

P R A C E O R Y G I N A L N E
ginekologia i położnictwo

Zakażenie wirusem brodawczaka ludzkiego z uwzględnieniem onkogenności oraz obecności wybranych czynników ryzyka, u kobiet ciężarnych z prawidłowymi wynikami badań cytologicznych

Human papilloma virus infection in pregnant women with normal Pap-smears, HPV oncogenity and risk factors

Nowak Zbigniew¹, Karowicz-Bilińska Agata²

¹ WSS im. M. Kopernika w Łodzi.

² Zakład Patofizjologii Narządu Rodnego U.M. w Łodzi

Streszczenie

Wstęp: W procesie powstania raka szyjki macicy główną rolę odgrywa infekcja onkogennymi typami HPV. Zakażenie HPV może potwierdzić badanie na obecność DNA wirusa. U kobiet ciężarnych istnieje ułatwione przejście zakażenia ukrytego, w formę aktywną, co spowodowane jest zmianami w zakresie odpowiedzi immunologicznej oraz zmianami hormonalnymi.

Cel: Celem pracy była ocena częstości zakażenia HPV u ciężarnych znajdujących się w II i III trymestrze ciąży oraz ocena występowania wybranych czynników ryzyka.

Materiał i metody: Badania przeprowadzone zostały w Klinice Patologii Ciąży I Katedry Położnictwa i Ginekologii U.M. oraz w szpitalu im. M. Kopernika w Łodzi w latach 2005-2006.

Badana populacja liczyła 400 kobiet – 180 w II i 220 w III trymestrze ciąży.

U ciężarnych wykonano badanie cytologiczne oraz oznaczano obecność DNA HPV.

Wyniki: Wśród 400 ciężarnych stwierdzono obecność HPV wysokiego ryzyka w 4,5%: typ 16 wirusa wykryto u 2,5%, typ 18 wirusa wykryto u 1,7%, a 16 i 18 u 0,2%. Wśród 180 ciężarnych w II trymestrze ciąży, stwierdzono obecność HPV wysokiego ryzyka u 4,4%: typ 16 w 2,8%, a typ 18 w 1,7%. Wśród 220 ciężarnych w III trymestrze ciąży, stwierdzono obecność HPV wysokiego ryzyka w 4,5%: typ 16 w 2,3%, typ 18 w 1,8%, a mieszane zakażenie typami 16 i 18 w 0,4%.

Ogółem obecność HPV niskiego ryzyka stwierdzono u 1,0% ciężarnych – był to typ 6 wirusa. Wśród 180 ciężarnych w II trymestrze wykryto zakażenie HPV niskiego ryzyka u 1,1%, a wśród 220 ciężarnych w III trymestrze u 0,9%.

Nie stwierdzono różnicy między ilością ciężarnych w II i III trymestrze ciąży zakażonych HPV oraz między zakażeniem HPV wysokiego ryzyka onkogenego a: wiekiem ciężarnych, liczbą przeżytych ciąż.

Adres do korespondencji:

Agata Karowicz-Bilińska
94-029 Łódź, ul. Wileńska 37. Poland
e-mail: agakar@interia.pl

Otrzymano: 10.07.2007

Zaakceptowano do druku: 10.08.2007

Nowak Z, et al.

Stwierdzono zależność między zakażeniem HPV wysokiego ryzyka a: liczbą porodów, paleniem papierosów oraz rodzinnym wywiadem nowotworowym.

Wnioski: Bezobjawowa infekcja wirusem brodawczaka ludzkiego występuje równie często w II, jak w III trymestrze ciąży. Czynniki ryzyka zakażenia onkogennymi typami wirusa są: duża rodność, palenie papierosów oraz rodzinny wywiad nowotworowy. Wykonanie badania na obecność DNA HPV jest uzasadnione w grupie kobiet w wieku rozrodczym.

Słowa kluczowe: **papillomaviridae – chorobotwórczość / zakażenie papillomawirusowe – diagnostyka, klasyfikacja / powikłania ciąży zakaźne / ryzyko /**

Abstract

The process of carcinogenesis in both types of cervical carcinoma is dependent on the infection of oncogenic types of HPV. HPV infection could be diagnosed on the basis of whether or not the DNA virus is present. In pregnant women the latent-persistent infection easily changes into its active form. This process is related to changes in immunological response and concentration of the hormones.

Aim: The main aim of the study was to evaluate the frequency of HPV infection in healthy pregnant women in second and third trimester of pregnancy and the presence of selected risk factors.

