

Ocena czynników ryzyka i częstości występowania DNA HPV typów onkogennych w komórkach nabłonka paraepidermalnego szyjki macicy, w trofoblaście oraz we krwi żyłnej kobiet ciężarnych

Risk factors and frequency of occurrence of HPV DNA of high oncogenic types in paraepidermal epithelium cells of the uterine cervix, in the trophoblast, and in the peripheral blood of pregnant patients

Tarka Agata¹, Szczepańska Małgorzata², Raczyńska Daria³, Pruski Dominik^{3,4}, Kędzia Witold^{3,4}, Opala Tomasz¹

¹ Wydział Nauk o Zdrowiu, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu

² Klinika Rozrodczości, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu

³ Pracownia Patofizjologii Szyjki Macicy, GPSK w Poznaniu

⁴ Klinika Onkologii Ginekologicznej, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu

Streszczenie

Wstęp: W okresie ciąży, wirusy wysoko onkogenne – typy 16, 18, 31, 33, 35, które dotąd pozostawały w stanie przewlekłego zakażenia, ulegają reaktywacji. Wśród potencjalnych sposobów transmisji HPV do płodu wymienia się bezpośrednie zakażenie perinatalne. W okresie ciąży analizuje się zstępującą drogę zakażenia poprzez krew.

Cel pracy: Ocena czynników ryzyka i częstości występowania DNA HPV typów wysokoonkogennych w komórkach nabłonka paraepidermalnego szyjki macicy, w trofoblaście oraz we krwi żyłnej kobiet ciężarnych.

Materiały i metoda: Badania przeprowadzono w grupie 185 kobiet ciężarnych hospitalizowanych w Oddziale Porodowym Ginekologiczno-Położniczego Szpitala Klinicznego Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu, w latach 2005-2006. Od każdej badanej kobiety pobrano przed porodem, przy zachowanych błonach płodowych, materiał komórkowy z tarczy i kanału szyjki macicy (185 prób) za pomocą szczoteczki typu Cervex-Brush i 4-5ml krwi żyłnej obwodowej (103 próby). Z każdego popłodu (138 prób, w tym 5 par bliźniąt) pobrano wycinek z płyty łożyska.

Adres do korespondencji:

Agata Tarka
Katedra i Klinika Zdrowia Matki i Dziecka; Wydział Nauk o Zdrowiu UM
60-535 Poznań, ul. Polna 33
tel. 061 84 19 618
e-mail: agatarka7@wp.pl

Otrzymano: 25.10.2008
Zaakceptowano do druku: 21.11.2008

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 przypadkach, co stanowi 29,70% badanych kobiet. W analizie czynników ryzyka rozwoju zakażenia HPV, nie wykazano istotnej różnicy statystycznej między pacjentkami DNA HPV HR pozytywnymi i negatywnymi. U jednej ze 103 ciężarnych, które wyraziły zgodę na identyfikację wirusa we krwi, stwierdzono obecność DNA HPV HR we krwi żyłnej i w nabłonku paraepidermalnym szyjki macicy (1/103 – 0,97% badanej populacji kobiet). W wycinkach z płyty łożyska, w 9 (6,52%) na 138 badanych przypadków stwierdzono obecność sekwencji DNA HPV HR.

Wnioski: Incydentalne lub przewlekłe zakażenie wywołane onkogennymi typami wirusa brodawczaka ludzkiego obecne w komórkach nabłonka paraepidermalnego szyjki macicy obserwuje się u około 30% kobiet ciężarnych. Obecność DNA HPV HR w komórkach trofoblastu matek HPV HR pozytywnych występuje rzadko i dotyczy poniżej 7% kobiet ciężarnych. Wirus brodawczaka ludzkiego sporadycznie jest obecny we krwi żyłnej ciężarnych.

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

Summary

Introduction: During pregnancy viruses of high oncogenic potential - types 16, 18, 31, 33, 35, which had so far remained in the state of chronic infection, undergo reactivation. Among the potential ways of HPV transmission to foetus, the direct perinatal infection is mentioned. In the antenatal period of pregnancy, a descending way of infection through blood is analyzed.

