

Zakażenie latentne wirusem brodawczaka ludzkiego kobiet ciężarnych a kolonizacja łożyska HPV – doniesienie wstępne

The latent infection of human papilloma virus in pregnant woman and colonization of placenta – preliminary report

Karowicz-Bilińska Agata

Zakład Fizjopatologii Narządu Rodnego Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

Streszczenie

Zakażenie wirusem brodawczaka ludzkiego może przebiegać w formie ukrytej, bez zmian cytologicznych i klinicznych charakterystycznych dla tej infekcji. Istnieją obserwacje sugerujące możliwość przeniesienia zakażenia na organizm płodu. Wśród przyczyn zespołu ograniczonego wzrastania płodu jest wymieniane również zakażenie wirusem brodawczaka ludzkiego.

Cel pracy: Celem pracy było stwierdzenie obecności DNA wirusa brodawczaka ludzkiego wśród kobiet z prawidłowymi wynikami badania cytologicznego, w materiale pobieranym z szyjki macicy oraz w łożyskach pochodzących z ciąży powikłanych zespołem ograniczonego wzrastania płodu.

Materiał i metody: Materiał stanowiły wymazy z tarczy części pochwowej szyjki macicy pobrane w III trymestrze ciąży oraz wycinki z centralnej części łożyska pobierane po porodzie. Grupa badana liczyła 54 kobiety ciężarne z ciążą powikłaną zespołem ograniczonego wzrastania płodu o średnim nasileniu – między 5 a 9 centylem, bez obecności uchwytnych przyczyn IUGR. Grupę kontrolną utworzono z ciężarnych z fizjologicznym przebiegiem ciąży, z prawidłową masą urodzeniową płodów. W materiale z szyjki macicy i z łożysk za pomocą techniki PCR i zestawu Human Papillomavirus Typing Set (TaKaRa, Japonia) wykrywano obecność DNA HPV oraz wykonywano typowanie w kierunku wirusów onkogennych i nieonkogennych.

Wyniki: W grupie kobiet z prawidłowym przebiegiem ciąży oraz eutrofią płodów nie wykryto obecności DNA wirusa brodawczaka ludzkiego. W grupie ciąż powikłanych zespołem ograniczonego wzrastania płodu stwierdzono obecność DNA HPV w 3 przypadkach – 2 razy typ 16 i 1 raz typ 18 zarówno w szyjce macicy jak i w łożysku.

Wnioski: 1. Bezobjawowe zakażenie wirusem brodawczaka ludzkiego o wysokim ryzyku onkogenezy może być przyczyną transmisji wirusa do płodu.

2. Obecność zakażeń HPV wysokiego ryzyka w grupie kobiet z ciążami powikłanymi zespołem ograniczonego wzrastania płodu może sugerować wpływ tego zakażenia na powstanie IUGR.

Słowa kluczowe: **HPV / ciąża / zakażenie /**

Adres do korespondencji:

Karowicz-Bilińska Agata
Zakład Fizjopatologii i Narządu Rodnego
UM w Łodzi
Łódź, ul. Wileńska 37
e-mail: agakar@interia.pl

Otrzymano: 15.10.2007

Zaakceptowano do druku: 15.11.2007

Abstract

Human papilloma virus infection may have a latent form without characteristic changes in Pap-smears. Some data suggests there exists a possibility of materno-foetal transmission of the HPV infection. HPV infection may be one of the possible reasons for IUGR.

