

Adrianna Skrajna¹, Agnieszka Maździarz², Beata Śpiewankiewicz²

Received: 08.12.2011

Accepted: 28.12.2011

Published: 31.07.2012

Częstość zakażeń typem 16. wirusa brodawczaka ludzkiego w przebiegu ciąży

Frequency of the human papillomavirus type 16 infection during pregnancy

Частота инфекций типом 16 папиллома вируса человека в период беременности

¹ Katedra i Klinika Położnictwa, Chorób Kobięcych i Ginekologii Onkologicznej, II Wydział Lekarski, Warszawski Uniwersytet Medyczny.

Kierownik: prof. dr hab. n. med. Włodzimierz Sawicki

² Klinika Nowotworów Narządów Płciowych Kobięcych, Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie.

Kierownik: prof. dr hab. n. med. Beata Śpiewankiewicz

Correspondence to: Katedra i Klinika Położnictwa, Chorób Kobięcych i Ginekologii Onkologicznej, II Wydział Lekarski,

Warszawski Uniwersytet Medyczny, ul. Kondratowicza 8, 03-242 Warszawa, e-mail: askrajna@poczta.onet.pl

Source of financing: Department own sources

Streszczenie

Wstęp: Wśród czynników ryzyka infekcji HPV wymienia się: wiek, wczesne rozpoczęcie współżycia płciowego, częstą zmianę partnerów seksualnych, wielorodność, niski status socjoekonomiczny, współistnienie zakażeń *Chlamydia trachomatis*, HSV typu 2., HIV, niedobory witaminowe, palenie papierosów, stosowanie antykoncepcji hormonalnej, zaburzenia odporności, a także ciążę. **Celem pracy** jest ocena częstości występowania zakażeń wirusem brodawczaka ludzkiego w przebiegu ciąży, ze szczególnym uwzględnieniem infekcji typem 16. HPV. **Materiał i metody:** Badaniem objęto 242 kobiety w ciąży, które w latach 2004-2008 były leczone na Oddziale Patologii Ciąży oraz w Poradni Ginekologiczno-Położniczej w Wojewódzkim Szpitalu Bródnowskim. Włączone do badania pacjentki miały wykonane badania wymazów z szyjki macicy metodą PCR w kierunku HPV. **Wyniki:** W badanej grupie 242 ciężarnych wirusa brodawczaka ludzkiego wyizolowano od 150 (62%) kobiet. Typ 16. rozpoznano u 87 (58%) pacjentek. W przypadku ciąży przebiegającej prawidłowo obecność wirusa stwierdzono w 70,8% przypadków (51 spośród 72 kobiet). W tej grupie HPV 16 stanowił 61,6%. W ciąży powikłanej wystąpieniem objawów przedwczesnego jej ukończenia infekcje rozpoznano u 99 spośród 170 pacjentek (58,2%). Zakażenie typem 16. stwierdzono w 92,2% przypadków. **Wnioski:** 1) W analizowanym materiale częstość zakażeń wirusem brodawczaka ludzkiego wynosiła 62%. Typ 16. wirusa wywołał 58% z tych infekcji. 2) Niezależnie od wielkości ciąży i jej przebiegu odsetek zakażeń szyjki macicy typem 16. HPV był dość znaczny i wahał się od 36% do 65%. 3) U pacjentek, które utraciły ciążę przed 22. tygodniem, znamiennej częściej w poronionych tkankach izolowano typ 16. wirusa HPV w porównaniu z jego obecnością w wymazach z kanału szyjki macicy.

