

Ocena ryzyka rozwoju przewlekłego zakażenia typami wysokoonkogennymi wirusa brodawczaka ludzkiego (HPV HR) u noworodków zakażonych w okresie perinatalnym

Risk assessment of chronic HPV HR infection in babies who contacted the virus in the perinatal period

Tarka Agata¹, Szczepańska Małgorzata⁴, Rokita Wojciech⁵,
Józefiak Agata², Kędzia Witold^{2,3}

¹ Wydział Nauk o Zdrowiu, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu, Polska

² Pracownia Patofizjologii Szyjki Macicy, GPSK w Poznaniu, Polska

³ Klinika Onkologii Ginekologicznej, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu, Polska

⁴ Klinika Rozrodczości, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu, Polska

⁵ Oddział Ginekologiczno-Położniczy, Szpital Kielecki w NZOZ Św. Aleksandra, Kielce, Polska

Streszczenie

Wstęp: Wśród potencjalnych dróg transmisji wirusa Papilloma (HPV) do płodu, a następnie do noworodka wymienia się drogę bezpośredniego zakażenia okołoporodowego, występującą pod postacią młodzieńczej papilomatozy krtani JLP (ang. juvenile laryngeal papillomatosis). Przede wszystkim dotyczy ona dzieci urodzonych drogami natury przez matki, u których podczas ciąży i porodu stwierdzono obecność sekwencji DNA HPV HR w nabłonku paraepidermalnym szyjki macicy.

Cel pracy: Ocena ryzyka rozwoju przewlekłego zakażenia HPV HR u noworodków zakażonych w okresie perinatalnym.

Materiały i metoda: W okresie przedporodowym badania przeprowadzono w grupie 185 kobiet ciężarnych hospitalizowanych w Oddziale Porodowym Ginekologiczno-Położniczego Szpitala Klinicznego Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu, w latach 2005-2007. Od każdej kobiety uczestniczącej w badaniach pobrano materiał komórkowy z tarczy i kanału szyjki macicy za pomocą szczoteczki typu Cervex-Brush. W drugim etapie badań – okres okołoporodowy, od 105 noworodków badanych kobiet pobrano wymaz z jamy ustnej i nosogardzieli za pomocą pałeczki do wymazów. Trzeci etap badań prowadzono po zakończonym połogu, tj. 3 do 6 miesięcy po porodzie. W warunkach ambulatoryjnych od 28 kobiet HPV HR pozytywnych pobrano ponownie wymaz z tarczy i kanału szyjki macicy, a od ich dzieci (29 prób – 1 para bliźniąt) wymaz z jamy ustnej i nosogardzieli. Obecność DNA wirusa brodawczaka ludzkiego wysokiego ryzyka onkogennego w badanym materiale oceniano przy użyciu AMPLICOR® Human Papilloma Virus (HPV) Test firmy Roche Diagnostics.

Adres do korespondencji:

Agata Tarka
Katedra i Klinika Zdrowia Matki i Dziecka; Wydział Nauk o Zdrowiu UM
60-535 Poznań, ul. Polna 33
tel.: +48 61 84 19 618, fax: +48 61 84 19 645
e-mail: agatarka7@wp.pl

Otrzymano: 15.06.2011
Zaakceptowano do druku: 16.08.2011

Tarka A, et al.

Wyniki: W materiale komórkowym uzyskanym ze 185 wymazów pobranych z tarczy i kanału szyjki macicy, DNA HPV HR stwierdzono w 55 próbach, co stanowi 29,7% badanych kobiet. Przetrwiałą infekcję wirusową HPV HR utrzymującą się po porożu stwierdzono w 25 przypadkach na 28 HPV HR pozytywnych kobiet, co stanowi 89,2% badanej grupy. Spośród 105 noworodków, u których w okresie okołoporodowym pobrano wymaz z jamy ustnej i nosogardzieli obecność DNA HPV HR stwierdzono u 2 noworodków (2%) urodzonych drogami natury. Natomiast w teście powtórzonym w okresie 3-6 miesięcy po porodzie, obecność DNA wirusów HPV HR stwierdzono w wymazie z jamy ustnej i nosogardzieli u 1 niemowlęcia, które było uprzednio DNA HPV HR pozytywne.

Wnioski: Perinatalna transmisja onkogenego typu wirusa brodawczaka ludzkiego występuje rzadko i dotyczy poniżej 2% noworodków matek HPV HR pozytywnych. Przewlekłe zakażenie wirusem brodawczaka ludzkiego noworodków matek HPV HR pozytywnych jest wyjątkowo rzadkim następstwem ciąży i porożu i dotyczy poniżej 1% urodzonych dzieci. Perinatalna transmisja zakażenia onkogenego typu wirusa brodawczaka ludzkiego zachodzi przede wszystkim na drodze wstępującej lub w okresie okołoporodowym, gdy poroż następuje drogami natury.

