

М.А. Кустова, С.С. Кравченко, О.А. Теслова, Е.И. Барановская, С.В. Жаворонок

ВИРУС ПАПИЛЛОМЫ ЧЕЛОВЕКА У НОВОРОЖДЕННЫХ ПРИ ГЕНИТАЛЬНОЙ ПАПИЛЛОМАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ МАТЕРИ

УО «Гомельский государственный медицинский университет»,

УО «Белорусский государственный медицинский университет»

Для определения факторов риска передачи ВПЧ от матери ребенку во время беременности и родов обследованы 143 пары «мать-новорожденный». Частота инфицирования новорожденных ВПЧ составила 46,2%. Факторами, повышающими риск перинатальной передачи, явились: роды через естественные родовые пути ($p < 0,0001$); безводный период длительностью 68 минут ($p = 0,0001$); дисплазия шейки матки у беременной ($p = 0,013$); сочетание дисплазии шейки матки и ВПЧ 16 ($p = 0,008$) и 31 ($p = 0,004$) генотипов; микст-инфекция ВПЧ у матери ($p = 0,014$); вирусная нагрузка ВПЧ в шейке матки $4,84 \lg$ г.э. на 10^5 кл. ($p = 0,003$).

Ключевые слова: вирус папилломы человека, новорожденный, факторы риска, перинатальная передача.

M.A. Kustova, S.S. Kravchenko, O.A. Teslova, E.I. Baranovskaya, S.V. Zhavoronok
HUMAN PAPILLOMAVIRUS IN NEONATES FROM MOTHERS
WITH GENITAL HUMAN PAPILLOMAVIRUS INFECTION

To determine the risk factors for HPV transmission from mother to child during pregnancy and childbirth, we examined 143 pairs of «mother-newborn.» The rate of HPV infection in infants was 46,2%. Factors that increase the risk of perinatal transmission, were: vaginal delivery ($p < 0,0001$), waterless period lasting 68 minutes ($p = 0,0001$); cervical dysplasia in pregnancy ($p = 0,013$), a combination of cervical dysplasia with HPV-16 ($p = 0,008$) and -31 ($p = 0,004$) genotypes, mixed-HPV infection in mother ($p = 0,014$), the viral load of HPV in the cervix 4,84 lg GE 10^5 cl. ($p = 0,003$).

Key words: human papillomavirus, the newborn, the risk factors, perinatal transmission.

Проблема ларингеальной, оральной и генитальной инфекции ассоциированной с вирусом папилломы человека (ВПЧ) у детей становится ещё более актуальной в последнее десятилетие в связи с увеличением инфицированности взрослых. При наличии у матерей цервикальной папилломавирусной инфекции (ПВИ) у 4-87% новорождённых определяется вирус в соскобах из полости рта, способный в дальнейшем приводить к развитию ларингеального папилломатоза [3, 5, 6]. В возрасте детей до 24 месяцев основной путь передачи ВПЧ-инфекции – интранатальное инфицирование при прохождении ребёнка через естественные родовые пути [2]. По мнению ряда зарубежных исследователей ВПЧ может передаваться и в антенатальном периоде, и кесарево сечение не способно полностью защитить новорожденных от вертикальной трансмиссии [4, 1]. Знания о перинатальных факторах риска передачи ВПЧ позволят выработать индивидуальный план ведения беременности и родов у пациенток с ПВИ, а также взаимодействовать врачам разных специальностей и полноценно обследовать и лечить детский контингент с данной инфекцией.

Материалы и методы

Для определения факторов риска, способствовавших передаче ВПЧ от матери ребенку во время беременности и в родах, обследованы 143 пары «мать-новорожденный». Критерии включения в исследование: для матерей – выделение генетического материала ВПЧ из генитального тракта во время беременности, для новорожденных – проведенное исследование на ВПЧ аспирата из верхних дыхательных путей.

Забор образцов эпителия шейки матки с целью обнаружения генетического материала ВПЧ осуществлялся цитощеткой (во 2-м или 3-м триместре беременности). Для выявления ВПЧ у новорожденного сразу после рождения производили забор аспирата из верхних дыхательных путей при помощи одноразового стерильного аспирационного катетера и вакуумного медицинского отсоса.

