить, что нами не было определено значимых различий ( $p > 0,05$ ) в частоте инфицирования новорожденных от матерей с субклинической и клинической формами ПВИ. В то же время частота инфицирования новорожденных при этих формах инфекции встречалась достоверно чаще, чем от матерей с латентной формой ПВИ и женщин с ВПЧ-негативным статусом ( $p < 0,001$ ).

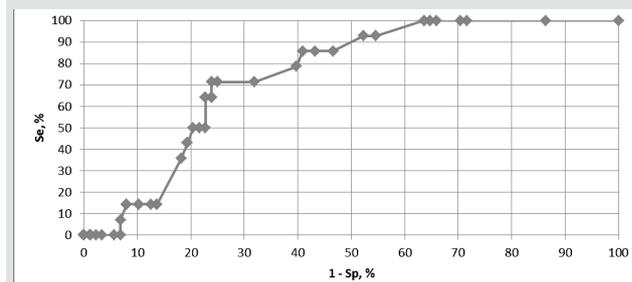
Полученные нами данные позволяют сделать вывод о том, что инфицирование плодов вирусом папилломы человека мало зависит от типа вируса (высокого или низкого канцерогенного риска), а большее значение, с нашей точки зрения, имеет форма существования вирусной инфекции у матери на момент беременности и родов. Так, при латентном течении инфекции этот риск минимален, а при субклинической форме или выраженной клинической картине в виде аногенитальных кондилом значительно повышен.

Для определения прогностических критериев передачи вируса от матери к плоду мы использовали методы параметрической и непараметрической статистики, с последующим применением логистической регрессии с построением ROC-кривых. Проведенный нами анализ особенностей течения папилломавирусной инфекции у беременных позволил нам выделить ряд факторов, которые оказались определяющими в передаче вируса от матери к плоду. У матерей, новорожденные которых были положительными

по ВПЧ-тестированию, вирусная нагрузка ВПЧ ВКР в генитальном тракте составила  $6,1 \pm 0,3$  ( $\sigma = 0,9$ ) Ig на 100 тысяч эпителиальных клеток. При этом инфицированными оказались 24% новорожденных. В то же время у матерей ВПЧ ВКР негативными новорожденными этот показатель оказался равным  $3,7 \pm 0,2$  ( $\sigma = 1,6$ ) Ig на 100 тысяч эпителиальных клеток и был достоверно ниже ( $p = 0,003$ ). При средней прямой корреляционной связи ( $k = 0,46$ ) тем не менее низкое значение площади под ROC-кривой ( $AUC = 0,15$ ) указывает на недостаточную информативность метода (рис. 1).



**РИС. 1.**  
ROC-кривая для вирусной нагрузки ВПЧ ВКР в генитальном тракте.



**РИС. 2.**  
ROC-кривая для концентрации sIgA в цервикальной слизи.

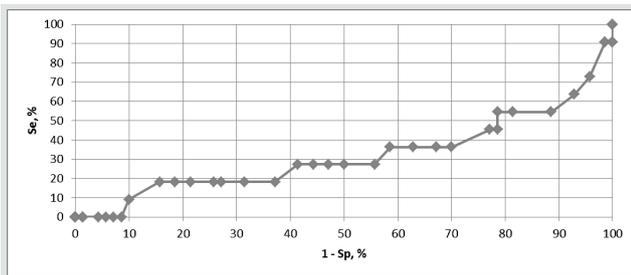
С нашей точки зрения, переход инфекционного агента от матери к плоду реализуется не только за счет уровня вирусной нагрузки, но и за счет факторов, принимающих участие в интеграции вируса в клеточный геном. Так, статистически значимому увеличению частоты передачи ВПЧ ВКР новорожденному также способствовал факт наличия плоскоклеточного интраэпителиального поражения (SIL) ( $\chi^2 = 19,801$ ,  $p < 0,0001$ ).

Значимым фактором передачи ВПЧ от матери к плоду, по нашим данным, является нарушение влагалищного биоценоза. У ВПЧ-инфицированных матерей с нарушением биоценоза влагалища процент инфицированных новорожденных составил 31,6%. У женщин с нормальным биоценозом влагалища этот показатель оказался равным 4,7% ( $\chi^2 = 11,686$ ,  $p < 0,001$ ).

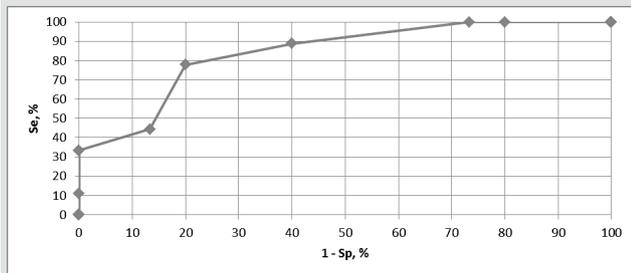
Нами была выявлена сильная обратная корреляционная связь между концентрацией sIgA в цервикальной слизи и инфицированием новорожденных ВПЧ ( $k = -0,95$ ). Так, среднее содержание IgA в цервикальной слизи женщин родивших ВПЧ-положительных новорожденных, составило  $1,36 \pm 0,20$  мкг\мл против  $3,6 \pm 0,24$  мкг\мл у матерей с ВПЧ-отрицательным статусом у новорожденных детей ( $p = 0,004$ ). ROC-кривая указывает на высокую специфичность и чувствительность метода (71,4% и 76,1% соответственно),

а площадь под ней ( $AUC=0,75$ ) свидетельствует о высокой достоверности этого метода (рис. 2).