Słowa kluczowe: **wirus brodawczaka ludzkiego / perinatalna transmisja / HPV / DNA HPV HR /**

Summary

Introduction: One of the potential ways of HPV transmission to fetuses and newborns is a direct perinatal infection, manifested as juvenile laryngeal papillomatosis (JLP). This applies to children after traditional birth, born to mothers in whom the DNA sequences of the HPV HR in the paraepidermal epithelium of cervix were found during pregnancy and delivery.

Objectives: Risk assessment of the development of chronic HPV HR infection in babies who had contact with the virus in the perinatal period.

Materials and methods: During the pre-and perinatal period, research was carried out among 185 pregnant women and a group of 105 newborns (5 pairs of twins), hospitalized in the Delivery Room of the Gynecology and Obstetrics Clinic of the Poznań Medical University, between 2005–2007. Cellular material from the uterine cervical canal using a brush-type Cervex Brush was collected from each woman participating in the study and oral swabs using swab sticks were taken from the newborns. The second phase of testing was conducted following the postpartum, 3 to 6 months after the delivery. Uterine cervix swabs were re-collected from 28 HPV HR positive women and swab from the mouth and nasopharynx were taken from their children (29 samples – 1 pair of twins). The study was conducted with the use of PCR, trade named AMPLICOR® Human Papilloma Virus (HPV) Test by Roche.

Results: DNA HPV HR was found in 55 cases of the cellular material derived from 185 swabs taken from the cervical canal, representing 29.7% of researched women. The chronic HPV HR viral infection was detected in 25 cases out of the 28 HPV HR positive women, representing 89.2% of the study group. Of the 105 infants from whom oral swabs were taken in the perinatal period, presence of DNA HPV HR was found in 2 infants (2%) after traditional birth. Whereas the repeated test, within 3–6 months after delivery, revealed the presence of DNA HPV HR viruses in swab oral in 1 infant, who had been DNA HPV HR positive.

Conclusions: Perinatal transmission of Human Papillomavirus of the high-risk oncogenic type is rare and concerns below 2% of babies of HPV HR positive mothers. Prolonged infection by the Human Papillomavirus is an extremely rare complication of pregnancy and delivery and concerns below 1% of children of HPV HR positive mothers. Perinatal transmission of the oncogenic type infection of the virus in humans is primarily of the ascending type or occurs during the perinatal period if the delivery was a traditional one.

Key words: **papilloma virus / perinatal virus transmission / DNA HPV HR /**

Wstęp

W nielicznych publikacjach poświęconych zakażeniom HPV w czasie ciąży, wykazano istnienie związku między występowaniem młodzieńczej papilomatozy krtani JLP (*juvenile laryngeal papillomatosis*) u dzieci urodzonych drogami natury, a obecnością sekwencji DNA HPV w nabłonku paraepidermalnym szyjki macicy ich matek podczas porożu [1]. Wśród nie do końca udokumentowanych, potencjalnych dróg transmisji wirusa od matki do dziecka, wymienia się drogę bezpośredniego zakażenia okołoporodowego. Analizując przedporodowy okres ciąży bierze się również pod uwagę drogę zstępującą, czyli krwiopochodną. Dowodzi tego rzadko obserwowana obecność DNA HPV HR wyizolowanego z krwi żyłnej ciężarnych i krwi pępowinowej noworodków urodzonych drogą cięcia cesarskiego [2].

Potwierdzono również sporadyczną obecność DNA wirusa brodawczaka w płynie owodniowym, u niektórych ciężarnych rozwiązywanych drogą cięcia cesarskiego w warunkach utrzymanych błon płodowych, z pozytywnym wynikiem testu molekularnego na DNA HPV HR w materiale z szyjki macicy. Na tej podstawie nie można wykluczyć również drogi wstępującej zakażenia HPV. Stąd też uważa się, że nawet utrzymanie ciągłości błon płodowych przed porożem u ciężarnej zakażonej HPV, nie zabezpiecza przed transmisją zakażenia do płodu. Cięcie cesarskie obniża ryzyko transmisji okołoporodowej zakażenia HPV, ale nie likwiduje całkowicie tego ryzyka u wszystkich rodzących. Aktualnie brak jest precyzyjnego algorytmu postępowania dla kobiet ciężarnych zakażonych wirusem brodawczaka ludzkiego [2, 3, 4].

Ocena ryzyka rozwoju przewlekłego zakażenia typami wysokoonkogennymi wirusa brodawczaka ludzkiego (HPV HR) u noworodków...

