

О.А. Теслова, Е.И. Барановская, С.В. Жаворонок

ВРОЖДЕННАЯ ВИЧ-ИНФЕКЦИЯ У ДЕВОЧЕК

УО «Гомельский государственный медицинский университет»,

УО «Белорусский государственный медицинский университет»

Обзор литературы посвящен гендерным различиям перинатального инфицирования ВИЧ и особенностям полового созревания перинатально инфицированных ВИЧ девочек. С помощью мета-анализа установлено, что шансы инфицирования девочек ВИЧ от матерей значимо выше в пренатальном периоде ($p=0,0012$) по сравнению с мальчиками, но не различаются в постнатальном периоде. У девочек, перинатально инфицированных ВИЧ, наблюдается более позднее половое развитие по сравнению с ВИЧ-негативными сверстницами ($p=0,0001$).

Ключевые слова: ВИЧ, девочки, перинатальное инфицирование, половое созревание.

О.А. Teslova, E.I. Baranovskaya, S.V. Zhavoronok

PERINATALLY ACQUIRED HIV INFECTION IN GIRLS

Literature review focused on gender differences in perinatal HIV infection and peculiarities of puberty in perinatally HIV-infected girls. Meta-analysis found that the chances of mothers-to-girls HIV transmission were significantly higher in the prenatal period ($p=0,0012$) compared to boys, but there were no differences in the postnatal period. In girls perinatally infected with HIV, there is a later puberty compared with HIV-negative peers ($p=0,0001$).

Key words: HIV, girls, perinatal infection, puberty.

Проблема врожденной ВИЧ-инфекции чрезвычайно актуальна во всем мире: по данным Всемирной организации здравоохранения в 2011 году в мире число детей, заразившихся ВИЧ, составило 330 (280-390) тысяч [7]. По дан-

ным Республиканского центра гигиены, эпидемиологии и общественного здоровья в Беларуси насчитывается более 200 ВИЧ-инфицированных детей [2].

Абсолютное большинство детей инфицируются ВИЧ от ма-

тери внутриутробно, во время родов или при грудном вскармливании. Проведение антиретровирусной профилактики во время беременности, родоразрешение женщин с ВИЧ путем elective-ного кесарева сечения и вскармливание детей адаптированными молочными смесями способствуют снижению риска передачи ВИЧ от матери ребенку до 2% и менее [2, 5]. Отсутствие абсолютного эффекта от адекватно проводимых мероприятий подразумевает влияние факторов, повышающих вероятность перинатальной передачи ВИЧ.

Перинатально приобретенная ВИЧ-инфекция ввиду комплексного влияния является болезнью, предопределяющей физическое и психомоторное развитие, может приводить к нарушениям полового созревания.

Целью нашего исследования явилось по данным литературы изучить гендерные различия перинатального инфицирования ВИЧ и особенности полового созревания вертикально инфицированных ВИЧ девочек.

Поиск литературных источников осуществлен в системах Pubmed, Scencedirect и Google Scholar, а также в поисковых системах специализированных журналов AIDS, JAIDS, Journal of AIDS and HIV Research, Journal of the International AIDS Society, African Journal of AIDS Research, Obstetrics & Gynecology, British Journal of Obstetrics and Gynecology, American Journal of Obstetrics and Gynecology, Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada, The Journal of Obstetrics and Gynecology Research, Journal of Adolescence, Journal of Adolescent Health и Journal of Adolescent Research.

Поисковыми терминами были: HIV, perinatally infected, perinatally acquired, vertically infected, gender differences, infant sex, sexual development, puberty, reproductive health, Tanner stage.

Русскоязычных оригинальных публикаций по искомому термину не найдено.

Критериями отбора публикаций по гендерным различиям перинатального ВИЧ-инфицирования явились указание авторами числа ВИЧ-инфицированных детей в когорте среди ВИЧ-экспонированных новорожденных женского и мужского пола и указание наиболее вероятного пути инфицирования (в оригинале: intrauterine, intrapartum, «early», postnatal through breastfeeding). Таким образом, из 8 отобрано 4 публикации, полностью удовлетворявшие критериям отбора.

Критерием включения источников по теме полового развития ВИЧ-экспонированных девочек служили указание авторами числа детей с различными стадиями полового развития (по унифицированной шкале Tanner) по возрасту. Из 5 найденных публикаций критерию включения удовлетворяли две. Группа сравнения сформирована по данным группы контроля одной из публикаций.