ВПЧ определялся путем полимеразной цепной реакции с использованием тест-системы «АмплиСенс® ВПЧ ВКР генотип FL» (Амплисенс, РФ) и «АмплиСенс® ВПЧ 6/11-FL» для выявления ДНК HPV 6, 11, 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 52, 56, 58, 59, 66 генотипов. Для определения количественного содержания ВПЧ высокого канцерогенного риска (ВКР) использовали набор реагентов «АмплиСенс ВПЧ ВКР скрин-титр-FL» (производства «ФГУН ЦНИИЭ Роспотребнадзора» (Россия)).

Статистическая обработка данных производилась при помощи программ «Statistica 6.1» (StatSoft, Tulsa, USA) и «MedCalc 10.2.0.0» (MedCalc, Mariakerke, Belgium). Количественные признаки, не имеющие нормального распределения, описывали медианой (Me) и интерквартильным размахом (25-й и 75-й процентиля) в формате Me (25%; 75%). Сравнение групп по количественным признакам проведено методом Манна-Уитни (Z).

Для установления влияния отдельных фак-

торов, имевших место в прегравидарном периоде, во время беременности и родов, вычислено отношение шансов инфицирования новорожденных ВПЧ (ОШ) и 95% доверительный интервал (95% ДИ). Для определения роли взаимодействия нескольких качественных признаков проведен логистический регрессионный анализ (b).

Для получения диагностически значимых показателей количественных признаков использован метод построения ROC-кривых с расчетом площади под кривой (AUC), чувствительности (Se) и специфичности (Sp) полученных моделей.

Результаты и обсуждение

Кумулятивная частота передачи ВПЧ от матери новорожденному составила 46,2%. Установлено, что изученные социальные факторы риска не имеют принципиального значения в плане пренатальной передачи ВПЧ, так же, как паритет беременности и родов. Парадоксальные данные получены для факторов, определяющих соматическое и гинекологическое здоровье женщины в прегравидарном периоде, – наличие патологии ЛОР-органов, воспалительные заболевания придатков матки и влагалища демонстрировали тенденцию к снижению шансов передачи ВПЧ от матери ребенку (таблица 1).

Заболевания и осложнения настоящей беременности также не несли статистически отягощающего воздействия на передачу папилломавирусов плоду и новорожденному. Коинфицирование матерей, имеющих ПВИ гениталий, возбудителями других перинатально значимых инфекций с преимущественно половым путем передачи, не приводило к увеличению шансов выделения ДНК ВПЧ от новорожденных. Статистически значимым фактором, увеличивающим шансы пренатальной передачи ВПЧ в 2,55 раза, явилось наличие дисплазии шейки матки вне зависимости от степени тяжести процесса (таблица 2).

В таблице 3 приведены данные о влиянии состояний и осложнений, сопровождающих родоразрешение ВПЧ-инфицированных матерей, на инфицирование новорожденных папилломавирусами. Нами установлено, что наибольшее предсказательное значение в отношении пренатальной передачи

Таблица 1 – Социально-anamнестические факторы риска инфицирования новорожденного ВПЧ

Фактор	Частота инфицирования новорожденного ВПЧ при		Отношение шансов (95% ДИ)	p
	наличии фактора (n/N (P))	отсутствии фактора (n/N (P))		
Социальные:				
семейное положение	50/108 (46,3%)	16/35 (45,7%)	1,02 (0,48-2,20)	0,95
трудоустройство	37/93 (39,8%)	6/14 (42,9%)	0,88 (0,28-2,75)	0,83
курение	13/39 (33,3%)	53/104 (51,0%)	0,48 (0,22-1,04)	0,062
Заболевания до беременности:				
МВС	11/28 (39,3%)	55/115 (47,8%)	0,71 (0,30-1,64)	0,42
ЖКТ	7/21 (33,3%)	59/122 (48,4%)	0,53 (0,20-1,41)	0,21
ЛОР	4/17 (23,5%)	62/126 (49,2%)	0,32 (0,10-1,03)	0,056
сальпингофорит	1/13 (7,7%)	65/130 (50,0%)	0,08 (0,01-0,66)	0,019
вагинит	3/19 (15,8%)	22/60 (36,7%)	0,32 (0,08-1,24)	0,099
шейки матки	41/85 (48,2%)	25/58 (43,1%)	1,23 (0,63-2,41)	0,55
Паритет:				
беременности	27/63 (42,9%)	39/80 (48,8%)	0,79 (0,41-1,53)	0,48
роды	16/34 (47,1%)	50/109 (45,9%)	1,04 (0,48-2,30)	0,90
аборты	17/36 (47,2%)	49/107 (45,4%)	1,05 (0,50-2,26)	0,88
невынашивание	5/16 (31,2%)	61/127 (48,0%)	0,49 (0,16-1,50)	0,21