Słowa kluczowe: ciąża, PCR, poronienie, poród przedwczesny, wirus brodawczaka ludzkiego

Summary

Introduction: Among the HPV infection risk factors one can list: age, early sexual activity, frequent change of sexual partners, multiparity, low socioeconomic status, coexistence of *Chlamydia trachomatis*, HSV type 2, HIV infections, vitamin deficiencies, smoking cigarettes, using hormonal contraceptives, immune system disorders and also pregnancy. **The aim of the study** is the assessment of human papillomavirus infection frequency in the course of pregnancy, particularly with attention to HPV type 16 infection. **Material and methods:** The study included 242 pregnant women who in the years 2004-2008 were treated in the Pathology of the Pregnancy Ward and Gynecologic-Obstetric Outpatient Clinic in the Voivodal Brodnowski Hospital. The patients included to the study had had cervical smear test performed by PCR method for HPV. **Results:** In the examined group of 242 pregnant patients human papillomavirus was isolated from 150 (62%) patients. Type 16 was stated

in 87 (58%) patients. In case of normal pregnancy the presence of HPV virus was stated in 70.8% of cases (51 out of 72 women). In this group HPV type 16 comprised 61.6%. In pregnancies complicated with the symptoms of early termination the infections were stated in 99 out of 170 patients (58.2%). HPV type 16 infection was stated in 92.9% of cases. **Conclusions:** 1) In the analyzed material the frequency of human papillomavirus infection equaled 62%. Type 16 of virus caused 58% of these infections. 2) Regardless of the age of pregnancy and its course the percentage of cervix infections by HPV type 16 was quite significant and oscillated from 36% to 65%. 3) In patients who lost their pregnancies before 22 week of gestation, HPV type 16 was significantly more frequently isolated from miscarried tissues in comparison to its presence in cervical canal smear.

Key words: pregnancy, PCR, miscarriage, premature birth, human papillomavirus

Содержание

Введение: Среди факторов риска инфекции HPV указывают: возраст, половое сожительство с раннего возраста, частые смены половых партнеров, многодетность, низкий socioeconomicкий статус, сосуществование инфекций *Chlamydia trachomatis*, HSV типа 2, ВИЧ, дефицит витаминов, курение, применение гормональных противозачаточных средств, нарушения иммунитета, а также беременность. **Цель работы:** Дать оценку частоты возникновения инфекций папиллома вирусом человека в период беременности, с особым учетом инфекции типа 16 HPV. **Материал и методы:** В исследование включили 242 беременные женщины, которых с 2004 по 2008 подвергали лечению в Отделении патологии беременности, а также в Акушерско-гинекологическом диспансере Воеводской брудненской больницы (Bródno). Включенным в исследование пациенткам провели Пап-тесты (анализы мазков из шейки матки) методом PCR (полимеразная цепная реакция) в направлении HPV. **Результаты:** В группе принявших участие в исследовании 242 беременных женщин папиллома вирус человека изолировали у 150 (62%) женщин. Тип 16 обнаружен у 87 (58%) пациенток. В случаях нормального течения беременности наличие вируса констатировали в 70,8% случаев (51 из числа 72 женщин). В этой группе HPV 16 составил 61,6%. В беременности с осложнениями с симптомами преждевременного ее прекращения, инфекцию распознали у 99 из числа 170 пациенток (58,2%). Инфекцию типа 16 констатировали в 92,2% случаев. **Выводы:** 1) В анализированном материале частота инфекций папиллома вирусом человека составила 62%. Тип 16 вируса вызвал 58% этих инфекций. 2) Независимо от объема беременности и ее течения процент инфекций шейки матки типом 16 HPV был достоточно значителен и составил от 36% до 65%. 3) У пациенток, у которых отметили самопроизвольный аборт до 22 недели беременности, значительно чаще в абортированных тканях изолировали тип 16 вируса HPV в сравнении с его наличием в мазках из канала шейки матки.

Ключевые слова: беременность, PCR, самопроизвольный аборт, преждевременные роды, папиллома вирус человека

WSTĘP

Wirus brodawczaka ludzkiego należy do rodziny *Papillomaviridae*. Jego genom zbudowany jest z dwuniciowego, kolistego DNA. Znanym jest ponad 100 typów tego patogenu. Ze względu na możliwość wywoływania przez poszczególne typy wirusa zmian złośliwych (rak sromu, szyjki macicy, odbytu, jamy ustnej, prącia) oraz niezłośliwych (kłykciny kończyste, choroba Bowena, nawracająca brodawczakowatość krtani i dróg rodnych) wyróżnia się wirusy wysokiego oraz niskiego ryzyka onkogenego. Do pierwszej grupy zalicza się między innymi typ 16. HPV, który był przedmiotem niżej przedstawionych badań. Wśród czynników ryzyka infekcji HPV wymienia się: wiek, wczesne rozpoczęcie współżycia płciowego, częstą zmianę partnerów seksualnych, wielorodność, niski status socjoekonomiczny, współistnienie zakażeń *Chlamydia trachomatis*, HSV typu 2., HIV, niedobory