Cel pracy

Ocena ryzyka rozwoju przewlekłego zakażenia HPV HR u noworodków zakażonych w okresie perinatalnym.

Materiał i metoda

Badania przeprowadzono w grupie 185 kobiet ciężarnych (83 pierwiastki, 102 wieloródki) i w grupie 105 noworodków (w tym 5 par bliźniąt), hospitalizowanych w Oddziale Porodowym Ginekologiczno-Położniczego Szpitala Klinicznego Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu, w latach 2005-2007.

Badania prowadzono w trzech etapach: w okresie przedporodowym, w okresie okołoporodowym oraz po zakończonym porożu.

W pierwszym etapie, tj. w okresie przedporodowym od 185 kobiet uczestniczących w badaniach w drugim trymestrze ciąży pobrano materiał komórkowy z tarczy i kanału szyjki macicy na obecność DNA HPV HR za pomocą szczoteczki typu Cervex-Brush. Ponadto z każdą kobietą biorącą udział w badaniu, został przeprowadzony wywiad na podstawie opracowanej ankiety, uwzględniający m.in.: ostatni wynik badania cytologicznego (pobrano i wykonany w I trymestrze ciąży), palenie papierosów, wiek rozpoczęcia życia seksualnego, liczba partnerów seksualnych, styl życia, obecność towarzyszących chorób przewlekłych, liczba przeżytych ciąży i porodów, liczba niepowodzeń położniczych, występowanie infekcji dróg rodnych oraz zmian na szyjce macicy, długoletnie stosowanie doustnych środków antykoncepcyjnych.

Drugi etap obejmował okres okołoporodowy. Badaniem objęto 105 noworodków, których matki uczestniczyły w pierwszym etapie badań. Zaraz po porodzie od każdego dziecka pobrano wymaz z jamy ustnej i nosogardzieli na obecność wysokoonkogennych typów ludzkiego wirusa *Papilloma*, za pomocą pałeczki do wymazów. Ponadto uzupełniono drugą część ankiety, która zawierała informacje dotyczące przebiegu obecnej ciąży (prawidłowy, powikłany), przebiegu porodu i drogi jego ukończenia (poród drogami natury, cięcie cesarskie), czasu pęknięcia błon płodowych, stanu noworodka według skali Apgar, oceny makroskopowej łożyska (kompletne, niekompletne).

Trzeci etap badań kontynuowano po zakończonym porożu, tj. 3 do 6 miesięcy po porodzie. W warunkach ambulatoryjnych od 28 kobiet, u których w czasie ciąży stwierdzono obecność DNA HPV HR w szyjce macicy ponownie pobrano wymaz z tarczy i kanału szyjki macicy. Od każdego dziecka (29 niemowląt, w tym 1 para bliźniąt) matki DNA HPV HR pozytywnej w czasie ciąży pobrano wymaz z jamy ustnej i nosogardzieli.

Materiał badawczy stanowił DNA HPV HR (ang. *high risk*) izolowany metodą Fife'a, z następujących prób:

- 185 wymazów z tarczy i kanału szyjki macicy od kobiet ciężarnych,
- 105 wymazów z jamy ustnej i nosogardzieli noworodka, w tym 5 dodatkowych prób od 5 par bliźniąt,
- 28 wymazów z tarczy i kanału szyjki macicy od kobiet HPV HR pozytywnych po zakończonym porożu,
- 29 wymazów z jamy ustnej i nosogardzieli niemowląt matek DNA HPV HR pozytywnych w czasie ciąży.

Obecność DNA wirusa brodawczaka ludzkiego wysokiego ryzyka onkogennego w badanym materiale oceniano przy użyciu AMPLICOR® Human Papilloma Virus (HPV) Test firmy Roche Diagnostics.

Wyniki

Badania przed- i okołoporodowe

Badaniem objęto 185 kobiet ciężarnych, rodzących pomiędzy 29 a 42 tygodniem ciąży. Średni wiek pacjentek wynosił $27,5 \pm 5,2$ lat (przedział wieku od 18 do 44 roku życia). Średnia liczba ciąży przypadająca na pacjentkę wynosiła $1,9 \pm 1,0$. Wśród badanych kobiet 130 (70,2%) urodziło drogami natury, natomiast 55 (29,8%) – cięciem cesarskim. Jedenaście pacjentek urodziło przedwcześnie (6 – drogami natury, 5 – cięciem cesarskim), pozostałe kobiety urodziły o czasie (124 – drogami natury, 50 – cięciem cesarskim). W badanej grupie kobiet 7 pacjentek było w ciąży bliźniaczej.

W tabeli I przedstawiono częstość występowania pozytywnego wyniku testu na obecność DNA HPV HR w materiale badawczym.