Статистический анализ включал: вычисление частот внутри групп и средней частоты при

объединении исследований; установление относительного риска (RR) и его 95% доверительного интервала (95% CI), а также критерия (Z) при сравнении с контрольными группами; проведение мета-анализа с расчетом отношения шансов (OR), его 95% доверительного интервала (95% CI) и построение диаграмм forest plot; вычисление коэффициента ранговой корреляции Спирмена (rS).

Обработка данных произведена в пакете прикладного программного обеспечения «MedCalc 10.2.0.0» (MedCalc, Mariakerke, Belgium).

Одним из факторов, предрасполагающих к более высокому риску перинатальной передачи ВИЧ, является половая принадлежность ребенка: девочки подвержены более высокому риску по сравнению с мальчиками как внутриутробно, так и при грудном вскармливании – такие результаты продемонстрированы в исследовании T.E. Taha с соавт. [10], включавшем 966 мальчиков и 998 девочек, рожденных ВИЧ-инфицированными матерями в Африке. Равные доли матерей девочек и мальчиков получали во время беременности и/или родов антиретровирусную профилактику невирапином и зидовудином. Врожденная ВИЧ-инфекция диагностирована впоследствии у 12,6% девочек и 6,3% мальчиков (p<0,0001). Матери девочек имели более высокую вирусную нагрузку ВИЧ в периферической крови перед родами по сравнению с матерями мальчиков. Однако частота перинатальной передачи ВИЧ девочкам была выше во всех диапазонах вирусной нагрузки матерей.

Практически все дети (99%) вскармливались грудным молоком, половина девочек и половина мальчиков получили после рождения антиретровирусную профилактику зидовудином или невирапином. Из ВИЧ-негативных при рождении детей впоследствии инфицировались при грудном вскармливании 10,0% девочек и 7,4% мальчиков (p=0,07).

Похожая тенденция установлена R.J. Biggar с соавт. [3]: ими обследовано 1 394 новорожденных от одноплодных беременностей и 303 пары близнецов. Матери этих детей не получали во время беременности и родов антиретровирусной профи-

Таблица 1 – Частота инфицирования девочек и мальчиков ВИЧ от матери и относительный риск в различные сроки перинатального периода

Исследование, условия, период			Частота передачи ВИЧ от матери				RR (95% CI)	Z	p
			девочкам		мальчикам				
			n/N	%	n/N	%			
T.E. Taha, 2000-2003 г.г. [10]	пренатальный	126/998	12,6	61/966	6,3	1,99 (1,49-2,68)	4,64	<0,0001	
	постнатальный	77/770	10,0	58/784	7,4	1,35 (0,98-1,87)	1,81	0,069	
E.G. Piwoz, 1997-2000 г.г. [9]	антенатальный	229/2186	10,5	154/2257	6,8	1,53 (1,26-1,87)	4,3	<0,0001	
	интранатальный	331/1957	16,9	334/2103	15,8	1,07 (0,93-1,22)	0,89	0,375	
	пренатальный	560/2186	25,6	488/2257	21,6	1,18 (1,07-1,32)	3,13	0,002	
	антенатальный	53/553	9,6	39/549	7,1	1,35 (0,91-2,01)	1,48	0,139	
R.J. Biggar, 1994 г. [3]	при одноплодных родах	интранатальный	52/151	34,4	23/141	16,3	2,11 (1,37-2,36)	3,38	0,0007
		пренатальный	105/553	19,0	62/549	11,3	1,68 (1,26-2,25)	3,5	0,0005
		постнатальный	22/318	6,9	18/321	5,6	1,23 (0,67-2,26)	0,68	0,495
	при многоплодных родах	антенатальный	27/302	8,9	11/304	3,6	2,47 (1,25-4,89)	2,6	0,009
		интранатальный	28/155	18,1	15/155	9,7	1,87 (1,04-3,36)	2,09	0,037
		пренатальный	55/302	18,2	26/304	8,6	2,13 (1,37-3,30)	3,38	0,0007
L. Galli [6]	1985-1995 г.г.	перинатальный	202/1126	17,9	194/1248	15,5	1,15 (0,96-1,38)	1,56	0,118
	1995-2001 г.г.	перинатальный	54/859	6,3	28/918	3,1	2,06 (1,32-3,22)	3,17	0,0015