Таблица 2 – Факторы риска, ассоциированные с беременностью, при инфицировании новорожденного ВПЧ

Фактор	Частота инфицирования новорожденного ВПЧ при		Отношение шансов (95% ДИ)	p
	наличии фактора (n/N (P))	отсутствии фактора (n/N (P))		
Заболевания во время беременности				
ОРЗ	26/53 (49,1%)	40/90 (44,4%)	1,20 (0,61-2,38)	0,59
Анемия	39/81 (48,1%)	27/62 (43,5%)	1,20 (0,62-2,34)	0,58
Воспаление МВС	6/12 (50,0%)	60/131 (45,8%)	1,18 (0,36-3,86)	0,78
Невынашивание	26/59 (44,1%)	40/84 (47,6%)	0,87 (0,44-1,69)	0,68
Гестоз	15/34 (44,1%)	51/109 (46,8%)	0,89 (0,41-1,95)	0,79
Маловодие	7/17 (41,2%)	59/126 (46,8%)	0,67 (0,24-1,90)	0,46
Многоводие	6/9 (66,7%)	60/134 (44,8%)	2,47 (0,59-10,27)	0,22
Вагинит	35/90 (38,9%)	31/53 (58,5%)	2,46 (0,59-10,28)	0,22
Сопутствующие инфекции				
Хламидиоз	10/18 (55,6%)	47/94 (50,0%)	1,25 (0,45-3,45)	0,66
Уреаплазмоз	24/44 (54,5%)	33/69 (47,8%)	1,31 (0,61-2,79)	0,49
Микоплазмоз	2/5 (40,0%)	55/107 (51,4%)	0,63 (0,10-3,93)	0,62
Генитальный герпес	3/10 (30,0%)	0/3 (0%)	3,27 (0,13-82,04)	0,47
ЦМВИ гениталий	7/18 (38,9%)	2/6 (33,3%)	1,27 (0,18-8,89)	0,81
Патология шейки матки во время настоящей беременности				
Цервицит	11/23 (47,8%)	55/119 (46,2%)	1,07 (0,44-2,61)	0,89
Дисплазия	27/43 (62,8%)	39/98 (39,8%)	2,55 (1,22-5,34)	0,013
Эктопия	12/42 (28,6%)	12/36 (33,3%)	0,80 (0,31-2,10)	0,65
Папилломатоз	25/51 (49,0%)	41/91 (45,1%)	1,17 (0,59-2,33)	0,65

Таблица 3 – Факторы риска, ассоциированные с родоразрешением, при инфицировании новорожденного ВПЧ

Фактор	Частота инфицирования новорожденного ВПЧ при		Отношение шансов (95% ДИ)	p
	наличии фактора (n/N (P))	отсутствии фактора (n/N (P))		
Вагинальные роды от общего числа родов	55/86 (64,0%)	11/57 (19,3%)	7,42 (3,36-16,37)	<0,0001
Экстренное кесарево сечение от общего числа кесаревых сечений	8/19 (42,1%)	3/38 (7,9%)	8,48 (1,91-37,64)	0,0049
Излитие околоплодных вод от общего числа родов	61/102 (59,8%)	4/39 (11,1%)	13,02 (4,30-39,41)	<0,0001
Травмы родовых путей при вагинальных родах	27/39 (69,2%)	28/47 (59,6%)	1,67 (0,67-4,14)	0,27
Слабость родовой деятельности при вагинальных родах	3/7 (42,9%)	52/79 (65,8%)	0,36 (0,07-1,74)	0,20
Нарушение отделения плаценты при вагинальных родах	4/5 (80,0%)	51/81 (63,0%)	2,35 (0,25-22,04)	0,45
Субинволюция матки после родов от общего числа родов	4/6 (66,7%)	62/137 (45,2%)	2,41 (0,43-13,65)	0,32
Вагинит перед родами от общего числа родов	31/57 (54,4%)	31/79 (39,2%)	1,85 (0,93-3,68)	0,081