Material and methods: The study was conducted in 2005-2006 on hospitalized women in The Clinic of High Risk Pregnancy. The first group consisted of 180 pregnant women in 2nd trimester of pregnancy, the second comprised 220 pregnant women in the 3rd trimester. In all women the Pap-smears and diagnosis of DNA presence of high and low risk HPV from the border line of cervical epithelium were tested on the first day of the hospitalization. The PCR method using Human Papilloma Virus Typing Set was used.

Results: In 400 pregnant women the presence of HPV was found in 4,5%, type 16 was found in 2,5%, type 18 in 1,7%. Combined infection 16 and 18 types was found in 0,2%. In 180 pregnant women in II trimester high risk HPV was found in 4,4%: 16 type was found in 2,8%, 18 type in 1,7%. In III trimester high risk HPV was found in 4,5%: 16 type was found in 2,3%, type 18 in 1,8%, combined 16 and 18 in 0,4%. Low risk HPV was found in 1,0% - type 6. In II trimester in 1,1%, In III trimester 0,9%.

There were no differences between HPV infection rate in II and III trimester, pregnant women age, the gravity and HSV2 infection. The difference was found between high risk HPV infection and parity, cigarette smoking and oncological family history.

Conclusion: Asymptomatic HPV infection has the same frequency in II and III trimester.

High parity, cigarette smoking and oncological family history were connected with an increased rate of high risk HPV infection. All women in reproductive age should be checked for the HPV DNA.

Key words: **papillomavirus infections – diagnosis / pregnancy complications – infectious -diagnosis / papillomaviridae – isolation and purification, classification / risk-factors /**

Wstęp

W procesie powstania zarówno płaskonabłonkowego jak i gruczołowego raka szyjki macicy, niepodważalną rolę odgrywa infekcja onkogennymi typami wirusa brodawczaka ludzkiego (HPV) [1]. Typ 16 związany jest z powstawaniem raka płaskonabłonkowego, a typ 18 raka gruczołowego szyjki macicy. Wśród typów onkogennych są one najczęściej spotykane, choć również inne są wykrywane w zmianach nowotworowych [2].

Wykonując rozmazy cytologiczne z tarczy części pochwowej oraz z kanału szyjki macicy można podejrzewać obecność tego zakażenia, które widoczne jest jako charakterystyczne zmiany w wyglądzie komórek, nazywane „koilocytozą” [3]. Nie zawsze jednak, obecność takich zmian jest związana z zakażeniem HPV, a więc badanie cytologiczne nie może być pewnym potwierdzeniem aktywnego zakażenia. Prawidłowy wynik badania cytologicznego nie wyklucza istnienia przetrwałego zakażenia w jej ukrytej – „latentnej” formie.

Badaniem, które może w pełni potwierdzić lub wykluczyć zakażenie wirusem brodawczaka ludzkiego, jest badanie na obecność DNA wirusa za pomocą metod molekularnych, do których należy technika PCR (*polymerase chain reaction*).

Dzięki rozwojowi metod diagnostycznych opartych o techniki molekularne, można dokładnie określić typ wirusa i tym samym ocenić zagrożenie. Zidentyfikowano dotychczas ponad 100 typów HPV, dzieląc je na typy o niskiej i wysokiej onkogenności [4]. Wirusy o wysokim ryzyku onkogenezy znajdują się również w płynie owodniowym i są najprawdopodobniej zdolne do kolonizacji organizmu płodu [5]. Nie jest jednak potwierdzone, czy u osób zakażonych wewnątrzłonowo, można po upływie kilkunastu lat przewidzieć powstanie zmian nowotworowych na tym tle.

U kobiet ciężarnych istnieje ułatwione przejście zakażenia przewlekłego-ukrytego, w formę aktywną-jawną, co spowodowane jest zmianami hormonalnymi oraz zmianami w zakresie odpowiedzi immunologicznej.

Wysokie stężenie progesteronu podczas ciąży może ułatwiać transkrypcję i replikację HPV przez element odpowiedzi glukokortykoidy/progesteron, odkryty w regionie LCR genu wirusa [6]. Prawdopodobnie na tej drodze u kobiet ciężarnych wzrasta ryzyko powstawania zmian dysplastycznych.

Oprócz wysokiego stężenia progesteronu podczas ciąży, istnieje wiele innych czynników ułatwiających replikację wirusa brodawczaka ludzkiego.

Zakażenie wirusem brodawczaka ludzkiego z uwzględnieniem onkogenności...

Są to między innymi zakażenia: *Chlamydia trachomatis*, wirusem opryszczki typu 2 (HSV2), czy paciorkowcami beta-hemolizującymi [7].

Wśród czynników sprzyjających infekcji HPV wymieniane są również: leki immunosupresyjne, nikotynizm, antykoncepcja hormonalna, niedobory witaminowe. Ryzyko rośnie również wraz ze zwiększeniem liczby partnerów oraz wczesnym rozpoczęciem współżycia seksualnego [8,9].