Aim: *The main aim of the study was to find DNA HPV in the Pap-smear and placentas in pregnancy complicated by the intrauterine growth restriction.*

Material and methods: *In two groups of women with normal Pap-smears, the material for DNA presence was taken from the uterine cervix and from the central part of placenta after the delivery. The study group consisted of pregnant women with the pregnancy complicated by fetal growth restriction. The control group consisted of women with normal fetal weight pregnancy. In cervical smears and placental fragments the presence of HPV DNA and typing of HPV using the PCR method has been done.*

Results: *In the control group the presence of low risk types of HPV was found but DNA HPV wasn't present in the placental fragments. In the study group, in 4 cases high risk HPV DNA was found in cervical smears and in 3 of those cases HPV DNA was also present in the placental fragments. In two cases it was type 16, in one – type 18.*

Conclusions: *The latent form of high risk HPV infection might be the reason for materno-foetal transmission of HPV. The high rate of high oncogenic risk types of HPV in the group of pregnancies complicated by IUGR might suggest the correlation between HPV infection and IUGR etiology.*

Key words: **HPV / pregnancy / infection /**

Wstęp

Badania epidemiologiczne i kliniczne wykazały związek między występowaniem śródnowonarodkowej neoplazji i raka szyjki macicy, a zakażeniem wirusem brodawczaka ludzkiego (HPV). Obecność DNA HPV typu onkogenego stwierdzana jest w ponad 90% przypadków raka inwazyjnego oraz w około 50-80% przypadków neoplazji średniego i dużego stopnia [1]. Rozwój i progresja zmian na szyjce macicy jest związana z latentną formą zakażenia HPV wysokiego ryzyka [2].

Zakażenie latentne może być wykryte tylko za pomocą stwierdzenia obecności DNA wirusa, ponieważ w badaniu cytologicznym i klinicznym brak jest charakterystycznych dla tej infekcji cech w obrębie komórek nabłonka [3, 4].

Zespół ograniczonego wzrastania płodu (IUGR, FGR) polega na niedoborze masy wynikającym z zaburzeń wymiany między matką a płodem. Najczęstszą przyczyną pojawienia się tego stanu jest nieprawidłowa migracja trofoblastu powodująca powstawanie naczyń wysokooporowych, które w późniejszym okresie ciąży nie zapewniają prawidłowego przepływu krwi [5, 6, 7].

Ze względu na patogenезę i czas powstania zaburzeń wymiany między matką a płodem istnieją trzy typy hipotrofii. Hipotrofię I typu- symetryczną wywołują najczęściej czynniki infekcyjne działające przed 17 tygodniem ciąży. Wśród nich wymienia się wirusa różyczki, opryszczki typu II (HSV 2), ospy wietrznej, HIV, brodawczaka ludzkiego HPV, parwowirusy oraz cytomegalii CMV [8].

Cel pracy

Celem pracy była ocena częstości występowania zakażenia wirusem brodawczaka ludzkiego u kobiet ciężarnych w ciąży fizjologicznej oraz powikłanej zespołem ograniczonego wzrastania płodu oraz ocena obecności DNA HPV wysokiego ryzyka w łożyskach z tych ciąży.

Materiał i metody

Badania zostały przeprowadzone w latach 2005-2007 wśród kobiet ciężarnych hospitalizowanych w Klinice Patologii Ciąży I Katedry Ginekologii i Położnictwa Uniwersytetu Medycznego w Łodzi. Na badanie uzyskano zgodę Komisji Bioetycznej UM w Łodzi nr RNN/8/05/KE/2005.

Grupę badaną utworzono z ciężarnych, u których stwierdzono za pomocą badania ultrasonograficznego zespół ograniczonego wzrastania płodu, a masa urodzeniowa noworodków kwalifikowała je poniżej 10 centyla. Grupa badana liczyła 54 ciężarne będące w III trymestrze ciąży. Grupę kontrolną utworzono z 20 zdrowych kobiet ciężarnych, u których ultrasonograficznie potwierdzono prawidłową masę płodów i które urodziły donoszone eutroficzne noworodki. Wszystkie kobiety rozwiązywane były drogą planowego cięcia cesarskiego.

U wszystkich kobiet ciężarnych pobierano badanie cytologiczne z okolicy strefy przekształceń podczas badania wstępnego oraz materiał do oznaczania obecności wirusa brodawczaka ludzkiego (HPV).