Objectives: The purpose of this study is to evaluate the risk factors and frequency of occurrence of HPV DNA of high oncogenic types in paraepidermal epithelium cells of the uterine cervix, in the trophoblast, and in the peripheral blood of pregnant patients.

Material and methods: The research included 185 pregnant women hospitalized in the Delivery Room, of the Gynecological and Obstetric Clinic of the Poznan Medical University, in years 2005-2006. All patients who took part in the research had been interviewed prior to delivery with the help of a pre-designed questionnaire. Samples of cellular material from the cervix were collected before the delivery (185 specimens). 4-5 ml of peripheral blood (103 specimens) were collected as well. The collection of the cellular material was performed with the use of Cervex-Brush. Samples of tissue from placenta (138 specimens, including 5 pairs of twins) were collected after delivery.

Results: The research concludes, that incidental or chronic infection evoked by HPV HR presence in paraepidermal epithelium cells of the uterine cervix has been observed in nearly 30% of pregnant women. The presence of HPV HR DNA in the placenta cells of the HPV HR positive mothers applies to less than 6,5% of the researched women. Identification of the genetic material of Papillomavirus in peripheral blood of pregnant women indicates that this occurrence is incidental. The analysis of the risk factor of the development of HPV infection has exerted that the positive result of molecular tests on the presence of HPV HR DNA concerns the population of young women from 18 to 30 years of age.

Conclusions: Incidental or persistent infection with highly oncogenic types of HPV present in cervix paraepidermal epithelium cells is observed in approximately 30% of pregnant women. The presence of DNA HPV HR in trophoblast cells of HPV HR positive mothers is diagnosed rarely, in less than 7% of pregnant women. Human Papilloma Virus is present in the peripheral blood of pregnant women sporadically. None of the currently known risk factors of HPV infection may be correlated with DNA HPV HR presence in pregnant women.

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

Wstęp

Przetrwale zakażenie wywołane wirusami brodawczaka ludzkiego typu 16, 18, 45 przyczynia się do powstania ponad 90% płaskonabłonkowych i 75% gruczolowych raków szyjki macicy. Obecnie szacuje się, że HPV 16 i 18 są najbardziej rozpowszechnionymi w populacji ludzkiej wirusami przenoszonymi drogą płciową. Wśród wszystkich wirusów HPV (*human papilloma virus*), typ 16 i 18 stanowi odpowiednio: 69,7% i 14,6% zakażeń w Europie i Ameryce Północnej, 67,6% i 17% zakażeń w Afryce Północnej, 57% i 12,6% zakażeń w Ameryce Środkowo-Południowej oraz 52,5% i 25,7% zakażeń w Azji Południowej.

Na podstawie najnowszych, dostępnych meta-analiz z roku 2007 opisujących epidemiologię HPV 16 i 18, De Sanjosé i wsp. jednoznacznie wskazują, że najwyższe na świecie rozpowszechnienie zakażeń wywołanych tymi wirusami dotyczy Europy Wschodniej [29]. W państwach należących do tego regionu geograficznego takich jak Polska częstość występowania HPV 16, 18 jest ponad czterokrotnie wyższa w porównaniu do rozpowszechnienia HPV 16,18 w Europie Zachodniej [9, 29]. Wnioski te sformułowano w wyniku zbiorczego zestawienia wyników badań 157 879 kobiet. Wśród głównych czynników zwiększających ryzyko rozwoju przetrwalego zakażenia wirusem brodawczaka ludzkiego, jak również raka szyjki macicy wymienia się ciążę i wielorództwo.

Ocena czynników ryzyka i częstości występowania DNA HPV typów onkogennych

Liczni autorzy wskazują na częstsze występowanie zakażenia HPV u ciężarnych w porównaniu do populacji kobiet, nie będących w ciąży [1, 2, 3, 4]. Według dostępnych danych szacuje się, że pomimo występowania analogicznych czynników ryzyka, w populacji kobiet ciężarnych, zakażenie HPV występuje dwukrotnie częściej niż u kobiet nieciężarnych [5].