Cel pracy

Celem pracy była ocena częstości występowania zakażenia wirusem brodawczaka ludzkiego u kobiet ciężarnych znajdujących się w II i III trymestrze ciąży, u których brak było makroskopowych zmian na szyjce macicy, czy nieprawidłowości sugerujących zakażenie HPV w badaniu cytologicznym oraz ocena występowania wybranych czynników ryzyka.

Materiał i metody

Badania przeprowadzone zostały w grupie kobiet, które znajdowały się pod opieką I Katedry Położnictwa i Ginekologii U.M. oraz szpitala im. M. Kopernika w Łodzi, w latach 2005-2006.

Badana populacja liczyła 400 kobiet ciężarnych – 180 będących w II i 220 w III trymestrze ciąży.

U wszystkich tych kobiet wykonano badanie cytologiczne, pobierane z tarczy i kanału szyjki macicy, które oceniono w systemie Bethesda (2001). Z dalszych badań wykluczono grupę kobiet ciężarnych z jawną postacią zakażenia wirusem brodawczaka ludzkiego, widoczną w rozmazie cytologicznym jako dysplazja koilocytarna oraz z innymi widocznymi nieprawidłowościami.

U wszystkich kobiet został pobrany materiał z kanału szyjki macicy do oznaczania obecności DNA wirusa brodawczaka ludzkiego, z podziałem na wirusy o wysokim i niskim ryzyku onkogenezy.

Wśród kobiet, u których wykryto obecność DNA wirusa brodawczaka ludzkiego, wykonana została ocena czy jest to wirus typów 16 i 18, będących wirusami o wysokim ryzyku onkogenezy oraz typów 6 lub 11, z grupy wirusów o niskim ryzyku onkogenezy.

Badania wykonano w Pracowni Biologii Molekularnej, Zakładu Patomorfologii Klinicznej Instytutu Centrum Zdrowia Matki Polki w Łodzi, techniką PCR, posługując się zestawem Human Papilloma Virus Typing Set (Ta Ka Ra).

W zestawie użyto dwóch par primerów do amplifikacji sekwencji homologicznych regionów HPV zawierających regiony E6 i E7 (228-268 bp.).

Dla typów 16, 18, 33, 52 i 58, uznanych za onkogenne, do amplifikacji używano HPVpU-1M/HPVpU-2R pary primeru, a dla typów nieonkogennych 6 i 11 użyto HPVpU-31B/HPVpU-2R pary primeru. Typy HPV zostały określone w procesie elektroforezy na żelu agarozowym, z użyciem enzymów restrykcyjnych Acc I, Afa I, Ava I, Ava II oraz Bgl II. W celu uzyskania danych dotyczących obecności czynników ryzyka zakażenia wirusem brodawczaka ludzkiego przygotowano ankietę, którą pacjentki wypełniały zachowując anonimowość.

Od badanych kobiet uzyskano również pisemną zgodę na użycie informacji w niej zawartych do badań naukowych.

U wszystkich kobiet ciężarnych, ze śluzu szyjkowego wykonywano badanie w kierunku zakażenia *Chlamydia trachomatis*. Do wykrycia tego zakażenia zastosowano szybki test immunochromatograficzny- dBest One Step C.T. Test Strip, firmy Ameritek USA. Badanie to wykonywano natychmiast po pobraniu materiału biologicznego.

Na przeprowadzenie badań uzyskano zgodę Uczelnianej Komisji Bioetycznej nr RNN/8/ 05/KE- 2005.

Uzyskane wyniki opracowano statystycznie stosując program CSS Statistica (Statsoft Inc., Tulsa, OK., USA).

W analizie parametrów wyrażonych w skali nominalnej stosowano test c2, a w przypadku braku warunków do jego zastosowania (mała liczebność grup) – test dokładny Fishera.

Dla parametrów ciągłych obliczono wartości średnie i odchylenie standardowe. Celem oceny zależności między cechami obliczano współczynnik korelacji rang Spearmana (r).

Porównanie dwóch grup niezależnych w przypadku rozkładów normalnych wykonano testem t-Studenta. W przypadku braku spełnienia założeń o normalności rozkładów, porównanie między niezależnymi grupami wykonano testem Mann'a-Whitney'a dla prób niezależnych.

Za poziom istotności statystycznej przyjęto $p < 0,05$.

Wyniki

W grupie 400 ciężarnych stwierdzono obecność HPV wysokiego ryzyka w 18 przypadkach (4,5%). Typ 16 wirusa wykryto u dziesięciu ciężarnych (2,5%), typ 18 wirusa wykryto u siedmiu ciężarnych (1,7%). Jednoczesne zakażenie typami 16 i 18 stwierdzono u jednej ciężarnej (0,2%).