Podczas cięcia cesarskiego po wydobyciu łożyska pobierano fragment łożyska. Miejsce pobrania, celem uzyskania obiektywizacji wyników, znajdowało się w centralnej części łożyska w odległości około 2cm od przyłączenia pępowiny, a wielkość wycinka wynosiła około 2x2cm.

Fragment łożyska pobierany był w warunkach sterylnych, umieszczony natychmiast w pojemniku z 10% roztworem formaliny a następnie przekazywany do dalszego opracowania i obróbki technicznej.

Pobraną materiał umieszczano w probówce Eppendorfa, dodawano 180µl buforu lizującego do próbki a następnie 20µl proteinazy K, mieszano przez worteksowanie, inkubowano probówkę 2 godziny w 55°C w łaźni wodnej, dodawano 200µl roztworu lizującego i inkubowano w 70°C przez 10 minut, dodawano 200µl 96% etanolu i mieszano przez worteksowanie 10 sekund, a następnie przenoszono zawartość probówki do kolumnienek dostarczonych w zestawie (*Gen Eluate Nucleic Acid binding column/2ml collection tube*) i wirowano przy 6500g przez 1 minutę.

Zakażenie latentne wirusem brodawczaka ludzkiego...

Usuwno próbkę z płynem i umieszczano kolumnę w nowej próbce zbierającej, dodawano 500µl roztworu *Wash solution* do kolumny i wirowano przy obrotach 6500g przez 1 minutę, przemywano kolumnę ponownie 500µl roztworem *Wash solution* wirując przy 12000g przez 3 minuty, usuwno próbkę z płynem i prowadzono elucję z użyciem 200µl roztworu elucyjnego wirując przy 6500g przez 1 minutę, dokonywno pomiarów spektrofotometrycznych stężenia końcowego DNA. Uzyskany DNA wykorzystywano w reakcji łańcuchowej polimerazy.

W celu wykrycia wirusa HPV niskiego lub wysokiego ryzyka została przeprowadzona reakcja PCR z zastosowaniem komercyjnie dostępnego zestawu *PCR Human Papillomavirus Typing Set* (TaKaRa, Japonia).

W badaniach zostały zastosowane dwie pary 20-nukleotydowych starterów, których sekwencje odpowiadają fragmentom sekwencji genów wirusowych E6 i E7 HPV. Para HPVpU-1M/HPVpU-2R pozwala na amplifikację DNA HPV z grupy wysokiego ryzyka onkologicznego (HPV 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52b, 58), natomiast para HPVpU-31B/HPVpU-2R na amplifikację DNA HPV grupy niskiego ryzyka onkologicznego (HPV 6, 11).

W przypadkach, gdy długość zamplifikowanych fragmentów DNA wynosiła 228 – 268 bp., produkty reakcji PCR poddawano oczyszczaniu metodą fenol/chloroform a następnie w celu identyfikacji typów wirusa trawiono określonymi enzymami restrykcyjnymi (37°C, 1godz.).

Analizę statystyczną przeprowadzono w oparciu program Statistica PL.

Porównanie średnich między grupami w przypadku nieodrzućenia hipotezy o normalności rozkładu na poziomie istotności $p=0,05$ wykonano testem t Studenta dla prób niezależnych, a w przypadku odrzućenia hipotezy o normalności rozkładów stosowano nieparametryczny test U Manna Whitney'a.

Wyniki

Do obydwu grup zakwalifikowano jedynie kobiety ciężarne z prawidłowymi wynikami badania cytologicznego, bez cech zakażenia wirusem brodawczaka ludzkiego, co zostało potwierdzone przez doświadczanego patomorfologa. Charakterystykę grup przedstawiono w tabeli I.

Średni wiek kobiet ciężarnych w obydwu grupach był podobny, również odsetek pierwiastek i wieloródek nie różnił się w porównywanych grupach.

W badanym materiale w grupie ciężarnych z ciążą powikłaną zespołem opóźnionego wzrastania płodów stwierdzono 4 przypadki zakażenia wirusami brodawczaka ludzkiego typów onkogennych.