Poznanie epidemiologii zakażeń HPV u kobiet w ciąży ma podwójne znaczenie. Po pierwsze infekcja wirusowa ciężarnej może mieć wymierny wpływ na ryzyko prenatalnej transmisji zakażenia do płodu jak również przebieg ciąży i dalszy rozwój noworodka. Zakażenie jaja płodowego występuje najczęściej na drodze wstępującej poprzez kolonizację trofoblastu. Po drugie współistnienie zakażenia onkogennym typem HPV w czasie ciąży może mieć wpływ na rozwój zakażenia przetrwałego u kobiety, które ma bezpośredni związek z inicjacją karcinogenezy szyjki macicy i stanowi kwalifikację pacjentki do grupy najwyższego ryzyka rozwoju patologii.

Cel pracy

Ocena czynników ryzyka i częstości występowania DNA HPV typów wysokoonkogennych w komórkach nabłonka paraepidermalnego szyjki macicy, w trofoblaście oraz we krwi żyłnej kobiet ciężarnych.

Materiał i metoda

Badania przeprowadzono w grupie 185 kobiet ciężarnych w drugim trymestrze ciąży (83 pierwiastki, 102 wieloródki) będących pod opieką Poradni Położniczej lub hospitalizowanych w Ginekologiczno-Położniczym Szpitalu Klinicznym Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu, w latach 2004-2006. Z każdą ciężarną przeprowadzono wywiad ukierunkowany na czynniki ryzyka zakażenia HPV; wiek inicjacji seksualnej, liczbę partnerów płciowych, wywiad położniczy. Średnia wieku badanych pacjentek wynosiła $27,5 \pm 5,2$ lat (przedział wieku od 18 do 44 roku życia). Średnia liczba ciąż przypadająca na pacjentkę wynosiła $1,9 \pm 1,0$.

Wymaz komórkowy na obecność DNA HPV HR (*high risk*) pobierano z tarczy i kanału szyjki macicy przed porodem, przy zachowanych błonach płodowych, za pomocą szczoteczki typu Cervex-Brush, ponadto od ciężarnych pobierano 4-5ml krwi żyłnej obwodowej. Z każdego popłodu pobierano wycinek z płyty łożyska.

Materiał badawczy stanowił DNA HPV HR izolowany metodą Fife'a, z następujących prób:

- 185 wymazów z tarczy i kanału szyjki macicy od kobiet ciężarnych
- 103 próby krwi żyłnej od kobiet ciężarnych
- 138 wycinków z płyty łożyska (5 dodatkowych prób z ciąż bliźniaczych)

Obecność DNA wysokoonkogennych typów HPV w badanym materiale oceniano przy użyciu testu AMPLICOR® Human Papilloma Virus (HPV) firmy Roche.

Wyniki

Badania przedporodowe

Wśród badanych kobiet 130 (70,27%) urodziło drogami natury, natomiast 55 (29,73%) – cięciem cesarskim. Jedenaście pacjentek urodziło przedwcześnie (6 - porodem drogami natury, 5 – cięciem cesarskim), pozostałe kobiety urodziły o czasie (124 – porodem 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 29,70% badanych kobiet.

Nie wykazano istotnej 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 ciąż ($1,8 \pm 1,0$ vs $1,9 \pm 1,0$, $p=NS$) i tydzień ciąży, w którym nastąpił poród ($39,5 \pm 2,0$ vs $39,0 \pm 2,5$, $p=NS$).

Tylko u jednej ze 103 badanych ciężarnych, które wyraziły zgodę na identyfikację wirusa we krwi, stwierdzono obecność DNA HPV HR we krwi żyłnej i w nabłonku paraepidermalnym szyjki macicy (1/103 – 0,97% badanej populacji kobiet). Oprócz tego u kobiety tej stwierdzono kliniczne objawy zakażenia ludzkim wirusem brodawczaka HPV w postaci kłykciny kończystych. Pacjentka ta miała ujemny wynik testu na obecność DNA HPV HR w komórkach trofoblastu.

Tabela I. Częstość występowania pozytywnego wyniku testu na obecność DNA HPV HR w materiale badawczym.