Таблица 2 – Доли перинатально инфицированных ВИЧ девочек с пубархе в возрасте 8-11 лет и относительный риск отставания пубархе от неинфицированных ВИЧ сверстниц

Возраст	ВИЧ-инфицированные девочки из:						ВИЧ-негативные девочки из NHANES III (4) [4]	RR ₃₋₄ (95% CI)	Z	p	
	исследований:				объединенной группы (1+2=3)						
	K. Buchacz (1) [4]		M. Martino (2) [8]		n3/N3	%					
8	n1/N1	%	n2/N2	%	n3/N3	%	n4/N4	%	1,21 (1,13-1,31)	4,92	<0,0001
9	20/246	8,1	0/107	0	20/353	5,7	46/205	22,4	1,05 (0,96-1,14)	1,05	0,29
10	59/219	26,9	2/107	1,9	61/326	18,7	56/251	23,2	1,93 (1,59-2,35)	6,57	<0,0001
11	85/186	45,7	11/107	10,3	96/293	32,8	146/224	65,2	1,88 (1,48-2,41)	5,11	<0,0001
	107/158	67,7	30/107	28,0	137/265	52,0	189/254	74,4			

Примечания: RR (relative risk – относительный риск) – рассчитан для вероятности отсутствия признаков пубархе у ВИЧ-инфицированных девочек из объединенной группы по сравнению с ВИЧ-негативными девочками из группы сравнения по формуле: $\frac{(N3-r3)/N3}{(N4-r4)/N4}$

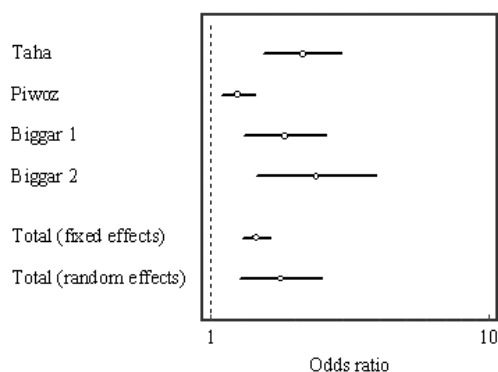
Клинический обзор

лактики, но в родах им проводилась санация родовых путей хлоргексидином. Частота перинатальной передачи ВИЧ составила 27,8% у девочек и 24,6% у мальчиков. Частота антенатальной трансмиссии при одноплодных родах составила: у девочек 9,6% против 7,1% – у мальчиков (OR 1,4; 95% CI 0,9-2,2), при многоплодных: 8,9%, по сравнению с 3,6% соответственно (OR 2,6; 95% CI 1,2-5,8).

E.G. Piwoz с соавт. [9] соотнесли пол ребенка с риском внутриматочного, интранатального и постнатального заражения ВИЧ от матери в когорте из 4 495 ВИЧ-экспонированных детей. Группы матерей девочек и мальчиков не различались по возрасту, вирусной нагрузке ВИЧ, числу CD4+ лимфоцитов и сроку гестации при родоразрешении. Равные доли детей обоих полов были рождены через естественные родовые пути или операцией кесарева сечения, не различались эти доли и в группах рожениц с длительностью безводного периода более и менее 4 часов. Частота антенатального инфицирования девочек составила 10,5%, мальчиков – 6,8% (OR 1,53; 95% CI 1,23-1,91, $p < 0,0001$). Частота передачи ВИЧ в родах от матери ребенку не различалась при сравнении полов и составила 15,0%. Таким образом, в пренатальном периоде 25,6% девочек против 21,6% мальчиков получили ВИЧ от матери ($p = 0,004$).

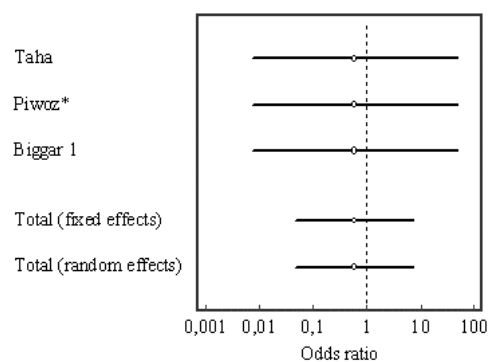
Кумулятивная частота передачи ВИЧ в постнатальном периоде при грудном вскармливании составила 15,8%, различий по полу новорожденных не установлено.