Увеличение длительности течения родового акта при вагинальных родах также статистически значимо повышало шанс перинатальной передачи ВПЧ новорожденному от инфицированной матери ( $k=0,003$ ). Средняя продолжительность родов у женщин, новорожденные которых были в последующем ВПЧ-позитивными, составила  $656 \pm 89$  ( $\sigma=295$ ) мин против  $490 \pm 23$  ( $\sigma=189$ ) мин у матерей, родивших ВПЧ-негативных новорожденных ( $p=0,015$ ). По анализу ROC-кривой чувствительность метода составила 18,18%, при этом специфичность оказалась высокой – 84,2%. Однако, низкий показатель площади под ROC-кривой ( $AUC=0,32$ ) указывает на недостаточную информативность изолированной оценки этого параметра (рис. 3).



**РИС. 3.**  
ROC-кривая для длительности родового акта при вагинальных родах.



**РИС. 4.**  
ROC-кривая для длительности безводного периода.

Нами была также проанализирована корреляционная взаимосвязь между длительностью безводного промежутка и перинатальной передачей ВПЧ новорожденному. Оказалось, что увеличение длительности безводного периода прямо пропорционально повышению вероятности инфицирования новорожденных ( $k=0,72$ ). Так, у матерей, родивших новорожденных с ВПЧ-позитивным статусом, он составил  $694 \pm 86$  ( $\sigma=258$ ) мин против  $348 \pm 70$  ( $\sigma=251$ ) мин у родильниц, дети которых имели ВПЧ-негативный статус ( $t=3,13$ ,  $p=0,005$ ). Таким образом, длительность безводного промежутка у ВПЧ-инфицированных женщин более 6 часов является одним из важных факторов инфицирования новорожденного ВПЧ вне зависимости от его типа и способа родоразрешения. Специфичность и чувствительность этого параметра при оценке ROC-кривой оказались достаточно высокими и составили 77,7% и 80% соответственно. Большая площадь под ROC-кривой ( $AUC=0,84$ ) указывает на выраженную достоверность прогностической значимости этого фактора (рис. 4).

## Выводы

На основании проанализированных нами клинических, патоморфологических, иммунологических особенностей различных форм папилломавирусной инфекции у беременных были определены основные факторы риска, влияющие на передачу ВПЧ от инфицированной матери к новорожденному:

1. вирусная нагрузка ВПЧ ВКР в генитальном тракте более  $3,9 \lg$  на 100 тысяч эпителиальных клеток ( $p=0,003$ ,  $k=0,46$ );
2. наличие плоскоклеточного внутриэпителиального поражения (SIL) ( $\chi^2=19,801$ ,  $p<0,0001$ );
3. нарушение влагалищного биоценоза ( $\chi^2=11,686$ ,  $p<0,001$ );
4. снижение  $slgA$  в цервикальной слизи менее  $3,26 \pm 0,24$  мкг/мл ( $U=912$ ,  $p=0,004$ ,  $Se\%=71,4\%$ ,  $Sp\%=76,1$ ,  $AUC=0,75$ );
5. увеличение продолжительности вагинальных родов более 9 часов ( $p=0,015$ ,  $Se\%=18,18\%$ ,  $Sp\%=84,2\%$ ,  $AUC=0,32$ );
6. увеличение длительности безводного периода более 6 часов ( $t=3,13$ ,  $p=0,005$ ,  $Se\%=77,7$ ,  $Sp\%=80\%$ ,  $AUC=0,84$ ).

В связи с выявленными факторами риска нами предлагаются следующие рекомендации, способствующие снижению риска вертикальной передачи ВПЧ от инфицированной матери к новорожденному:

1. Для адекватного наблюдения и мониторинга ВПЧ-ассоциированных заболеваний во время беременности необходимо использовать комплексное обследование, включающее: ВПЧ-тестирование с определением суммарной вирусной нагрузки, цитологическое исследование, при необходимости расширенную кольпоскопию.
2. С целью снижения риска передачи вируса от матери к плоду в течение беременности необходимо исследовать состояние влагалищного биотопа. При нормоценозе влагалища риск вертикальной передачи ВПЧ минимален.
3. Для формирования группы риска новорожденных по ВПЧ инфицированию необходимо контролировать уровень  $slgA$  в цервикальной слизи у матерей. Концентрация  $slgA$  менее  $3,26 \pm 0,24$  мкг/мл указывает на высокий риск внутриутробного инфицирования ВПЧ.
4. С целью снижения риска внутриутробного инфицирования при ведении родов через естественные родовые пути у пациенток с папилломавирусной инфекцией следует избегать продолжительности их более 9 часов. Длительность безводного промежутка, вне зависимости от метода родоразрешения, не должна превышать более 6 часов.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Bosch F.X., Broker T.R., Forman D. Comprehensive control of human papillomavirus infections and related diseases. ICO Monograph Comprehensive control of human papillomavirus infections and related diseases in the central and Eastren Europe and Central Asia region Vaccine Vol. 31, Supp.7, 2013.
2. Rogovskaya S.I., Shabalova I.P., Mikheeva I.V. et al. Human papillomavirus prevalence and type-distribution, cervical cancer screening practices and current status of vaccination implementation in Russian Federation, the Western Countries of the former Soviet Union, Caucasus Region and Central Asia. ICO Monograph Comprehensive control of human papillomavirus infections and related diseases in the central and Eastren Europe and Central Asia region Vaccine Vol. 31, Supp.7, 2013.

3. zur Hausen H. Papillomaviruses and cancer: from basic studies to clinical application. // Nat. Rev. Cancer. 2002. Т. 2. № 5. p. 342–50.
4. Wu Y.M., Wang T., He Y., et al. Clinical management of cervical intraepithelial neoplasia in pregnant and postpartum women. // Arch. Gynecol. Obstet. 2014. Т. 289. № 5. p. 1071–1077.
5. Роговская С.И. Практическая кольпоскопия – 3 – е изд., испр. и доп. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. – 240 с.  
*Rogovskaya S.I. Prakticheskaya kolposkopiya – 3 – izd, ispr. i dop. – M.: GEOTAR-Media, 2013 – 240 s.*
6. Солдатский Ю.Л., Онуфриева Е.К., Сtryгина Ю.В. и др. Рецидивирующий респираторный папилломатоз: современное решение проблемы. Вестник оториноларингологии 2009, №5: с. 66-71.  
*Soldatskiy Y.L., Onufrieva E.K., Strygina Y.V. i dr. Recidiviruyichii respiratorniy papillomatoz: sovremennoe reshenie problem. Vestnik otorinolaryngologii 2009, №5, s. 66 – 71.*
7. Freitas A.C., Mariz F.C., Silva M.A. et al. Human papillomavirus vertical transmission: review of current data. // Clin. Infect. Dis. 2013. Т. 56. № 10. p. 1451–1456.
8. Foresta C., Patassini C., Bertoldo A. et al. Foresta C. и др. Mechanism of human papillomavirus binding to human spermatozoa and fertilizing ability of infected spermatozoa. // PLoS One. 2011. Т. 6. № 3. С. e15036.
9. You H. Liu Y, Agrawal N et al. Infection, replication, and cytopathology of human papillomavirus type 31 in trophoblasts. // Virology. 2003. Т. 316. № 2. С. 281–9.
10. Чистяков М.А. Патоморфология папилломавирусной инфекции в системе “мать-плацента-плод” // Автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.15. Москва, 2008. С. 27.  
*Chystyakov M.A. Patomorphologiya papillomavirusnoy infectcii v sisteme “mat-placenta-plod” // Avtoref. dis. ... cand. med. nauk: 14.00.15. Moskva, 2008. S.27*
11. Smith E.M., Parker M.A., Rubenstein L.M. et al. Evidence for vertical transmission of HPV from mothers to infants. // Infect. Dis. Obstet. Gynecol. 2010. Т. 2010. С. 326–369.
12. Rombaldi R.L., Serafini E.P., Mandelli J. et al. Perinatal transmission of human papillomavirus DNA. // Virol. J. 2009. Т. 6. С. 83.
13. Воробцова И.Н., Тапильская Н.И., Петров Ю.В. и др. Инфицирование новорожденных вирусом папилломы человека. // Детские инфекции 2007, Т6, №1, с. 28–30.  
*Vorobthsova I.N., Tapilskaya N.I., Petrov Y.V. i dr. Inficirovanie novorojdennyh virusom papilloma cheloveka. // Detskie infekcii 2007 – T 6 №1, s. 28 – 30.*
14. Constandinou-Williams C., Stuart I. Collins, Roberts S. et al. Is Human Papillomavirus Viral Load a Clinically Useful. Predictive Marker? A Longitudinal Study // Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2010, № 19, p. 832–837.
15. Манухин И.Б., Минкина Г.Н. Проблемы и перспективы цервикального скрининга. // Акушерство и гинекология. 2006. С. (Прил. №1) 51–56.  
*Manuchin I.B., Minkina G.N. Problemy i perspektivy cervikalnogo skringinga. // Akusherstvo i Gynekologiya. 2006. С. (Priil №1) 51 – 56.*