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	185*	55	29,70 %
Krew żylna ciężarnych	103**	1	0,97 %
Wycinek z płyty łożyska	138***	9	6,52 %

* 7 ciąż bliźniaczych

** 5 ciąż bliźniaczych

*** 5 par bliźniąt

Tarka A, et al.

W wycinkach z płyty łożyska w 9 na 138 badanych przypadkach stwierdzono obecność sekwencji DNA HPV HR (6,52%), co stanowi 16,36% pacjentek, u których stwierdzono DNA wirusowe w wymazie z tarczy i kanału szyjki macicy.

Nie wykazano znamiennej różnicy statystycznej porównując grupę pacjentek DNA HPV HR pozytywnych, u których stwierdzono obecność DNA HPV HR w materiale z płyty łożyska z grupą pacjentek, u których nie wykazano obecności DNA wirusa, pod względem następujących czynników ryzyka: wiek badanych ciężarnych ($25,5 \pm 3,5$ lat vs $29,5 \pm 5,0$ lat, $p=NS$), wiek inicjacji seksualnej ($17,5 \pm 1,5$ lat vs $19,0 \pm 2,0$ lat, $p=NS$), liczba przebytych ciąż ($1,8 \pm 1,3$ vs $1,8 \pm 1,0$, $p=NS$), liczba partnerów płciowych ($2,7 \pm 1,3$ vs $2,0 \pm 1,2$, $p=NS$).

Nie stwierdzono również, aby sposób ukończenia porodu wiązał się ze znamieną różnicą statystyczną w częstości transmisji wirusa do płyty łożyska. Kolonizację trofoblastu wirusem HPV HR wykazano u 10% pacjentek, które rodziły przez cięcie cesarskie i 25% pacjentek, które urodziły drogami natury ($p=NS$). U każdej z kobiet ciężarnych, u których wykryto obecność DNA HPV HR w wycinku z płyty łożyska lub krwi żyłnej, DNA HPV HR stwierdzono również w nabłonku paraepidermalnym szyjki macicy.

Dyskusja

Biorąc pod uwagę onkogenne właściwości trzynastu najbardziej rozpowszechnionych typów wirusów brodawczaka ludzkiego oraz fakt, że zakażenia te są domeną kobiet przed ukończonym 25 rokiem życia, należy rozważyć konsekwencje obecności HPV dla zdrowia i życia zarówno młodej kobiety, jak i płodu oraz noworodka w sytuacji, gdy infekcja wirusowa dotyczy ciężarnej. Szczególnie ostatnie lata, które poszerzyły znacząco naszą wiedzę o możliwych konsekwencjach zakażenia HPV w okresie perinatalnym oraz okołoporodowym sprawiły, że coraz więcej uwagi poświęca się analizie częstości występowania infekcji HPV u kobiet ciężarnych oraz wpływu zakażenia na płód i noworodka. Porównuje się częstość występowania infekcji HPV u kobiet ciężarnych do kobiet nieciężarnych. Analizuje się czynniki ryzyka rozwoju zakażenia HPV w okresie ciąży i w czasie bezpośrednio ją poprzedzającym. Wielu badaczy podkreśla, że u kobiet ciężarnych stwierdza się od 2 do 2,5-krotnie częstsze występowanie infekcji HPV w obrębie szyjki macicy w porównaniu do kobiet nieciężarnych [6, 7, 8, 9, 10, 11, 12].

Niepokojące są doniesienia epidemiologiczne, które dokumentują wyraźnie częstsze występowanie u ciężarnych infekcji HPV wywołanej typami wysokiego ryzyka onkogenego (13,8%) w porównaniu do zakażeń typami niskiego ryzyka, których występowanie szacowane jest na 11,4% [13, 14, 15, 16, 17, 18].