W materiale komórkowym uzyskanym ze 185 wymazów pobranych z tarczy i kanału szyjki macicy DNA HPV HR stwierdzono w 55 przypadkach, co stanowi 29,7% badanych kobiet. Nie wykazano różnicy statystycznej między pacjentkami, u których stwierdzono obecność DNA HPV HR w wymazie pobranym z tarczy i kanału szyjki macicy, a tymi, u których DNA HPV HR nie stwierdzono w nabłonku paraepidermalnym szyjki macicy, analizując odpowiednio wiek badanych kobiet ciężarnych ($27,5 \pm 5,0$ lat vs $28,0 \pm 5,0$ lat, $p=NS$), liczbę partnerów płciowych (2,1 vs 2,2, $p=NS$), wiek inicjacji seksualnej ($18,5 \pm 2,0$ lat vs $19,0 \pm 2,0$ lat, $p=NS$), liczbę ciąży ($1,8 \pm 1,0$ vs $1,9 \pm 1,0$, $p=NS$) i tydzień ciąży, w którym nastąpił poród ($39,5 \pm 2,0$ vs $39,0 \pm 2,5$, $p=NS$). Odsetek częstszego występowania ryzyka infekcji HPV HR zaobserwowano wśród kobiet palących (34%) niż u kobiet niepalących (27,4%).

Tabela I. Częstość występowania pozytywnego wyniku testu na obecność DNA HPV HR w materiale badawczym pobranym w ramach pierwszego i drugiego etapu badań.

Materiał kliniczny	Liczba prób poddanych identyfikacji DNA HPV HR	Liczba wyników DNA HPV HR pozytywnych (liczba n)	Odsetek wyników DNA HPV HR pozytywnych (procent %)
Wymaz z tarczy i kanału szyjki macicy (I etap)	185	55	29,7 %
Wymaz z jamy ustnej i nosogardzieli noworodka (II etap)	105*	2	1,9 %

* 5 par bliźniąt

Tarka A, et al.

Znaleziono statystycznie istotne zależności w grupie kobiet z nieprawidłowym wynikiem cytologii ($p < 0,01$) w porównaniu do grupy kobiet z prawidłowym wynikiem oceny wymazu cytologicznego. U ponad połowy pacjentek DNA HPV HR pozytywnych stwierdzono II stopień cytologii z odczynem zapalnym i IIIB (odpowiednio: 57% i 66,7%) a u wszystkich z rozpoznany rakiem szyjki macicy – IV stopień cytologiczny (100%).

W tabeli II zestawiono wyniki badań cytologicznych szyjki macicy ocenionych wg klasyfikacji Papanicolaou kobiet ciężarnych w porównaniu do odsetka kobiet, u których w nabłonku paraepidermalnym szyjki macicy zidentyfikowano DNA HPV HR.

Tabela II. Analiza statystyczna wyników badań cytologicznych szyjki macicy wg klasyfikacji Papanicolaou w badanej grupie kobiet ciężarnych.

Wynik badania cytologicznego	Odsetek pacjentek DNA HPV HR pozytywnych	Znamiennosc statystyczna
I	20,0 %	p < 0,01
II	22,7 %	
II – odczyn zapalny	57,1 %	
IIIA	0 %	
IIIB	66,7 %	
IV	100 %	

Mediana czasu jaki upłynął od momentu pęknięcia błon płodowych do urodzenia noworodka drogami natury wynosi 4 godziny dla kobiet DNA HPV HR pozytywnych. Wykazano znamienne statystycznie różnicę między grupą pacjentek DNA HPV HR pozytywnych a grupą pacjentek DNA HPV HR negatywnych rodzących drogami natury, analizując czas, jaki upłynął od momentu pęknięcia pęcherza płodowego do urodzenia noworodka ($7,5 \pm 7,9$ vs $4,3 \pm 4,5$ godzin, $p < 0,05$).

Spośród 105 noworodków, u których w okresie okołoporodowym pobrano wymaz z jamy ustnej i nosogardzieli obecność DNA HPV HR stwierdzono u 2 noworodków (1,9%). Matki tych noworodków w wymazach z tarczy i kanału szyjki macicy były HPV HR pozytywne. Oba noworodki – płci męskiej, urodziły się

o czasie, drogami natury. Średni czas jaki upłynął od momentu pęknięcia błon płodowych do urodzenia płodu wynosił 18,5 godziny (odpowiednio 6 i 31 godzin). Średni wiek kobiet wynosił 25 lat. Dla pierwszej ciężarnej była to druga ciąża. Pierwsza zakończyła się porodem samoistnym o czasie. Kobieta ta od 12 roku życia choruje na nadciśnienie tętnicze. W zbieranym wywiadzie deklarowała palenie tytoniu, rozpoczęła życie płciowe w 18 roku życia i miała kontakt z 3 partnerami seksualnymi.