Późniejsza analiza oceniająca typ wirusa wykazała obecność HPV 16 u trzech z zakażonych kobiet ciężarnych i u jednej HPV 18. W tej grupie stwierdzono również 2 przypadki zakażenia wirusem o nieonkogenym HPV6. W grupie kontrolnej nie wykryto obecności DNA wirusów o wysokim ryzyku onkogenezy, wykryto jeden przypadek zakażenia wirusem niskiego ryzyka, HPV6. Wyniki przedstawiono w tabelach II i III.

Tabela I. Charakterystyka grup.

Grupa	Średnia wieku w latach	Pierwiastki		Wieloródki		Liczebność grup	
		N	%	N	%	N	%
Badana	27,6	25	46,2	29	53,8	54	100
Kontrolna	25,4	7	35,0	13	65,0	20	100
Ogółem	26,8	32	43,2	42	56,8	74	100

Tabela II. Analiza obecności DNA wirusa brodawczaka ludzkiego w porównywanych grupach.

Grupa	Zakażenie HPV wysokiego ryzyka		Zakażenie HPV niskiego ryzyka		Liczebność grup	
	N	%	N	%	N	%
Badana	4	7,4	2	3,7	54	100
Kontrolna	0	0	1	5	20	100
Ogółem	4	5,4	2	2,7	74	100

Tabela III. Analiza typowania DNA wirusa brodawczaka ludzkiego w porównywanych grupach.

Grupa	Zakażenie HPV typu 16		Zakażenie HPV typu 18		Zakażenie HPV typu 6		Liczebność grup	
	N	%	N	%	N	%	N	%
Badana	3	5,6	1	1,8	2	3,7	54	100
Kontrolna	0	0	0	0	1	5	20	100
Ogółem	3	4,0	1	1,3	3	4,0	74	100

Tabela IV. Analiza obecności DNA wirusa brodawczaka ludzkiego oraz jego typowanie w preparatach łożysk w porównywanych grupach.

Grupa	Zakażenie HPV wysokiego ryzyka		Zakażenie HPV typem 16		Zakażenie HPV typem 18		Zakażenie HPV wysokiego ryzyka		Liczebność grup	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Badana	3	5,6	2	3,7	1	1,8	0	0	54	100
Kontrolna	0	0	0	0	0	0	0	0	20	100
Ogółem	3	4,0	2	2,6	1	1,3	0	0	74	100

W pierwszym etapie analizy łożysk stwierdzono obecność DNA HPV wysokiego ryzyka w 3 wycinkach łożysk z grupy kobiet z ciążą powikłaną zespołem ograniczonego wzrastania płodu, w grupie kontrolnej nie wykryto obecności DNA HPV wysokiego ryzyka. Typując wirusy o wysokim ryzyku onkogenezy stwierdzono obecność typu 16 w dwóch przypadkach oraz typ 18 w jednym przypadku. Obecność DNA wirusa i jego onkogenność była zgodna z wynikami uzyskanymi z materiału z szyjki macicy.

W łożyskach oceniono również obecność DNA HPV niskiego ryzyka – nie wykryto obecności DNA wirusów o niskim ryzyku onkogenezy wśród kobiet ciężarnych obydwu grup. (Tabela IV).

Stwierdzono obecność DNA HPV onkogennych w obrębie łożyska w 2 z 3 przypadków, w których stwierdzono obecność latentnej infekcji HPV 16 w materiale pobranym z szyjki macicy oraz współistnienie obecności DNA HPV 18 w jednym przypadku zarówno w materiale pobranym z szyjki jak i z łożyska.

U ciężarnych, u których wykryto zakażenie typem 6 nie potwierdzono obecności DNA HPV w łożyskach. Stwierdzono dodatnią korelację między obecnością DNA wirusów wysokiego ryzyka w śluzie szyjkowej a obecnością w wycinkach z łożyska. Nie stwierdzono takiej korelacji w przypadku zakażenia HPV niskiego ryzyka.