L. Galli с соавт. [6] исследовали частоту передачи ВИЧ от матери ребенку в двух временных интервалах в зависимости от доступности антиретровирусной профилактики: 1985-1995 (без профилактики или монокомпонентная) и 1996-2001 гг. (монокомпонентная и высокоактивная профилактика). Авторами сформирована выборка из Итальянского регистра, включающая 6 526 детей, рожденных ВИЧ-позитивными матерями. Матери девочек и мальчиков в сравниваемых временных промежутках не различались по сроку гестации при родоразрешении, клиническим, иммунологическим или вирусологическим характеристикам ВИЧ-инфекции, способу родоразрешения и антиретровирусной профилактике. Частота перинатальной трансмиссии ВИЧ в 1985-1995 гг. составила 17,9% у девочек и 15,5% у



Biggar 1 – исследование одноплодных родов, Biggar 2 – исследование многоплодных родов
Рисунок 1 – Шансы инфицирования девочек ВИЧ от матери в пренатальном периоде ($Q = 15,95$, $p = 0,0012$)

Грудное вскармливание не увеличивает шансы постнатального инфицирования девочек ВИЧ (рисунок 2).



Piwoz* – расчетные данные, Biggar 1 – исследование одноплодных родов
Рисунок 2 – Шансы инфицирования девочек ВИЧ от матери в постнатальном периоде

мальчиков ($p = 0,118$). В 1996-2001 гг. соответствующие частоты были значимо меньше и статистически различались при сравнении девочек – 6,3% и мальчиков – 3,1% ($p = 0,002$).

Подтверждением большей подверженности девочек инфицированию ВИЧ в антенатальном периоде может служить статистически значимо меньшая частота инфицирования мальчиков при рождении детей путем операции кесарева сечения до начала родовой деятельности и излития околоплодных вод (OR 2,32; 95% CI 1,62-3,32, $p = 0,0001$ в 1985-1995 гг. и OR 4,85; 95% CI 3,07-7,66, $p = 0,0001$ в 1996-2001 гг.).

В таблице 1 приведены частота и относительный риск перинатального инфицирования девочек ВИЧ от матери по данным вышеприведенных исследований.

Таким образом, инфицирование девочек ВИЧ происходит в основном за счет пренатальной передачи (внутриутробной или в родах), что демонстрирует рисунок 1.

Возможно, наблюдаемые различия в частоте пренатального приобретения ВИЧ объясняются гормональными или иммунными особенностями плодов женского пола и/или их матерей, однако в доступной нам литературе мы не нашли исследований, посвященных данной проблематике.

Половое созревание девочек, перинатально инфицированных ВИЧ, отличается от полового созревания ВИЧ-негативных девочек. Исследованием K. Vuchacz с соавт. [4] проверялась гипотеза о влиянии тяжести протекания врожденной ВИЧ-инфекции на половое развитие детей. Набор случаев произведен из мультицентрового когортного исследования Pediatric AIDS Clinical Trials Group (PACTG), являющегося самым большим проспективным исследованием ВИЧ-инфицированных детей и подростков в США. Начиная с трехлетнего возраста, ВИЧ-инфицированные дети обследовались ежегодно: при каждом визите производилось определение антропометрических показателей, степени полового созревания по шкале Таннера, числа CD4+ лимфоцитов, оппортунистических инфекций, учитывался приём антиретровирусных препаратов. Пубархе диагностировалось при появлении признаков развития половых органов у мальчиков и молочных желез – у

Таблица 3 – Доли перинатально инфицированных ВИЧ девочек с аднерархе в возрасте 8-11 лет и относительный риск отставания аднерархе от неинфицированных ВИЧ сверстниц

Возраст	ВИЧ-инфицированные девочки из:						ВИЧ-негативные девочки из		RR ₃₋₄ (95% CI)	Z	p
	исследований:				объединенной группы (1+2=3)		NHANES III (4) [4]				
	K. Vuchacz (1) [4]		M. Martino (2) [8]								
	n/N	%	n/N	%	n/N	%	n/N	%			
8	18/246	7,3	0/107	0	18/353	5,1	30/204	14,7	1,11 (1,05-1,18)	3,38	0,0007
9	50/219	22,8	2/107	1,9	52/326	16,0	84/241	34,9	1,29 (1,16-1,43)	4,81	<0,0001
10	71/186	38,2	11/107	10,3	82/293	28,0	124/220	56,4	1,65 (1,40-1,95)	5,91	<0,0001
11	99/158	62,7	32/107	29,9	131/265	49,4	183/230	79,6	2,47 (1,87-3,28)	6,31	<0,0001