Druga ciężarna była nieródką z obciążonym wywiadem położniczym. Tylko u jej niemowlęcia wykryto przetrwałą kolonizację nosogardzieli wirusem brodawczaka ludzkiego. Dokładny opis przypadku zawarto poniżej w dalszym tekście pracy.

Badania poporodowe

Badaniem objęto 28 kobiet (27 kobiet z grupy 55 DNA HPV HR pozytywnych nie zgłosiło się na powtórne badania), w okresie od 3 do 6 miesięcy po porodzie, u których w trzecim tryestrze ciąży w pobranym od nich materiale badawczym z szyjki macicy stwierdzono obecność DNA HPV HR.

Z grupy A (kobiety rodzące drogami natury) zgłosiło się 19 pacjentek, z grupy B (kobiety rodzące przez cięcie cesarskie) – 9 kobiet. Wszystkie kobiety urodziły noworodki donoszone. Średni wiek pacjentek wynosił $25,5 \pm 5,1$ lat (przedział wieku od 18 do 39 roku życia).

W tabeli III przedstawiono częstość występowania przewlekłego zakażenia HPV HR u kobiet po zakończonym porożu oraz u ich dzieci.

W materiale komórkowym uzyskanym z 28 wymazów pobranych z tarczy i kanału szyjki macicy kobiet po porożu przetrwała infekcję wirusową HPV HR stwierdzono w 25 przypadkach, co stanowi 89,2% badanej grupy. W grupie kobiet rodzących pomiędzy 35 a 42 tygodniem ciąży drogami natury, u 17 z 19 pacjentek stwierdzono DNA HPV HR, co stanowi – 89,4% badanej grupy. DNA HPV HR wykryto u 8 z 9 pacjentek rodzących pomiędzy 36 a 41 tygodniem ciąży cięciem cesarskim, co stanowi 88,8% badanej grupy. Średni wiek kobiet, u których po porodzie stwierdzono obecność DNA HPV HR wynosił 28,9 lat (przedział wieku 20-39 lat). Trzydzieści pacjentek było w pierwszej ciąży, 8 w ciąży drugiej, 2 w ciąży trzeciej, 2 w ciąży czwartej. U czterech (2 rodzące drogami natury i 2 cięciem cesarskim) z nich stwierdzono kliniczne objawy zakażenia ludzkim wirusem brodawczaka ludzkiego w postaci kłykcin kończystych.

Tabela III. Częstość występowania przewlekłego zakażenia HPV HR u kobiet po zakończonym porożu oraz u ich dzieci.

Materiał badawczy	Liczba prób poddanych identyfikacji DNA HPV HR z podziałem na grupę A i B	Liczba wyników DNA HPV HR pozytywnych z podziałem na grupę A i B	Odsetek wyników DNA HPV HR pozytywnych z podziałem na grupę A i B
Wymaz z tarczy i kanału szyjki macicy	Ogółem – 28 Grupa A – 19 Grupa B – 9	Ogółem – 25 Grupa A – 17 Grupa B – 8	Ogółem – 89,2 % Grupa A – 89,4 % Grupa B – 88,8 %
Wymaz z jamy ustnej i nosogardzieli niemowlęcia	Ogółem – 29 Grupa A – 20 * Grupa B – 9	Ogółem – 1 Grupa A – 1 Grupa B – 0	Ogółem – 3,4 % Grupa A – 5 % Grupa B – 0 %

Grupa A – kobiety rodzące drogami i siłami natury

Grupa B – kobiety rodzące cięciem cesarskim

* 1 para bliźniąt

Ocena ryzyka rozwoju przewlekłego zakażenia typami wysokoonkogennymi wirusa brodawczaka ludzkiego (HPV HR) u noworodków...

W zgłaszanym wywiadzie ciężarne deklarowały rozpoczęcie życia płciowego między 16 a 19 rokiem życia (średni wiek inicjacji seksualnej – 18,4 lat) i od 1 do 5 partnerów seksualnych. Jedenaście z nich stosowało antykoncepcję hormonalną (8 z grupy A, 3 z grupy B). Również osiem kobiet deklarowało palenie tytoniu (5 z grupy A, 3 z grupy B).