ВПЧ-инфекции, принадлежит излитию околоплодных вод, которое повышает шансы в 13,02 раз. Вероятно, факторами, связанными с излитием околоплодных вод, и поэтому имеющими статистическую значимость, являются родоразрешение через естественные родовые пути и путем операции кесарева сечения, проведенного в экстренном порядке; они увеличивают шансы инфицирования новорожденного в 7,42 и 8,48 раз соответственно.

Установлено критическое значение продолжительности безводного промежутка для интранатальной передачи ВПЧ

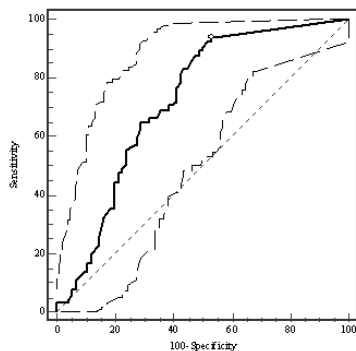


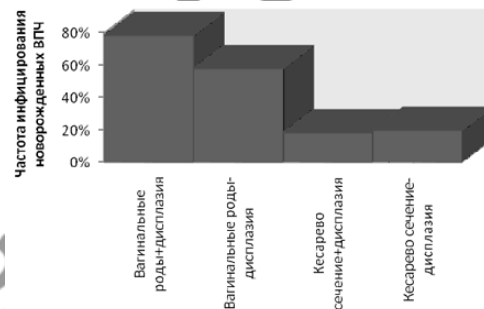
Рисунок 1 – Модель инфицирования новорожденного ВПЧ для длительности безводного промежутка 68 минут

Таблица 4 – Вирусологические факторы риска инфицирования новорожденного ВПЧ

Фактор	Частота инфицирования новорожденного ВПЧ при		Отношение шансов (95% ДИ)	p
	наличии фактора (n/N (P))	отсутствии фактора (n/N (P))		
Больше 1-го генотипа в шейке матки	38/68 (55,9%)	24/69 (34,8%)	2,38 (1,19-4,73)	0,014
Больше 2-х генотипов в шейке матки	15/32 (46,9%)	47/105 (44,8%)	1,09 (0,49-2,41)	0,83
Наличие ВПЧ ВКР в шейке матки	60/128 (46,9%)	2/7 (28,6%)	2,21 (0,41-11,79)	0,35
Сочетание ВПЧ НКР и ВКР в шейке матки	8/18 (44,4%)	55/122 (45,1%)	0,97 (0,36-2,63)	0,96
Сочетание ВПЧ НКР и 16 генотипа	4/8 (50,0%)	59/134 (44,0%)	1,27 (0,31-5,30)	0,74
Наличие 16 генотипа в шейке матки	30/58 (51,7%)	32/79 (40,5%)	1,57 (0,79-3,11)	0,19
Наличие 31 генотипа в шейке матки	14/23 (60,9%)	48/112 (42,9%)	2,07 (0,83-5,19)	0,12
Наличие 33 генотипа в шейке матки	11/23 (47,8%)	51/112 (45,5%)	1,10 (0,45-2,69)	0,84

вне зависимости от способа родоразрешения, которая составила 68 мин. (Se=93,8%, Sp=43,4%, AUC=0,723, 95% ДИ 0,642-0,795 Z=5,16 p=0,0001), модель продемонстрирована на рисунке 1.