Dyskusja

Badanie przeprowadzone za pomocą techniki PCR wśród kobiet ciężarnych będących w III trymestrze ciąży zarówno w grupie kobiet z ciążą powikłaną zespołem ograniczonego wzrastania płodu, jak i niepowikłaną, potwierdziło bezobjawowe zakażenie HPV. Wyższy odsetek infekcji zarówno typami nieonkogennymi jak i onkogennymi stwierdzono w grupie ciąż powikłanych zespołem opóźnionego wzrastania płodu, co może sugerować udział wirusa brodawczaka ludzkiego w patogenezie tego zespołu. Rozwój metod diagnostycznych - technik molekularnych pozwala dokładnie określić typ wirusa i tym samym ocenić zagrożenie [9].

Stwierdzono większą częstość występowania DNA HPV typu 16 w porównaniu do 18, co zgodne jest z obserwacjami przeprowadzonymi zarówno wśród kobiet ciężarnych jak i nieciężarnych [10, 11, 12].

Podobną zależność potwierdził Nowak wśród kobiet ciężarnych z latentną formą zakażenia HPV [3].

Współistnienie obecności DNA wirusa brodawczaka ludzkiego w materiale pobranym z szyjki macicy oraz w wycinkach z łożyska jest faktem wskazującym na kolonizację organizmu płodu podczas ciąży [4].

W grupie kobiet z ciążami powikłanymi zespołem ograniczonego wzrastania płodu stwierdzono zwiększoną w stosunku do grupy ciąż fizjologicznych częstość zakażeń latentnych HPV, potwierdzając jednocześnie możliwość kolonizacji organizmu płodu przez obecność DNA HPV w łożysku.

Wirusy o wysokim ryzyku onkogenezy znajdowane są również w płynie owodniowym i są najprawdopodobniej zdolne do kolonizacji organizmu płodu [13].

Brak jest jak dotąd potwierdzenia, czy w efekcie zakażenia wewnątrzmacicznego typem onkogennym HPV, można po upływie kilkunastu lat przewidzieć powstanie zmian nowotworowych na tym tle [14, 15].

Ciąża jest stanem prawdopodobnie ułatwiającym rozwój zakażenia, co spowodowane jest wysokim stężeniem progesteronu mogącym ułatwiać transkrypcję i replikację HPV przez element odpowiedzi glukokortykoidy/progesteron, odkryty w regionie LCR genomu wirusa [6]. Prawdopodobnie z tego powodu u kobiet ciężarnych wzrasta również ryzyko progresji zmian dysplastycznych.

W przeprowadzonych badaniach nie potwierdzono możliwości przeniesienia zakażenia niskoonkogennymi typami HPV do płodu, co jest zgodne z obserwacjami innych autorów [4, 13, 17].

Przyjmując, że częstość zakażeń HPV nie jest uzależniona od trymestru ciąży można stwierdzić, że tak wysoki odsetek zakażeń latentnych w grupie kobiet z ciążami powikłanymi zespołem opóźnionego wzrastania płodu może być związany z transmisją zakażenia do trofoblastu [13, 18]. Wpływ zakażenia na migrację trofoblastu nie jest do końca poznany, ale można podejrzewać, że jest ona ograniczana, co powoduje powstawanie naczyń wysokooporowych prowadzących do rozwoju zespołu ograniczonego wzrastania płodu [19, 20].

Ponieważ zakażenie onkogennymi typami wirusa brodawczaka ludzkiego, rozpoznaje się częściej u kobiet w wieku poniżej 25 lat z częstością nawet do ponad 18% [21]. Ta prawidłowość może tłumaczyć wysoki odsetek zakażeń latentnych wśród badanych ciężarnych. W badaniach innych autorów częstość zakażeń HPV, zarówno jawnych jak i latentnych wynosi około 12%, przy czym również najwyższy odsetek zakażonych, to ciężarne poniżej 25 roku życia [22, 23, 24].