W okresie ciąży najczęściej aktywizacji ulegają wirusy HPV 16, 18, 31, 33, 35, jak również HPV 6, 11 [19, 20]. Od dawna sugerowano na podstawie obserwacji klinicznych, że zarówno rozwój infekcji, jak i późniejsze ustąpienie jej objawów klinicznych, może mieć związek ze zmianą poziomu hormonów steroidowych we krwi ze szczególnym uwzględnieniem progesteronu oraz fizjologiczną modyfikacją odpowiedzi immunologicznej obserwowanej w czasie ciąży. Obniżoną odpowiedź immunologiczną limfocytów T oraz wpływ zmian hormonalnych na odpowiedź komórkową u kobiet ciężarnych

udowodniono już wiele lat temu [21, 22, 23]. Dynamiczny postęp wiedzy o biologii wirusa brodawczaka ludzkiego, jaki miał miejsce przez ostatnie dziesięć lat spowodował, że dzisiaj znamy już rolę sekwencji GRE w genomie HPV, która poprzez swoją analogię z ludzkim receptorem glukokortykoidowym, umożliwia wykorzystanie zmian w gospodarce hormonalnej, zachodzących w organizmie kobiety ciężarnej, jako czynnika inicjującego replikację genów wirusowych. Element GRE wiąże receptory dla progesteronu i estrogenów [24, 25]. Udowodniono synergistyczne działanie niskich wartości 2 hydroksyestronu i 16 alfa hydroksyestronu z infekcją HPV [26]. Każda ciąża u kobiety zakażonej przewlekłym onkogenym typem wirusa brodawczaka ludzkiego, która dodatkowo może być pod wpływem innych czynników ryzyka rozwoju śródna-błonkowej neoplazji, stanowi akcelerator molekularnego mechanizmu kancerogenezy uruchamianego przez onkoproteiny E6 i E7 HPV w obrębie komórek nabłonka paraepidermalnego szyjki macicy. Dzisiaj zdając sobie sprawę ze specyficznej roli, jaką przypisuje się okresowi ciąży w życiu kobiety HPV HR pozytywnej w kontekście ryzyka rozwoju CIN należy dążyć do sprecyzowania rzeczywistej skali problemu.

Temu kierunkowi służą również badania zrealizowane w ramach niniejszej pracy. Na plan pierwszy wysuwają się zagadnienia częstości występowania zakażenia HPV HR u kobiet ciężarnych w Polsce oraz próba zdefiniowania czynników ryzyka obecności tego zakażenia u kobiet w ciąży. Według dostępnych źródeł, odsetek pozytywnych wyników testów molekularnych na obecność DNA HPV HR u kobiet ciężarnych wynosi od 4% do ponad 20% [4, 27]. Według Nowaka i wsp. częstość występowania DNA HPV 16 i 18 u ciężarnych wynosi 4,5% [27]. Na ten stosunkowo niski odsetek zakażeń ciężarnych kobiet może mieć wpływ dobór grupy badanej, do której autorzy zakwalifikowali wyłącznie pacjentki z prawidłowym wynikiem wymazu cytologicznego. Inni autorzy podają znacznie wyższy odsetek wyników pozytywnych testu na obecność DNA HPV HR u ciężarnych. Takakuwa i wsp. szacują współczynnik ciężarnych zakażonych wirusem HPV wysokiego ryzyka onkogenego na 13% [4].

Wyniki badań nad rozpowszechnieniem zakażenia HPV HR wśród ciężarnych otrzymane w toku realizacji celów niniejszej pracy wykazały obecność materiału genetycznego wirusa brodawczaka ludzkiego u 29,72% badanych. Ten stosunkowo wysoki odsetek wyników pozytywnych może mieć związek z faktem, że w ramach wykonywanych badań posługiwano się testem AMPLICOR HPV umożliwiającym identyfikację wszystkich 13 typów onkogennych wirusów brodawczaka ludzkiego. Stąd odsetek pozytywnych wyników końcowych stanowi swoistą „wypadkową” ryzyka obecności zakażenia wywołanego onkogennymi typami HPV bez precyzowania, który z onkogennych wirusów jest obecny u danej pacjentki. Należy pamiętać, że większość autorów jest zgodna w kwestii częstej obecności u jednej kobiety, mieszanego zakażenia wirusowego wywołanego przez kilka typów HPV HR [28].

Wracając jednak do danych cytowanych we wstępie do niniejszej pracy, należy stwierdzić, że uzyskany w ramach zrealizowanych badań wysoki, bo aż ponad 29% współczynnik zakażonych ciężarnych jest zgodny z najnowszymi doniesieniami de Sanjose dotyczącymi danych o epidemiologii zakażeń HPV w Europie [29].