Wśród 180 ciężarnych będących w II trymestrze ciąży, stwierdzono obecność DNA HPV wysokiego ryzyka w ośmiu przypadkach (4,4%). W tej grupie typ 16 wirusa wykryto u pięciu ciężarnych (2,8%), a typ 18 wirusa wykryto u trzech ciężarnych (1,7%). Zakażenie HPV niskiego ryzyka wykryto u dwóch ciężarnych (1,1%). (Tabela I).

Tabela I. Zakażenie wirusem brodawczaka ludzkiego u kobiet w II trymestrze ciąży.

	N	%
Liczba ciężarnych w II trymestrze ciąży	180	100
Liczba ciężarnych w II trymestrze ciąży, u których stwierdzono obecność HPV wysokiego ryzyka	8	4,44
Typ wirusa wysokiego ryzyka HPV 16	5	2,78
Typ wirusa wysokiego ryzyka HPV 18	3	1,67
Liczba ciężarnych w II trymestrze ciąży, u których stwierdzono obecność wirusa niskiego ryzyka HPV 6	2	1,11

Wśród 220 ciężarnych, będących w III trymestrze ciąży, stwierdzono obecność DNA HPV wysokiego ryzyka w dziesięciu przypadkach (4,5%).

Typ 16 wirusa wykryto u pięciu ciężarnych (2,3%), typ 18 wykryto u czterech ciężarnych (1,8%), a jednoczesne zakażenie typami 16 i 18 u jednej ciężarnej (0,4%).

Zakażenie typem 6 wirusa wykryto u dwóch ciężarnych (0,9%). (Tabela II).

Tabela II. Zakażenie wirusem brodawczaka ludzkiego u kobiet w III trymestrze ciąży.

	N	%
Liczba ciężarnych w III trymestrze ciąży	220	100
Liczba ciężarnych w III trymestrze ciąży, u których stwierdzono obecność HPV wysokiego ryzyka	10	4,55
Typ wirusa wysokiego ryzyka HPV 16	5	2,27
Typ wirusa wysokiego ryzyka HPV 18	4	1,82
Typ wirusa wysokiego ryzyka HPV 16 i 18	1	0,45
Liczba ciężarnych w III trymestrze ciąży, u których stwierdzono obecność wirusa niskiego ryzyka HPV 6	2	0,91

Nie stwierdzono istotnej różnicy między liczbą ciężarnych w II trymestrze i III trymestrze ciąży zakażonych HPV wysokiego ryzyka, ani między liczbą ciężarnych w II i III trymestrze ciąży zakażonych HPV niskiego ryzyka ($p > 0,05$).

Wśród 18 ciężarnych zakażonych wirusem HPV wysokiego ryzyka, dziesięć kobiet znajdowało się w przedziale wiekowym 19-25 lat, co stanowiło 6,98% ciężarnych w tym wieku. W przedziale wiekowym 26-30 lat zakażonych było pięć kobiet, co stanowiło 3,45% ciężarnych w tym wieku. W wieku powyżej 30 lat zakażone wirusem były cztery kobiety ciężarne, stanowiło to 3,42% ciężarnych w tym wieku. Nie stwierdzono przypadków zakażenia HPV poniżej i w 18 roku życia. Nie stwierdzono istotnej zależności między zakażeniem HPV wysokiego i niskiego ryzyka onkogenego, a wiekiem kobiet ciężarnych. (Tabela III).

Wśród 18 ciężarnych zakażonych wirusem brodawczaka ludzkiego wysokiego ryzyka stwierdzono jedenaście kobiet będących w pierwszej ciąży, co stanowiło 5,19% ogółu ciężarnych będących w pierwszej ciąży.

Spośród kobiet będących w drugiej ciąży, u trzech potwierdzono infekcję HPV, co stanowiło 2,42% ciężarnych tej grupy. W grupie kobiet będących co najmniej w trzeciej ciąży, zakażenie potwierdzono u czterech ciężarnych, co stanowiło 6,25% kobiet tej grupy.

Wśród czterech ciężarnych zakażonych wirusem brodawczaka ludzkiego niskiego ryzyka, dwie kobiety były w ciąży po raz pierwszy, co stanowiło 0,94% ogółu tej grupy ciężarnych, dla dwóch kobiet była to trzecia ciąża, co stanowiło 3,13% ciężarnych będących w co najmniej trzeciej ciąży. Nie stwierdzono zakażenia wirusem brodawczaka ludzkiego niskiego ryzyka wśród ciężarnych będących w drugiej ciąży.

Nie stwierdzono istotnej zależności między zakażeniem HPV wysokiego i niskiego ryzyka onkogenego, a liczbą przeżytych ciąż. (Tabela IV).