Obecność DNA wirusów HPV HR stwierdzono w wymazie z jamy ustnej i nosogardzieli u 1 niemowlęcia, które było uprzednio DNA HPV HR pozytywne w teście wykonanym po porodzie. Stanowi to 3,4% wszystkich dzieci DNA HPV HR pozytywnych omawianej grupy. Dziecko to urodzono drogami natury. Czas od pęknięcia błon płodowych do urodzenia płodu wynosił 31 godzin, I okres porodu trwał 17 godzin, II okres porodu – 50 minut. Wcześniej u matki tego dziecka nie stwierdzano klinicznych objawów infekcji wirusem HPV. Była to druga ciąża tej kobiety, pierwsza ciąża zakończyła się poronieniem. Kobieta ta od wczesnego dzieciństwa choruje na łuszczycę, w związku z czym przyjmuje leki sterydowe. Jest osobą niepalącą tytoniu. Pacjentka podaje w wywiadzie 1 partnera seksualnego. Życie płciowe rozpoczęła w 19 roku życia. Przed ciążą wykryto u tej kobiety na szyjce macicy ektopię gruczołową. Wynik wymazu cytologicznego pobranego w I trymestrze ciąży był prawidłowy.

Kontrola neonatologiczna przeprowadzona w 3-6 miesięcy po porodzie nie wykazała u dziecka objawów klinicznych nawrotowej brodawczakowości krtani.

Nie analizowano pod względem istotności statystycznej transmisji matczyno-płodowej w okresie poporodowym ze względu na zbyt małą grupę niemowląt (1 niemowlę).

Dyskusja

Powszechnie uważa się, że główną drogą przenoszenia ludzkiego wirusa *Papilloma* jest droga kontaktu płciowego. U partnerów seksualnych obu płci występuje najczęściej ten sam typ lub typy wirusów [5, 6, 7, 8]. Oprócz najbardziej powszechnej drogi płciowej, istnieje możliwość transmisji zakażenia w wyniku kontaktu skóra/skóra lub skóra/błona śluzowa. Przykładem takiej właśnie transmisji zakażenia HPV jest ryzyko zakażenia noworodka, który przeżył poród drogami natury u matki HPV pozytywnej.

Mechanizm transmisji okołoporodowej wirusa brodawczaka ludzkiego nie jest dokładnie poznany. W 1953 roku Webb, a w 1956 roku Hajek sugerowali, że do zakażenia płodu dochodzi podczas przechodzenia przez zakażony kanał rodny [9, 10]. W tej sytuacji infekcja może ujawnić się w pierwszych miesiącach życia noworodka, najczęściej lokalizuje się na spojówce oka, narządach płciowych obu płci, lub też w okresie dziecięcym w postaci zmian brodawkowych krtani. Przytoczone powyżej dane wskazują na możliwość przenoszenia infekcji HPV poprzez bezpośredni kontakt.

W niniejszej pracy przebadano 105 noworodków urodzonych drogami natury i cięciem cesarskim. U dwóch badanych dzieci (2/105 to jest 1,90%) stwierdzono obecność DNA HPV HR w materiale pobranym z jamy ustnej nosogardzieli bezpośrednio po porodzie. Oba noworodki DNA HPV HR pozytywne przeżyły poród drogami natury, a ich matki w badaniu przedporodowym miały pozytywny wynik testu na obecność DNA HPV HR. U żadnego noworodka urodzonego drogą cięcia cesarskiego przez matkę z pozytywnym wynikiem testu na obecność DNA HPV HR z wymazu pobranego z tarczy i kanału szyjki macicy

nie wykazano obecności materiału genetycznego wirusa w wymazie z jamy ustnej i nosogardzieli. Tseng i wsp. wykazali związek między okołoporodową transmisją HPV a drogą porodu [4]. W wymazach pobranych z jamy ustnej i genitaliów od noworodków obecność DNA HPV 16 i 18 była znacząco wyższa u dzieci, które urodzono drogami natury, niż u tych urodzonych przez cięcie cesarskie. Sugeruje się, że noworodki podczas porodu drogami natury narażone są na wyższy poziom ryzyka ekspozycji na wirusa *Papilloma*, niż podczas cięcia cesarskiego.