Ocena czynników ryzyka i częstości występowania DNA HPV typów onkogennych

Kolejnym aspektem, który niewątpliwie mógł mieć wpływ na stosunkowo wysoki współczynnik kobiet zakażonych HPV HR uzyskany w toku realizacji niniejszej pracy jest dobór grupy badanych kobiet. Do analizy obecności DNA HPV HR dopuszczono zarówno pacjentki z prawidłowym jak i nieprawidłowym wynikiem wymazu cytologicznego. Wynik badania cytologicznego wykonanego w okresie ciąży lub podawany przez pacjentkę w wywiadzie nie był traktowany jako element kwalifikacji do grupy badanej.

Kolejnym czynnikiem, który mógł mieć wpływ na ostateczną wartość odsetka (29,72%) ciężarnych zakażonych HPV HR ma charakter Oddziału Porodowego, w ramach którego realizowano badania. Oddział Porodowy Ginekologiczno-Położniczego Szpitala Klinicznego Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu jest placówką III stopnia referencyjności w zakresie opieki położniczej. Z tego względu szpital ten charakteryzuje specyficzny profil hospitalizowanych ciężarnych z przewagą patologii przebiegu ciąży i porodu. Niektóre czynniki ryzyka porodu przedwczesnego pokrywają się z czynnikami ryzyka rozwoju patologii szyjki macicy. Przykładowo można wymienić złożone pod kątem etiologii zakażenie środowiska pochwy, szyjki macicy będące źródłem zakażenia wewnątrzrodniowego, rozwijającego się drogą wstępującą. Niski status socjo-ekonomiczny ciężarnych, wielorództwo, dieta uboga w antyoksydanty czy palenie tytoniu mogące w konsekwencji upośledzać prawidłową funkcję popłodu a zarazem obniżać populację komórek Langerhansa należących do frakcji komórek prezentujących antygeny wirusowe układowi immunologicznemu człowieka. Przykłady wspólnych mianowników w ramach analogicznych czynników ryzyka patologii położniczych i onkologicznych można mnożyć. W ramach przeprowadzonych badań nie wykazano indywidualnego, istotnego statystycznie znaczenia żadnego spośród znanych powszechnie czynników ryzyka rozwoju zakażenia HPV HR dla badanej populacji kobiet ciężarnych. Jedną z przyczyn niepowodzenia dokonanej analizy jest stosunkowo niski wiek badanej populacji (27,5±5 lat kobiety DNA HPV HR pozytywne vs 28,0±5,0 lat kobiety DNA HPV HR negatywne).

Uważa się, że u młodych kobiet zakażenia wywołane wirusem brodawczaka ludzkiego występują stosunkowo często i mają charakter przede wszystkim incydentalny. Nie zmienia to jednak faktu, że ciąża u kobiety DNA HPV HR pozytywnej może być czynnikiem sprzyjającym rozwojowi zakażenia przetrwałego, czyli podstawowego czynnika ryzyka rozwoju śród nabłonkowej neoplazji i w dalszej konsekwencji raka szyjki macicy.

Jedno z najważniejszych pytań, na które poszukuje się aktualnie odpowiedzi, porusza zagadnienie obecności wirusa brodawczaka ludzkiego we krwi kobiet z pozytywnym wynikiem testu na obecność DNA HPV HR, w wymazie pobranym z tarczy i kanału szyjki macicy. Ukazały się publikacje identyfikujące DNA HPV we krwi kobiet z rakiem szyjki macicy szczególnie w zaawansowanym stadium klinicznym [30]. Stanowi to pośredni dowód na możliwość penetracji wirusa brodawczaka ludzkiego do płodu drogą zstępującą, krwiopochodną. Należy jednak pamiętać, że wirusy brodawczaka ludzkiego nie namnażają się we krwi chorego. Łożysko kobiece, typu krwiokosmkowego, jest elementem jaja płodowego.