Wśród 18 ciężarnych zakażonych wirusem HPV wysokiego ryzyka dla 12 miał to być pierwszy poród, stanowiło to 4,72% ogółu ciężarnych rodzących po raz pierwszy. Dwie ciężarne spośród zakażonych, miały odbyć drugi poród, co stanowiło 1,74% ogółu ciężarnych rodzących drugi raz. Pozostałe cztery ciężarne, u których rozpoznano zakażenie HPV wysokiego ryzyka miały rodzić co najmniej po raz trzeci, stanowiąc 12,9% ogółu rodzących więcej niż drugi raz.

Wśród czterech kobiet ciężarnych zakażonych wirusem brodawczaka ludzkiego niskiego ryzyka, dwie miały rodzić po raz pierwszy, co stanowiło 0,79% ciężarnych, dla których miał to być pierwszy poród, jedna ciężarna, dla której miał to być drugi poród, co stanowiło 0,87% ciężarnych rodzących po raz drugi oraz jedna ciężarna, dla której miał to co najmniej trzeci poród – 3,23% ciężarnych rodzących co najmniej trzeci raz.

Stwierdzono istotny wzrost liczby zakażonych wirusem HPV wysokiego ryzyka wśród kobiet, które przeżyły dwa lub więcej porodów ($p < 0,05$).

Brak jest jednakże istotnego związku między liczbą porodów badanych ciężarnych, a zakażeniem wirusem brodawczaka ludzkiego niskiego ryzyka. (Tabela V).

Oceniając wpływ nikotynizmu na częstość zakażenia HPV, za kryterium włączenia do grupy palaczek przyjęto palenie 20 lub więcej papierosów dziennie.

Tabela III. Zakażenie HPV a wiek ciężarnych.

Wynik badania na obecność DNA HPV	Wiek (w latach)								Ogółem	
	≤18		19 – 25		26 – 30		>30			
	Liczba badanych	Wskaźnik struktury w %	Liczba badanych	Wskaźnik struktury w %	Liczba badanych	Wskaźnik struktury w %	Liczba badanych	Wskaźnik struktury w %	Liczba badanych	Wskaźnik struktury w %
Wysokiego ryzyka ujemny	9	100,00	120	93,02	140	96,55	113	96,58	382	95,50
Wysokiego ryzyka dodatni	0	0,00	9	6,98	5	3,45	4	3,42	18	4,50
Niskiego ryzyka ujemny	9	100,00	127	98,45	145	100,00	115	98,29	396	99,00
Niskiego ryzyka dodatni	0	0,00	2	1,55	0	0,00	2	1,71	4	1,00
Ogółem	9	100,00	129	100,00	145	100,00	117	100,00	400	100,00

Zakażenie wirusem brodawczaka ludzkiego z uwzględnieniem onkogenności...

Tabela IV. Zakażenie HPV w zależności od liczby ciąży u badanych kobiet.

Wynik badania na obecność DNA HPV	Ciąża						Ogółem	
	pierwsza		druga		trzecia i więcej			
	Liczba badanych	Wskaźnik struktury w %	Liczba badanych	Wskaźnik struktury w %	Liczba badanych	Wskaźnik struktury w %	Liczba badanych	Wskaźnik struktury w %
Wysokiego ryzyka ujemny	201	94,81	121	97,58	60	93,75	382	95,50
Wysokiego ryzyka dodatni	11	5,19	3	2,42	4	6,25	18	4,50
Niskiego ryzyka ujemny	210	99,06	124	100,00	62	96,88	396	99,00
Niskiego ryzyka dodatni	2	0,94	0	0,00	2	3,13	4	1,00
Ogółem	212	100,00	124	100,00	64	100,00	400	100,00

Tabela V. Zakażenie HPV w zależności od liczby porodów u badanych kobiet.

Wynik badania na obecność DNA HPV	Poród						Ogółem	
	pierwszy		drugi		trzeci i więcej			
	Liczba badanych	Wskaźnik struktury w %	Liczba badanych	Wskaźnik struktury w %	Liczba badanych	Wskaźnik struktury w %	Liczba badanych	Wskaźnik struktury w %
Wysokiego ryzyka ujemny	242	95,28	113	98,26	27	87,10	382	95,50
Wysokiego ryzyka dodatni	12	4,72	2	1,74	4	12,90	18	4,50
Niskiego ryzyka ujemny	252	99,21	114	99,13	30	96,77	396	99,00
Niskiego ryzyka dodatni	2	0,79	1	0,87	1	3,23	4	1,00
Ogółem	254	100,00	115	100,00	31	100,00	400	100,00

Wśród 18 ciężarnych zakażonych wirusem brodawczaka ludzkiego wysokiego ryzyka było: osiem niepalących, co stanowiło 3,02% ogółu niepalących oraz dziesięć ciężarnych palących papierosy, co stanowiło 7,41% ogółu palących ciężarnych.