При последующем рассмотрении значимых качественных данных установлено, что наличие дисплазии шейки матки у матери повышает риск инфицирования новорожденного при вагинальном родоразрешении, в то время, как кесарево сечение обладает протективным эффектом в отношении инфицирования ребенка ВПЧ как при наличии дисплазии у матери, так и при ее отсутствии (b=161,56 p=0,0000001, рисунок 2).



+дисплазия – наличие дисплазии шейки матки у роженицы, -дисплазия – отсутствие дисплазии шейки матки у роженицы

Рисунок 2 – Частота инфицирования новорожденного ВПЧ в зависимости от способа родоразрешения и наличия дисплазии шейки матки у матери

При анализе признаков, характеризующих варианты ВПЧ-инфекции, установлено, что только факт инфицирования шейки матки более чем 1 генотипом ВПЧ статистически значимо повышает частоту передачи ВПЧ от матери ребенку (в 2,38 раз). При этом инфицирование матери папилломавирусами высокого канцерогенного риска (ВКР), как и низкоонкогенными типами (НКР) не имеет принципиального значения, что продемонстрировано в таблице 4.

Наличие дисплазии шейки матки в сочетании с выделением ДНК ВПЧ 16 и 31 генотипов сопровождалось статистически значимым (b=176,60 p=0,008 и b=172,84 p=0,004 соответственно) увеличением частоты пренатальной передачи ВПЧ (рисунки 3 и 4).

У матерей ВПЧ-инфицированных детей наблюдалась более высокая вирусная нагрузка ВПЧ в шейке матки по сравнению с теми, которые родили ВПЧ-негативных детей: Me=5,13 (3,56; 6,02) против Me=3,73 (2,93; 4,84) lg г.э. на 105 кл. со-

Оригинальные научные публикации

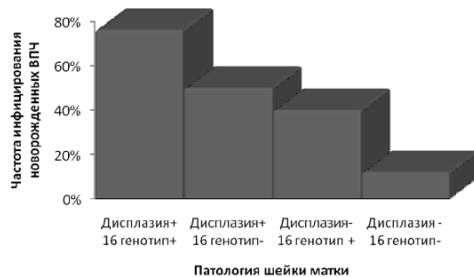
ответственно ($Z=2,77$ $p=0,005$). Уровень вирусной нагрузки ВПЧ в шейке матки роженицы, при котором значимо увеличивается риск передачи, составил 4,84 lg г.э. на 10^5 кл. ($Se=58,1\%$, $Sp=76,6\%$, $AUK=0,670$, 95% ДИ 0,563-0,765 $Z=2,97$ $p=0,003$), что демонстрирует рисунок 5.

Выводы

1. Кумулятивная частота выделения папилломавирусов из аспириатов верхних дыхательных путей и полости рта новорожденных при верифицированной ВПЧ-инфекции матери составила 46,2%. При родах через естественные родовые пути ВПЧ выделен от 64,0% новорожденных, при кесаревом сечении – от 19,3% (ОШ 7,42 95% ДИ 3,36-16,37 $p<0,0001$), в том числе при проведении операции кесарева сечения в экстренном порядке – от 42,1%, в плановом – от 7,9% (ОШ 8,48 95% ДИ 1,91-37,64 $p=0,0049$). Установлено, что наибольшее предсказательное значение в отношении пренатальной передачи ВПЧ-инфекции принадлежало излитию околоплодных вод, которое повышало шансы в 13,02 раз (95% ДИ 4,30-39,41 $p<0,0001$). Критическое значение продолжительности безводного промежутка для интранатальной передачи ВПЧ составило 68 мин. ($Se=93,8\%$, $Sp=43,4\%$, $AUK=0,723$, 95% ДИ 0,642-0,795 $Z=5,16$ $p=0,0001$).