Pośredniczy w wymianie między matką a płodem oraz jest źródłem hormonów białkowych (gonadotropina kosmówkowa, laktogen łożyskowy) i steroidowych (progesteron, estrogeny). Wirusy potencjalnie obecne we krwi matki mogłyby drogą naczyń krwionośnych przedostawać się do przestrzeni międzykosmkowej łożyska i tworzyć tam ogniska zapalne. Stąd następnie drogą naczyń pępowinowych przenikać do naczyń włosowatych płodu, doprowadzając do transmisji zakażenia. Mówimy wtedy o zakażeniu przezłożyskowym, które powstaje jako skutek obecności DNA HPV we krwi matki i do którego może dojść w każdym momencie ciąży [31, 32].

Tseng i wsp. wykazał, że wirus HPV 16 może przechodzić przez łożysko i opisał jego obecność we krwi żyłnej ciężarnych z rozległą infekcją wirusową narządów płciowych, jak i we krwi pępowinowej u 7 noworodków tych matek [33].

Badania zrealizowane w ramach niniejszej pracy pozwoliły wykryć w pojedynczym przypadku na 103 analizowane próby pochodzące od ciężarnych obecność DNA HPV HR we krwi żyłnej matki. Potwierdzona w ramach niniejszej pracy obecność DNA HPV HR zarówno we krwi żyłnej ciężarnych jak i w trofoblastie nie pozwalają wykluczyć ryzyka krwiopochodnej drogi zakażenia płodu.

Wnioski

1. Incydentalne lub przewlekłe zakażenie wywołane onkogennymi typami wirusa brodawczaka ludzkiego obecne w komórkach nabłonka paraepidermalnego szyjki macicy obserwowane u około 30% kobiet ciężarnych.
2. Obecność DNA HPV HR w komórkach trofoblastu matek HPV HR pozytywnych występuje rzadko i dotyczy poniżej 7% kobiet ciężarnych DNA HPV HR pozytywnych.
3. Identyfikacja materiału genetycznego wirusa brodawczaka ludzkiego we krwi żyłnej ciężarnych wskazuje na incydentalne jego występowanie.
4. Dla żadnego spośród znanych czynników ryzyka rozwoju zakażenia HPV nie wykazano indywidualnej, istotnej korelacji z obecnością DNA HPV HR u ciężarnych.

Piśmiennictwo

1. Hinkula M, Pukkala E, Kyyrönen 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.
2. Karowicz-Bilińska A. Zakażenie latentne wirusem brodawczaka ludzkiego kobiet ciężarnych a kolonizacja łożyska HPV – doniesienie wstępne. *Ginekol Pol*. 2007, 78, 966-970.
3. 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.
4. Takakuwa K, Mitsui T, Iwaskita M, [et al.]. Studies on the prevalence of human papillomavirus in pregnant women in Japan. *J Perinat Med*. 2006, 34, 77-79.
5. Hernandez-Giron C, Smith J, Lorincz A, [et al.]. The prevalence of high-risk HPV infection in pregnant women from Morelos, Mexico. *Salud Publica Mex*. 2005, 47, 423-429.
6. Derkay C. Recurrent respiratory papillomatosis. *Laryngoscope*. 2001, 111, 57-69.
7. Derkay C. Task force on recurrent respiratory papillomas. A preliminary report. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 1995, 121, 1386-1391.
8. Derkay C, Rimell F, Thompson J. Recurrent respiratory papillomatosis, *Head Neck*. 1998, 20, 418-424.

Tarka A, et al.