Примечания: RR (relative risk – относительный риск) – рассчитан для вероятности отсутствия признаков аднерархе у ВИЧ-инфицированных девочек из объединенной группы по сравнению с ВИЧ-негативными девочками из группы сравнения по формуле: $\frac{(N3 - r3)/N3}{(N4 - r4)/N4}$

девочек (оценка по шкале Таннера ≥ 2 для признака), адренархе – при появлении лобковых волос у обоих полов (оценка по шкале Таннера ≥ 2 для признака); прерпубертат диагностирован при обеих оценках ≤ 1 .

В исследование включено 983 ребенка от 6 до 18 лет: 491 девочка и 492 мальчика; впоследствии 80 детей умерло, не достигнув полового созревания. Возраст пубертата составил 10,7 лет у девочек и 11,8 лет – у мальчиков. У детей с более тяжелой иммуносупрессией половое созревание начиналось позже: так у девочек возраст пубертата составил 10,6 лет при легкой иммуносупрессии, 11,1 лет – при средней и 12,1 – при тяжелой иммуносупрессии; у мальчиков – соответственно 11,8, 11,7 и 12,8 лет. С более ранним началом полового развития у девочек был положительно ассоциирован индекс массы тела, у мальчиков выявлены различия в зависимости от расовой принадлежности.

Работа М. Martino с соавт. [8] была посвящена изучению возраста наступления различных стадий (по шкале Таннера) полового развития последовательно у детей из Italian Register for HIV-infection in Children. Авторами проведено продольное исследование: ежегодно обследован каждый ребенок, начиная с 8 и заканчивая 14 годами; ВИЧ-инфекция у них классифицирована согласно рекомендациям CDC по клиническим и иммунологическим категориям. К изучаемым признакам также относилась проводимая детям антиретровирусная терапия.

В исследовании участвовали 212 перинатально инфицированных ВИЧ детей: 107 девочек и 105 мальчиков; 11 девочек и 15 мальчиков умерло впоследствии на разных стадиях полового созревания. У девочек возраст наступления стадии P2 составил 12,9 лет, стадии P3 – 13,4 лет, P4 – 14,6 лет; стадий B2, B3 и B4 – соответственно 12,7, 13,3 и 14,6 лет. У мальчиков стадия B2 диагностирована в 12,6 лет, P3 – в 13,9 лет, P4 – в 14,9 лет; соответственно для G1, G2 и G3 – 12,1, 13,6 и 14,9 лет. В данном исследовании возраст полового созревания не зависел от клинической стадии, иммунологической категории и антиретровирусной терапии.

Учитывая различия, полученные авторами вышеприведенных исследований, нами предпринята попытка объединить их результаты в общую когорту и сравнить её с контролем из ВИЧ-негативных детей. В качестве контрольной группы взяты данные Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III), использованные в статье К. Buchacz и являющиеся наиболее обширными и многонациональными. Для стандартизации имеющихся данных нами сформированы выборки из обоих исследований, содержащие данные о числе обследованных и доле детей с изучаемыми признаками в возрастных группах девочек 8, 9, 10 и 11 лет – результаты демонстрируют таблицы 2 и 3.

Риск отставания полового развития ВИЧ-инфицированных девочек от неинфицированных ВИЧ сверстниц увеличивается в приведенном диапазоне возраста: статистические значимые различия установлены для тренда адренархе ($r_s=0,95$, $p=0,0499$), но не достигли значимого уровня для тренда пубархе ($r_s=0,82$, $p=0,18$). К сожалению, нам не удалось найти

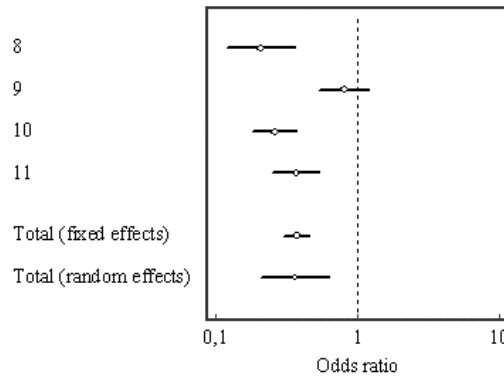


Рисунок 3 – Шансы пубархе у ВИЧ-инфицированных девочек в возрасте 8-11 лет и кумулятивный показатель ($Q=21,48$, $p=0,0001$)