Stwierdzono istotny wzrost liczby ciężarnych zakażonych HPV wysokiego ryzyka u palących papierosy, w stosunku do niepalących ($p < 0,05$).

Wśród czterech kobiet ciężarnych zakażonych wirusem brodawczaka ludzkiego niskiego ryzyka, trzy nie paliły papierosów, co stanowiło 1,13% ogółu niepalących ciężarnych. Jedną ciężarną zakażoną HPV niskiego ryzyka paliła papierosy, co stanowiło 0,74% palących ciężarnych.

Nie stwierdzono związku między paleniem papierosów przez badane kobiety, a zakażeniem wirusem brodawczaka ludzkiego niskiego ryzyka. (Tabela VI).

U trzech kobiet ciężarnych, z grupy 18 zakażonych wirusem brodawczaka ludzkiego wysokiego ryzyka, stwierdzono

w wywiadzie choroby nowotworowe wśród rodziców lub dziadków, co stanowiło kryterium obciążonego wywiadu nowotworowego.

Na tej podstawie wykazano istotną zależność między zakażeniem wirusem brodawczaka ludzkiego wysokiego ryzyka, a obciążonym wywiadem nowotworowym ($p < 0,01$).

Wśród czterech kobiet ciężarnych zakażonych wirusem brodawczaka ludzkiego niskiego ryzyka nie było osób z obciążonym wywiadem nowotworowym. (Tabela VII).

U żadnej z badanych ciężarnych nie wykryto infekcji *Chlamydia trachomatis*.

Dyskusja

Wykrycie zakażenia wirusem brodawczaka ludzkiego za pomocą technik molekularnych u kobiet ciężarnych z prawidłowymi wynikami badań cytologicznych i brakiem zmian makroskopowych na szyjce, wskazuje na zagrożenie rakiem szyjki macicy.

Tabela VI. Zakażenie wirusem brodawczaka ludzkiego w zależności od palenia papierosów przez badane kobiety.

Wynik badania na obecność DNA HPV	Palenie papierosów				Ogółem	
	nie		tak			
	Liczba badanych	Wskaźnik struktury w %	Liczba badanych	Wskaźnik struktury w %	Liczba badanych	Wskaźnik struktury w %
Wysokiego ryzyka ujemny	257	96,98	125	92,59	382	95,50
Wysokiego ryzyka dodatni	8	3,02	10	7,41	18	4,50
Niskiego ryzyka ujemny	262	98,87	134	99,26	396	99,00
Niskiego ryzyka dodatni	3	1,13	1	0,74	4	1,00
Ogółem	265	100,00	135	100,00	400	100,00

Tabela VII. Zakażenie wirusem brodawczaka ludzkiego w zależności od wywiadu nowotworowego.

Wynik badania na obecność DNA HPV	Wywiad nowotworowy				Ogółem	
	nie		tak			
	Liczba badanych	Wskaźnik struktury w %	Liczba badanych	Wskaźnik struktury w %	Liczba badanych	Wskaźnik struktury w %
Wysokiego ryzyka ujemny	379	96,19	3	50,00	382	95,50
Wysokiego ryzyka dodatni	15	3,81	3	50,00	18	4,50
Niskiego ryzyka ujemny	390	98,98	6	100,00	396	99,00
Niskiego ryzyka dodatni	4	1,02	0	0,00	4	1,00
Ogółem	394	100,00	6	100,00	400	100,00

Ciąża może przyspieszać rozwój zmian dysplastycznych, które mogą po porodzie ustępować [10].

Ważne jest więc, nie tylko wykrycie obecności zmian w badaniu cytologicznym, lecz wykluczenie bezobjawowej postaci zakażenia HPV.

Ponieważ w niektórych publikacjach [11] wyrażany jest pogląd, że w I i II trymestrze ciąży liczba kobiet zakażonych jest inna niż w III trymestrze, porównano liczbę zakażonych w II i III trymestrze ciąży i nie uzyskano różnic w częstości zakażeń HPV. Ponieważ badania zostały przeprowadzone na znacznie większych grupach kobiet, można sugerować, że w populacji kobiet polskich, częstość zakażeń HPV w poszczególnych trymestrach ciąży jest podobna. Nie ma więc większego znaczenia, w którym trymestrze ciąży zostanie wykonane badanie w kierunku obecności DNA wirusa. Podobnego zdania jest Alberico, który uważa, że bez względu na trymestr ciąży, liczba pozytywnych wyników w kierunku HPV jest podobna [5].