9. de Sanjosé S, Almirall R, Lloveras B, [et al.]. Cervical human papillomavirus infection in the female population in Barcelona, Spain. *Sex Transm Dis.* 2003, 30, 788-793.
10. de Villiers E. Heterogeneity of the human papillomavirus group. *J Virol.* 1989, 63, 4898-4905.
11. de Villiers E. Human papillomavirus infection in women without and with abnormal cervical cytology. *Lancet*, 1987, 2, 703-705.
12. de Villiers E. Human papillomavirus DNA in women without and with cytological abnormalities: results of a five years follow-up study. *Gynecol Oncol.* 1992, 44, 33-39.
13. Basta A. 2-nd international congress of papillomavirus in human pathology. Paris, 1994.
14. Cox M, Meanwell C, Maitland N, [et al.]. Human papillomavirus type -16 homologous DNA in normal human ectocervix. *Lancet.* 1986, 2, 157-158.
15. Ferenczy A. Pathology of the female genital tract. *Springer Verlag.* 1982, 184-222.
16. Freitag P, Drazdakova M, Zivny J. Prevalence of HPV infection and histologic correlations. *Ceska Gynekol.* 1996, 61, 150-153.
17. Kwaśniewska A. Częstość występowania infekcji HPV u kobiet w przebiegu ciąży i porodu. Red. Słomko Z. *Klin Perinat Ginekol.* 1995, 10, 180-184.
18. Schneider A, Oltersdorf T, Schneider V, [et al.]. Distribution pattern of human papilloma virus 16 genome in cervical neoplasia by molecular in situ hybridization of tissue sections. *Int J Cancer.* 1987, 39, 717-721.
19. Chang-Claude J, Schneider A, Smith E, [et al.]. Longitudinal study of the effects of pregnancy and other factor on detection of HPV. *Gynecol Oncol.* 1996, 60, 355-362.
20. Hillman R, Ryait 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.
21. Hsu C. Peripheral blood lymphocyte responses to phytohemagglutinin and pokeweed mitogen during pregnancy. *Proc Soc Exp Biol Med.* 1974, 146, 771-775.
22. Purtilo D, Hallgren H, Yunis E. Depressed maternal lymphocyte response to phytohemagglutinin in human pregnancy. *Lancet.* 1972, 1, 769-771.
23. Yu V, Waller C, MacLennan I. Lymphocyte reactivity in pregnant women and newborn infants. *Br Med J.* 1975, 1, 428-432.
24. Chan W, Klock G, Gernard H. Progesterone and glucocorticoid response elements occur in the long control regions of several human papillomaviruses involved in anogenital neoplasia. *J Virol.* 1989, 63, 3261-3269.
25. Goździcka-Józefiak A, Fik E, Kędzia W, [i wsp.]. Oddziaływanie DNA ludzkiego wirusa papilloma (Typ 16) z czynnikami komórkowymi i ich rola w etiologii nowotworów szyjki macicy. Red. Słomko Z. *Klin Perinat Ginekol.* 1995, 15.
26. Kędzia H, Goździcka-Józefiak A, Spaczyński M. Rola ludzkiego wirusa papilloma (HPV) w etiologii raka szyjki macicy. Red. Słomko Z. *Klin Perinat Ginekol.* 1993, t 1, 17-25.
27. Nowak Z, Karowicz-Bilińska A. Zakażenie wirusem brodawczaka ludzkiego z uwzględnieniem onkogenności oraz obecności wybranych czynników ryzyka, u kobiet ciężarnych z prawidłowym wynikiem badań cytologicznych. *Ginekol Pol.* 2007, 78, 678-689.
28. Kędzia W. Analiza czynników komórkowych i ustrojowych w procesie kancerogenezy komórek nabłonka paraepidermalnego szyjki macicy zakażonych wirusem brodawczaka ludzkiego. Rozprawa habilitacyjna. Poznań: *Wydawnictwo Naukowe UAM.* 2003.
29. de Sanjosé S, Diaz M, Castellsagué X, [et al.]. Worldwide prevalence and genotype distribution of cervical human papillomavirus DNA in women with normal cytology: a meta-analysis of studiem. *Lancet Infect Dis.* 2007, 7, 453-459.
30. Kędzia W, Olejnik A, Schmidt M, [et al.]. The level of antibody against E6 HPV16 oncoprotein in blood sera of women with chronic HPV16 infection and cervical cancer. *Eur J Gynaecol Oncol.* 2006, 27, 65-68.
31. Collier L, Oxford J. *Wirusologia*, Warszawa: PZWL, 1995.
32. Kędzia W, Słomko Z. Epidemiologia i profilaktyka zakażeń okoloporodowych. W: *Medycyna perinatalna.* Red. Słomko Z. Warszawa: PZWL, 1986.
33. Tseng C, Lin C, Wang R, [et al.]. Possible transplacental transmission of human papillomaviruses. *Am J Obstet Gynecol.* 1992, 166, 35-40