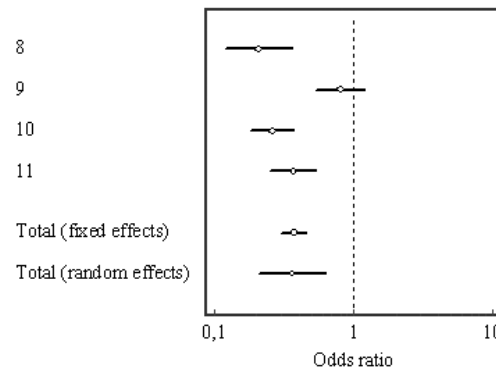


Рисунок 4 – Шансы адренархе у ВИЧ-инфицированных девочек в возрасте 8-11 лет и кумулятивный показатель ($Q=1,45$, $p=0,693$)

публикаций, посвящённых особенностям полового развития девочек-подростков старше 11 лет с перинатально приобретенной ВИЧ-инфекцией. Можно лишь предположить, что риск задержки полового созревания сохраняется и в более позднем возрасте, что будет негативно сказываться на репродуктивной функции.

Таким образом, по признаку пубархе наблюдается гетерогенность за счет повышения OR в возрасте 9 лет, что, однако, не приводит к смещению общей тенденции (рисунок 3).

По признаку адренархе шансы однородны во всех указанных возрастных периодах (рисунок 4).

Таким образом, по результатам анализа имеющихся данных шансы инфицирования девочек ВИЧ от матерей значимо выше в пренатальном периоде ($p=0,0012$) по сравнению с мальчиками, но не различаются в постнатальном периоде. У девочек, перинатально инфицированных ВИЧ, наблюдается более позднее половое развитие по сравнению с ВИЧ-негативными сверстницами ($p=0,0001$).

Литература

1. ВИЧ при беременности: Объединенная программа организации Объединенных Наций по ВИЧ/СПИДу // ЮНЕЙДС/ВОЗ. – 1999. – 236 с.
2. Эпидситуация по ВИЧ-инфекции в Республике Беларусь на 1 ноября 2012 года / Республиканский центр гигиены, эпидемиологии и общественного здоровья [Электронный ресурс], Мин-во Здравоохран. Респ. Беларусь. – Минск, 2013. – Режим доступа: http://www.rcheph.by/ru/catalog/page_18_23_4534.html – Дата доступа : 24. 12.2012.
3. Biggar, R.J. Higher In Utero and Perinatal HIV Infection Risk in Girls Than Boys / R.J. Biggar [et al.] // Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes. – 2006. – Vol. 41, № 4. – P. 509-513.
4. Buchacz, K. Delayed Onset of Pubertal Development in Children and Adolescents With Perinatally Acquired HIV Infection / K. Buchacz [et al.] // Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes. – 2003. – Vol. 33, №1. – P. 56-65.
5. Children, and AIDS: Fifth Stocktaking Report, 2010 // United Nations Children's Fund, USA. – 2010. – 50 p.
6. Galli, L. Lower Mother-to-Child HIV-1 Transmission in Boys Is Independent of Type of Delivery and Antiretroviral Prophylaxis / L. Galli [et al.] // Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes. – 2005. – Vol. 40, № 4. – P. 479-485.
7. Global report: UNAIDS report on the global AIDS epidemic 2012 // UNAIDS, Switzerland. – 2012. – 108 p.
8. Martino, M. Puberty in perinatal HIV-1 infection: a multicentre longitudinal study of 212 children / M. Martino [et al.] // AIDS. – 2001. – Vol. 15, №12. – P. 1527-1534.
9. Piwoz, E.G. Effects of infant sex on mother-to-child transmission of HIV-1 according to timing of infection in Zimbabwe / E.G. Piwoz [et al.] // Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes. – 2006. – Vol. 20, № 15. – P. 1981-1984.
10. Taha, T.E. Gender Differences in Perinatal HIV Acquisition Among African Infants / T.E. Taha [et al.] // Pediatrics. – 2005. – Vol. 115, № 2. – P. e167-e172.

Поступила 9.01.2013 г.