Zakażenie onkogennymi typami wirusa brodawczaka ludzkiego rozpoznawane jest częściej u kobiet w wieku poniżej 25 lat i wynosi ponad 18 %. W wieku powyżej 40 lat częstość zakażenia zmniejsza się do około 3 % [12]. Wskazuje to na największe rozpowszechnienie zakażenia u kobiet w wieku rozrodczym.

Wśród kobiet ciężarnych częstość zakażeń wynosi około 12%, przy czym również najwyższy odsetek zakażonych to ciężarne poniżej 25 roku życia [13].

Wśród zbadanych kobiet ciężarnych z zakażeniem onkogennymi typami wirusa, stwierdzono większą częstość zakażeń HPV wśród kobiet poniżej 25 roku życia, co potwierdzają badania cytowanych autorów. Na wzrost liczby zakażeń wraz z wiekiem wskazują badania Eppel [14], czego nie potwierdzają wyniki naszych badań.

W przeprowadzonych badaniach nie stwierdzono zależności między liczbą przeżytych ciąży, które nie były zakończone porodem, a częstością zakażenia HPV.

Zakażenie wirusem brodawczaka ludzkiego z uwzględnieniem onkogenności...

Można z tego wysnuć wniosek, że liczba przebytych poronień nie wiąże się ze wzrostem ryzyka infekcji, co tłumaczyć można krótszym okresem ciąży, a więc krótszą ekspozycją na progesteron i immunosupresję. Innego zdania są Dudkiewicz i wsp. [15], którzy uznają związek zarówno między liczbą ciąż, jak i porodów a zakażeniem HPV.

W naszych badaniach wykazano związek między wzrostem liczby porodów, a zakażeniem onkogennymi typami wirusa HPV, co potwierdza wcześniejsze badania innych autorów [15].

Clavel [16] sugeruje zasadność wykonywania badania PCR, jedynie w kierunku typów wirusa o wysokim ryzyku onkogenezy. Wykrycie badaniem PCR latentnej, a więc nierozpoznawalnej w badaniu cytologicznym infekcji onkogennymi typami wirusa brodawczaka ludzkiego, jest według wielu autorów najlepszym wskaźnikiem predykcyjnym ryzyka zachorowania na raka szyjki macicy [17, 18, 19, 20].

Jak wynika z badań Worda, zakażenie HPV u kobiet bez klinicznych objawów, jest dość powszechnie spotykane, lecz nie prowadzi do obecności wirusa w płynie owodniowym, czy sznurze pępowinowym [21]. Podobne wyniki przedstawił Eppel, stwierdzając brak obecności DNA HPV w tkankach uzyskanych podczas biopsji łożyska, wykonywanych z powodu nieprawidłowych wyników badania USG lub wieku ciężarnych powyżej 35 lat, u ciężarnych z ukrytą postacią zakażenia HPV, wykrytą na podstawie obecności DNA HPV w śluzie szyjkowym [14].

Przesiewowe badania cytologiczne powinny w przyszłości być zastąpione przez rutynowo wykonywane badania w kierunku obecności DNA wirusa brodawczaka ludzkiego, co pozwoli uniknąć fałszywie negatywnych wyników [22, 23, 24].

Obecność zmian na szyjce macicy wywołanych przez typy onkogenne HPV, wiąże się z obecnością DNA tych wirusów w obrębie jaja płodowego, a więc aktywne zakażenie HPV podczas ciąży może stanowić ryzyko zarówno dla ciężarnej jak i dla płodu [25].

Wnioski

Na podstawie przeprowadzonych badań stwierdzić można, że bezobjawowa infekcja wirusem brodawczaka ludzkiego występuje równie często w II jak i w III trymestrze ciąży.

Czynniki ryzyka zakażenia onkogennymi typami wirusa są: duża rodność, palenie papierosów oraz rodzinny wywiad nowotworowy.

Wykonanie badania na obecność DNA HPV jest uzasadnione w grupie kobiet w wieku rozrodczym.

Badania zostały sfinansowane z funduszy prac własnych U.M. nr: 502-11-364.