Podsumowując, należy podkreślić niedoskonałość stosowanej powszechnie metody jaką jest badanie cytologiczne i konieczność zastąpienia jej badaniem wykrywającym obecność DNA wirusa brodawczaka ludzkiego.

Obecność onkogennych typów zarówno w latentnej jak i aktywnej formie zakażenia wskazuje na ryzyko przeniesienia zakażenia na płód [25] oraz na wzrost ryzyka rozwinięcia się zespołu ograniczonego wzrastania płodu, co powinno być potwierdzone na większym materiale.

Wnioski

1. Bezobjawowe zakażenie wirusem brodawczaka ludzkiego o wysokim ryzyku onkogenezy może być przyczyną transmisji wirusa do płodu.
2. Obecność zakażeń HPV wysokiego ryzyka w grupie kobiet z ciążami powikłanymi zespołem ograniczonego wzrastania płodu może sugerować wpływ tego zakażenia na powstanie IUGR.

Badania zostały sfinansowane z funduszy Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego na lata 2007-2010 nr 30241B/PO112007133.

Piśmiennictwo

1. Munoz N. Human papillomavirus and cancer: the epidemiological evidence. *J Clin Virol*. 2000, 19, 1-5.
2. Nobbenhuis M, Walboomers J, Helmerhorst T. Relation of human papillomavirus status to cervical lesions and consequences for cervical cancer screening: a prospective study. *Lancet*. 1999, 354, 20-25.
3. Nowak Z, Karowicz-Bilińska A. Zakażenie wirusem brodawczaka ludzkiego z uwzględnieniem onkogenności oraz obecności wybranych czynników ryzyka, u kobiet ciężarnych z prawidłowymi wynikami badań cytologicznych. *Ginekol Pol.* 2007, 78, 678-684.
4. Tseng C, Liang C, Soong Y, Pao C. Perinatal transmission of human papilloma virus in infants: relationship between infection rate and mode of delivery. *Obstet Gynecol*. 1998, 91, 92-96.
5. Madazli R, Benian A, Ilvan S. Placental apoptosis and adhesion molecules expression in the placenta and the maternal placental bed of pregnancies complicated by fetal growth restriction with and without pre-eclampsia. *J Obstet Gynaecol*. 2006, 26, 5-10.

Zakażenie latentne wirusem brodawczaka ludzkiego...