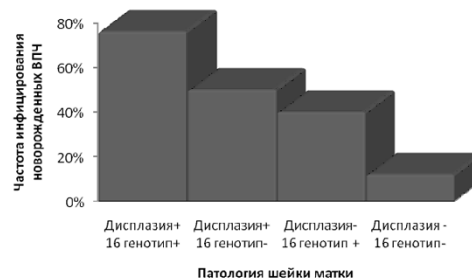
2. Шансы пренатальной передачи ВПЧ новорожденному повышались при наличии у беременной дисплазии шейки матки (ОШ=2,55 95% ДИ 1,22-5,34 $p=0,013$), а также при сочетании дисплазии шейки матки с выделением ДНК ВПЧ 16 и 31 генотипов из генитального тракта матери ($p=0,008$ и $p=0,004$ соответственно). Идентификация в шейке матки беременной более чем 1 генотипа ВПЧ (микст-инфекция) приводило к значимому увеличению частоты передачи ВПЧ ребенку (ОШ=2,38 95% ДИ 1,19-4,73 $p=0,014$).

3. У матерей ВПЧ-инфицированных детей наблюдалась



Дисплазия+ – наличие дисплазии шейки матки у роженицы, дисплазия- – отсутствие дисплазии шейки матки у роженицы, 16 генотип+ – положительный результат ПЦР, 16 генотип- – отрицательный результат ПЦР

Рисунок 3 – Частота инфицирования новорожденного ВПЧ в зависимости от наличия дисплазии и выделения 16 генотипа из шейки матки роженицы



Дисплазия+ – наличие дисплазии шейки матки у роженицы, дисплазия- – отсутствие дисплазии шейки матки у роженицы, 31 генотип+ – положительный результат ПЦР, 31 генотип- – отрицательный результат ПЦР

Рисунок 4 – Частота инфицирования новорожденного ВПЧ в зависимости от наличия дисплазии и выделения 31 генотипа из шейки матки роженицы

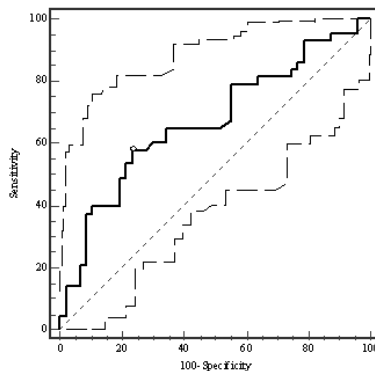


Рисунок 5 – Модель инфицирования новорожденного ВПЧ для вирусной нагрузки ВПЧ в шейке матки 4,84 lg г.э. на 10^5 кл.

значимо более высокая вирусная нагрузка ВПЧ в шейке матки по сравнению с теми матерями, которые родили ВПЧ-негативных детей: 5,13 (3,56; 6,02) против 3,73 (2,93; 4,84) lg г.э. на 10^5 кл. соответственно ($Z=2,77$ $p=0,005$); пренатально значимый уровень составил 4,84 lg г.э. на 10^5 кл. ($Se=58,1\%$, $Sp=76,6\%$, $AUK=0,670$, 95% ДИ 0,563-0,765 $Z=2,97$ $p=0,003$).

Литература

1. Вергейчик, Г.И. Папилломавирусная инфекция в вертикали мать-плод / Вергейчик Г.И. // Рецепт. – 2000. – № 6 (15). – С. 60-62.
2. Вергейчик, Г.И. Папилломавирусная инфекция верхних дыхательных путей и аногенитальной зоны у детей. Пути передачи и возможности профилактики / Г.И. Вергейчик, В.П. Ситников // Вестник оториноларингологии. – 2010. – № 2. – С. 74-77.
3. Русакевич, П.С. Генитальные инфекции при беременности / П.С. Русакевич, С.Н. Занько, И.М. Арестова., Т.В. Гнедько. – Минск, БГМУ, 2001. – 20 с.
4. Солдатский, Ю.Л. Инфицированность вирусом папилломы человека верхних дыхательных путей у детей без клинических признаков респираторного папилломатоза // Ю.Л. Солдатский, Е.К. Онуфриева, И.Е. Погозова [и др.] // Вестник оториноларингологии. – 2009. – №1. – С. 16-19.
5. Wang, X. Maternal-fetal transmission of human papillomavirus / X. Wang, Q. Zhu, H. Rao // Journal of China Medicine. – 1998. – Vol. 111. – P. 726-727.
6. Xu S. Clinical observation on vertical transmission of human papillomavirus / S. Xu., L. Liu, S. Ren [et al.] // Journal of China Medicine. – 1998. – Vol.13, № 1. – P. 29-31.