Piśmiennictwo

1. Kędzia W, Schmidt M, Poreba E, [et al.]. Identyfikacja wirusów brodawczaka w 414 przypadkach raka inwazyjnego szyjki macicy u kobiet z regionu wielkopolskiego w powiązaniu z badaniami immunohistochemicznymi. *Ginekol Pol.* 2005, 76, 548-554.
2. Bergeron C, Jeannel D, Poveda J, [et al.]. Human papillomavirus testing in women with mild cytologic atypia. *Obstet Gynecol.* 2000, 95, 821-827.
3. Ejsmoncka-Ambroziak A, Wilczyńska-Zajęc A, Kijańczyk M. Cytydiagnostyka raka szyjki macicy - skuteczność profilaktyki biernej. *Ginekol Pol.* 2000, 71, 1158-1163.
4. Cubie H, Seagar A, Mc Googan E, [et al.]. Rapid real time PCR to distinguish between high risk human papilloma virus types 16 and 18. *Mal Pathol.* 2001, 54, 24-29.
5. Alberico S, Pinzano R, Comar M, [et al.]. Transmissione materno-fetale del papillomavirus umano. *Minerva Ginecol.* 1996, 48, 199-204.
6. Veress G, Csiky-Mészáros T, Kónya J, [et al.]. Follow-up of human papillomavirus (HPV) DNA and local anti-HPV antibodies in cytologically normal pregnant women. *Med Microbiol Immunol.* 1996, 185, 139-144.
7. Bekkers R, Massuger L, Bulten J, [et al.]. Epidemiological and clinical aspects of human papillomavirus detection in the prevention of cervical cancer. *Rev Med Virol.* 2004, 14, 95-105.
8. Bertram C. Evidence for practice: oral contraception and risk of cervical cancer. *J Am Acad Nurse Pract.* 2004, 16, 455-461.
9. Au W. Life style, environmental and genetic susceptibility to cervical cancer. *Toxicology.* 2004, 198, 117-120.
10. Arena S, Marconi M, Ubertosi M [et al.]. HPV and pregnancy: diagnostic methods, transmission and evolution. *Minerva Ginecol.* 2002, 54, 225-237.
11. Peng P, Weng X, Gu Z. Detection of the asymptomatic infection by human papillomavirus in pregnant women and neonates *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi.* 2000, 35, 523-526.
12. Hinkula M, Pukkala E, Kyronen P, [et al.]. A population-based study on the risk of cervical cancer and cervical intraepithelial neoplasia among grand multiparous women in Finland. *Br J Cancer.* 2004, 90, 1025-1029.
13. Takakuwa K, Mitsui T, Iwashita M, [et al.]. Studies on the prevalence of human papillomavirus in pregnant women in Japan. *J Perinat Med.* 2006, 34, 77-79.
14. Eppel W, Worda C, Frigo P, [et al.]. Human papillomavirus in the cervix and placenta. *Obstet Gynecol.* 2000, 96, 337-341.
15. Dudkiewicz J, Waksmański B, Cieślak-Steć M, [et al.]. Ocena wpływu wybranych czynników demograficznych i środowiskowych na ryzyko wystąpienia infekcji wirusami brodawczaka ludzkiego. *Ginekol Pol.* 2001, 72, 997-1004.
16. Clavel C, Cucherousset J, Lorenzato M. Negative human papillomavirus testing in normal smears selects a population at low risk for developing high-grade cervical lesions. *Br J Cancer.* 2004, 90, 1803-1808.
17. Branca M, Costa S, Mariani L. Assessment of risk factors and human papillomavirus (HPV) related pathogenic mechanisms of CIN in HIV-positive and HIV-negative women. Study design and baseline data of the HPV-Pathogenesis study. *Eur J Gynecol Oncol.* 2004, 25, 689-698.
18. Boulanger J, Sevestre H, Bauville E, [et al.]. Epidemiology of HPV infection. *Gynecol Obstet Fertil.* 2004, 32, 218-223.
19. Karube A, Sasaki M, Tanaka H, [et al.]. Human papilloma virus type 16 infection and the early onset of cervical cancer. *Biochem Biophys Res Commun.* 2004, 323, 621-624.
20. Meijer C, Walboomers J. Cervical cytology after 2000: where to go? *J Clin Pathol.* 2000, 53, 41-43.
21. Worda C, Huber A, Hudelist G, [et al.]. Prevalence of cervical and intrauterine human papillomavirus infection in the third trimester in asymptomatic women. *J Soc Gynecol Invest.* 2005, 12, 440-444.
22. Castle P, Hiller S, Rabe L, [et al.]. An association of cervical inflammation with high-grade cervical neoplasia in women infected with oncogenic human papillomavirus (HPV). *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2001, 10, 1021-1027.
23. Fehr M, Welti S. Human papilloma virus testing in cervical cancer screening. *Gynakol Geburtshilfliche Rundsch.* 2004, 44, 131-137.
24. Peto J, Gilham C, Deacon J. Cervical HPV infection and neoplasia in a large population-based prospective study: the Manchester cohort. *Br J Cancer.* 2004, 91, 942-953.
25. Armbruster-Moraes E, Ioshimoto L, Leao E, [et al.]. Presence of human papillomavirus DNA in amniotic fluids of pregnant women with cervical lesions. *Gynecol Oncol.* 1994, 54, 152-158.