6. Huppertz B, Kadyrov M, Kingdom J. Apoptosis and its role in the trophoblast. *Am J Obstet Gynecol.* 2006, 195, 29-39.
7. Kadyrov M, Kingdom J, Huppertz B. Divergent trophoblast invasion and apoptosis in placental bed spiral arteries from pregnancies complicated by maternal anemia and early-onset preeclampsia/intrauterine growth restriction. *Am J Obstet Gynecol.* 2006, 194, 557-563.
8. Prada J, Tsang R. Biological mechanisms of environmentally induced causes of IUGR. *Eur J Clin Nutr.* 1998, 52, suppl. 1, 521-527.
9. Cubie H, Seagar A, McGoogan E. Rapid real time PCR to distinguish between high risk human papillomavirus types 16 and 18. *Mol Pathol.* 2001, 54, 24-29.
10. Boulanger J, Sevestre H, Bauville E. Epidemiology of HPV infection. *Gynecol Obstet Fertil.* 2004, 32, 218-223.
11. Worda C, Huber A, Hudelist G. Prevalence of cervical and intrauterine human papillomavirus infection in the third trimester in asymptomatic women. *J Soc Gynecol Investig.* 2005, 12, 440-444.
12. Hildesheim A, Schiffman M, Gravitt P, [et al.]. Persistence of type-specific human papillomavirus infection among cytologically normal women. *J Infect Dis.* 1994, 169, 235-240.
13. Alberico S, Pinzano R, Comar M, [et al.]. Maternal-fetal transmission of human papillomavirus. *Minerva Ginecol.* 1996, 48, 199-204.
14. Arena S, Marconi M, Ubertosi M, [et al.]. HPV and pregnancy: diagnostic methods, transmission and evolution. *Minerva Ginecol.* 2002, 54, 225-237.
15. Puranen M, Yliskoski M, Saarikoski S. Vertical transmission of human papillomavirus from infected mothers to their newborn babies and persistence of the virus in childhood. *Am J Obstet Gynecol.* 1996, 174, 694-699.
16. Tseng C, Lin C, Wang R. Possible transplacental transmission of human papillomavirus. *Am J Obstet Gynecol.* 1992, 166, 35-48.
17. Eppel W, Worda C, Frigo P, [et al.]. Human papillomavirus in the cervix and placenta. *Obstet Gynecol.* 2000, 96, 337-341.
18. Veress G, Csiky-Mészáros T, Kónya J. Follow-up of human papillomavirus (HPV) DNA and local anti-HPV antibodies in cytologically normal pregnant women. *Med Microbiol Immunol.* 1996, 185, 139-144.
19. Endo H, Okamoto A, Yamada K, [et al.]. Frequent apoptosis in placental villi from pregnancies complicated with intrauterine growth restriction and without maternal symptoms. *Int J Mol Med.* 2005, 16, 79-84.
20. Murthi P, Kee M, Gude N, [et al.]. Fetal growth restriction is associated with increased apoptosis in the chorionic trophoblast cells of human fetal membranes. *Placenta.* 2005, 26, 329-338.
21. Hinkula M, Pukkala E, Kyronen P. 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.
22. 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.
23. Kędzia W, Schmidt M, Poręba E, [i wsp.]. Diagnostyka immunohistochemiczna wirusa brodawczaka w raku szyjki macicy u 414 kobiet z rejonu Wielkopolski. *Ginekol Pol.* 2005, 76, 548-554.
24. Szepietowska M, Słodziński H, Polz-Dacewicz M, [i wsp.]. Częstość występowania zakażeń HPV u kobiet ciężarnych. *Ginekol Pol.* 2002, 73, 662-665.
25. Sedlacek T, Lindheim S, Eder C, [et al.]. Mechanism for human papillomavirus transmission at birth. *Am J Obstet Gynecol.* 1989, 161, 55-59.

Specjalistyczny Szpital Ginekologiczno-Położniczy
Im.E.Biernackiego w Wałbrzychu
zaprasza na

SYMPOZJUM
pod protektoratem PTG,PTN i PTMP

Aspekty medyczne, etyczne, prawne i społeczne cięcia cesarskiego

Wałbrzych – Książ
29-31 maja 2008

W symposium wezmą również udział wybitni prawnicy
zajmujący się problemami medycznymi

Cel symposium
Opracowanie rekomendacji do cięcia cesarskiego

Tematyka

- Cięcia cesarskie ze wskazań położniczych.
- Wskazania pozapołożnicze do cięcia cesarskiego.
- Cięcia cesarskie ze wskazań psychologicznych.
- Cięcia cesarskie na życzenie w niektórych krajach Unii Europejskiej.
- Noworodek urodzony drogą cięcia cesarskiego – korzyści i zagrożenia.
 - Powikłania po cięciu cesarskim.
 - Aspekty etyczne i prawne cięcia cesarskiego.

Sekretariat symposium
Specjalistyczny Szpital Ginekologiczno-Położniczy
im. E. Biernackiego
58-301 Wałbrzych, ul.Paderewskiego 10
tel. 074 887 71 83, tel/fax: 074 887 71 03

Przewodniczący Komitetu Naukowego
prof. dr hab. Jan Kotarski – Prezes PTG
prof. dr hab. Jerzy Szczapa – Prezes PTN
prof. dr hab. Jan Wilczyński – Prezes PTMP

Przewodniczący Komitetu Organizacyjnego Symposium
dr hab. n. med. Sławomir Suchocki prof. nadzw.

Formularz uczestnictwa wraz z ofertą
hotelową, informacje dotyczące nadsyłania prac
– dostępne będą na stronie:

www.szpital.walbrzych.pl
po 20 października 2007 r.