Wyniki niniejszej pracy potwierdzają tę drogę transmisji infekcji HPV. Według Silverberga i wsp. ryzyko przejściowej kolonizacji dróg oddechowych noworodka, urodzonego drogami natury przez matkę DNA HPV pozytywną z objawami klinicznymi zakażenia może dotyczyć nawet 33% noworodków [3]. Jednocześnie ten sam autor uważa, że rozwój przewlekłego zakażenia HPV w drogach oddechowych noworodka urodzonego siłami natury przez matkę DNA HPV pozytywną zachodzi średnio od jeden na 400 do jeden na 2000 porodów. Według Syrjäne obecność DNA HPV w wymazach pobranych z jamy ustnej noworodków matek HPV pozytywnych stwierdza się w granicach od 4% do 87% [1]. Zgodność tych samych typów wirusa HPV wykazano zarówno u dzieci jak, i u ich matek w granicach 57- 69%. Derkay na podstawie dokonanych obserwacji klinicznych stwierdził, że objawy kliniczne zakażenia HPV u ciężarnej rodzącej drogami natury zwiększają 231-krotnie ryzyko rozwoju nawrotowej brodawczakowości krtani u dziecka [11]. Ten sam autor ocenia zarazem, że rocznie w USA rozpoznaje się około 5900 przypadków przewlekłego zakażenia wirusem HPV dróg oddechowych dzieci w wieku od 2 do 4 lat. Drugi szczyt zachorowań przypada na populację 20-40-latków, wśród których rocznie w Stanach Zjednoczonych rozpoznaje się ponad 9000 obturacyjnych schorzeń nosogardzieli i oskrzeli spowodowanych zakażeniami wirusem brodawczaka ludzkiego. Uważa się, że zakażenie dziecka wirusem brodawczaka ludzkiego podczas ciąży i porodu jest najczęstszą przyczyną trudnej z punktu widzenia diagnostycznego i terapeutycznego jednostki chorobowej określanej mianem nawracającej brodawczakowości dróg oddechowych [12, 13, 14, 15, 16].

Młodzieńcza papilomatoza krtani JLP występuje stosunkowo rzadko i dotyczy 3-4% danej populacji. Najczęściej brodawczakowość spowodowana jest zakażeniem wirusem HPV typ 6 i 11. Zdecydowana większość dzieci z tym schorzeniem było pierwszymi dziećmi urodzonymi przez ich matki. W większości przypadków papilomatoza krtani pojawia się do 5 roku życia dziecka [17, 18].

Ryzyko okołoporodowej transmisji infekcji HPV wzrasta podczas przedłużonego pierwszego okresu porodu, który trwa od chwili rozpoczęcia się skurczy i pęknięcia błon płodowych do chwili porodu. Tenti i wsp. wykazali, że u kobiet ciężarnych z utajoną infekcją HPV znaczącym czynnikiem ryzyka transmisji wirusa do płodu jest czas, jaki upływa od momentu pęknięcia błon płodowych aż do chwili urodzenia noworodka drogami natury [2]. W aspirantach pobranych z nosogardzieli noworodków urodzonych tą drogą stwierdzono obecność DNA HPV w sytuacji, gdy pęknięcie błon płodowych trwało dłużej niż 4 godziny. Natomiast nie obserwowano transmisji, jeżeli do porodu doszło w czasie krótszym niż dwie godziny od pęknięcia błon płodowych. W niniejszej pracy u kobiet DNA HPV HR pozytywnych, dla których stwierdzono pozytywny wynik testu na obecność

DNA HPV HR w wymazie z jamy ustnej i nosogardzieli ich noworodków średni czas od pęknięcia błon płodowych do porodu wynosił co najmniej 8 godzin, co jest zgodne z obserwacjami dokonanymi przez Tentig i wsp [2].

Do jednego z najważniejszych aspektów niniejszej pracy zaliczyć należy ponowne badanie matek i ich dzieci pod kątem przetrwałego zakażenia HPV HR przeprowadzone w 3 do 6 miesięcy po porodzie. Charakterystyczne jest, że zakażenie HPV HR utrzymało się u znaczącej większości badanych kobiet: 86,46% (17/19) pacjentek z grupy A i 93,45% (8/9) z grupy B. Biorąc pod uwagę czas, w jakim łącznie przez okres ciąży i położu utrzymywała się infekcja wirusowa należy sądzić, że w większości były to zakażenia przetrwałe. Dodatkowo można zauważyć, że okres ciąży i położu sprzyja utrzymywaniu się zakażenia HPV HR ze względu na znikomy odsetek samoistnych regresji tego zakażenia. Pamiętając, że analiza dotyczy wirusów o charakterze wybitnie onkogenym, można sądzić o promocyjnym wpływie ciąży na czas utrzymania się zakażenia HPV HR. Tłumaczy to zależność odkrytą szereg lat temu, że liczba przeżytych ciąż jest jednym z ważnych czynników ryzyka rozwoju śródnamłonkowej neoplazji i raka szyjki macicy.

Przeprowadzona kontrola obecności DNA HPV HR w jamie ustnej i nosogardzieli dzieci, w 3 do 6 miesięcy po porodzie potwierdziła niskie ryzyko rozwoju przetrwałego zakażenia HPV HR u noworodków w wyniku transmisji perinatalnej czy śródporodowej wirusa brodawczaka ludzkiego. Na podstawie przeprowadzonych badań ryzyko to oszacowano na 0,95% (1/105). Jednym z czynników ryzyka rozwoju tego zakażenia u jednego na 105 dzieci urodzonych przez matki DNA HPV HR pozytywne może być stosunkowo długi okres czasu (48 godzin) jaki upłynął od pęknięcia błon płodowych do porodu w tej właśnie, konkretnej sytuacji klinicznej. Nie można również pominąć faktu, że matka dziecka z przetrwałym zakażeniem HPV HR stosowała od wielu lat leki sterydowe, co jak wiemy może sprzyjać rozwojowi zakażenia HPV poprzez obecność sekwencji GRE w genomie wirusowym. Ze względu na niską częstość rozwoju przetrwałego zakażenia HPV HR u dzieci w wyniku transmisji perinatalnej lub śródporodowej trudno będzie wykazać istnienie niepodważalnych czynników ryzyka rozwoju tej choroby.

Wnioski

1. Perinatalna transmisja onkogenego typu wirusa brodawczaka ludzkiego występuje rzadko i dotyczy poniżej 2% noworodków matek HPV HR pozytywnych.
2. Perinatalna transmisja zakażenia onkogenego typu wirusa brodawczaka ludzkiego zachodzi w okresie okołoporodowym, gdy poród następuje drogami natury.
3. Przewlekłe zakażenie wirusem brodawczaka ludzkiego noworodków matek HPV HR pozytywnych jest wyjątkowo rzadkim powikłaniem ciąży i porodu i dotyczy poniżej 1% urodzonych dzieci.

Piśmiennictwo

1. Syrjänen S, Puranen M. Human papillomavirus infections in children: the potential role of maternal transmission. *Crit Rev Oral Bio Med*. 2000, 11, 259-274.
2. Tenti P, Zappatore R, Migliora P, [et al.]. Perinatal transmission of human papillomavirus from gravidas with latent infections. *Obstet Gynecol*. 1999, 93, 475-479.
3. Silverberg M, Thorsen P, Lindeberg H, [et al.]. Condyloma in pregnancy is strongly predictive of juvenile-onset recurrent respiratory papillomatosis. *Obstet Gynecol*. 2003, 101, 645-652.
4. Tseng C, Liang C, Soong Y, Pao C. Perinatal transmission of human papillomavirus in infants: relationship between infection rate and mode of delivery. *Obstet Gynecol*. 1998, 91, 92-96.
5. de Villiers E. Heterogeneity of the human Papillomavirus group. *J Virol*. 1989, 63, 4898-4903.
6. Fiedor P, Czubalski A. Wirus brodawczaka ludzkiego (HPV) a rak szyjki macicy. Sposoby rozpoznawania i leczenia. *Kliniczna perinatologia i ginekologia*, red. Stomko Z, T.11, 1994.
7. Hillman R, Ryaait B, Botcherby M, [et al.]. Human Papillomavirus DNA in the urogenital tracts of men with gonorrhoea, penile warts or genital dermatoses. *Genitourin Med*. 1993, 69, 187-192.
8. Kędzia H. Ryzyko raka w zakażeniach szyjki macicy wirusem Papilloma. *Kliniczna perinatologia i ginekologia*, red. Stomko Z, T.1, 1993.
9. Webb W. Papilloma of the larynx. *Laryngoscope*. 1956, 66, 871-918.
10. Hajek E. Contribution to the etiology of laryngeal papilloma in children. *J Laryngol Otol*. 1956, 70, 166-168.
11. Derkay C. Recurrent respiratory papillomatosis. *Laryngoscope*. 2001, 111, 57-69.
12. Collier L, Oxford J. *Wirusologia*. Warszawa: PZWL, 1995.
13. Makowska W, Rogoziński T, Zawadowski J, Waloryszczak B. Zakażenie wirusem Brodawczaków ludzkich u chorych z rakiem krtani. *Otolaryngol Pol*. 1993, 47, 23-25.
14. Obalek S, Misiewicz J, Jablonksa S, [et al.]. Childhood condyloma acuminatum: association with genital and cutaneous human papillomaviruses. *Pediatr Dermatol*. 1993, 10, 101-106.
15. Sedlacek T, Lindheim S, Eder C, [et al.]. Mechanizm for human papillomavirus transmission at birth. *Am J Obstet Gynecol*. 1989, 161, 55-59.
16. Shah K, Kashima H, Polk B. Rarity of cesarean delivery in cases of juvenile-onset respiratory papillomatosis. *Obstet Gynecol*. 1986, 68, 795-799.
17. Draganov P, Todorov S, Todorov I, [et al.]. Identification of HPV DNA in patients with juvenile-onset recurrent respiratory papillomatosis using SYBR Green real-time PCR. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2006, 70, 469-473.
18. Gerein V, Schmandt S, Babkina N, [et al.]. Human papilloma virus (HPV)- associated gynecological alteration in mothers of children with recurrent respiratory papillomatosis during long-term observation. *Cancer Detect Prev*. 2007, 31, 276-81.