INTRODUCTION

Human papillomavirus belongs to the *Papillomaviridae* family. Its genome is built of double stranded, circular DNA. There are over 100 known types of this pathogen. Because of the possibility of causing malignant lesions by particular virus types (vulvar cancer, cervix cancer, rectal cancer, oral cancer, penis cancer) and benign (anogenital warts, Bowen's disease, recurrent respiratory and genital papillomatosis) high and low oncogenic risk viruses can be distinguished. Among the first group we number inter alia HPV type 16 which was the subject of the study presented below. Among the HPV infection risk factors one can list: age, early sexual activity, frequent change of sexual partners, multiparity, low socioeconomic status, coexistence of *Chlamydia trachomatis*, HSV type 2, HIV infections, vitamin deficiencies, smoking cigarettes, using hormonal contraceptives, immune system disorders

witaminowe, palenie papierosów, stosowanie antykoncepcji hormonalnej, zaburzenia odporności, a także ciążę. Uważa się, iż częstość zakażeń HPV u kobiet w ciąży waha się od 13,1% do nawet 70%⁽¹⁻⁴⁾. Niektórzy badacze twierdzą, że odsetek infekcji HPV zwiększa się z wiekiem ciąży⁽⁵⁻⁷⁾, inni nie znajdują takich korelacji⁽⁸⁾. Większą częstość rozpoznawania zakażeń wirusem brodawczaka ludzkiego w ciąży tłumaczy się podwyższeniem stężenia progesteronu, który ułatwia transkrypcję oraz replikację wirusa⁽⁹⁾. Jest to związane z obecnością w rejonie regulatorowym wirusa brodawczaka ludzkiego tzw. elementu GRE (*glucocorticoid responsive element*), który jest zdolny do wiązania białek dla hormonów steroidowych^(10,11). Dzięki temu mechanizmowi progesteron staje się czynnikiem aktywującym wirusa⁽¹²⁾. Ponadto w ciąży dochodzi do obniżenia aktywności układu immunologicznego, co znacząco wpływa na zwiększenie częstości infekcji HIV⁽¹³⁻¹⁵⁾.

CEL PRACY

Celem pracy jest ocena częstości występowania zakażeń wirusem brodawczaka ludzkiego w przebiegu ciąży, ze szczególnym uwzględnieniem infekcji typem 16. HPV.

MATERIAŁ I METODY

Materiał stanowiły 242 kobiety w ciąży, które w latach 2004-2008 były leczone na Oddziale Patologii Ciąży Katedry i Kliniki Położnictwa, Chorób Kobięcych i Ginekologii Onkologicznej II Wydziału Lekarskiego Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego oraz w Poradni Ginekologiczno-Położniczej w Wojewódzkim Szpitalu Bródnowskim.

Badane podzielono na dwie grupy. Grupę I stanowiły pacjentki w ciąży poniżej 22. tygodnia ciąży (126 kobiet), grupę II – ciężarne powyżej 22. tygodnia ciąży (116 kobiet). Z każdej grupy wyodrębniono pacjentki, u których ciąża przebiegała prawidłowo (podgrupa A), oraz kobiety, u których wystąpiły objawy zagrożenia ciąży (podgrupa B). W podgrupie IA były 34 ciężarne, w IB – 92, w IIA – 38, a w IIB – 78.

Pacjentki włączone do badania miały wykonane badania wymazów z szyjki macicy metodą PCR w kierunku HPV, typu 6. i 16. (PCR System 2700, Applied Biosystems).

WYNIKI

W badanym materiale wirusa brodawczaka ludzkiego (typy 6. i 16.) wyizolowano od 150 (62%) spośród 242 badanych ciężarnych. Typ 16. rozpoznano u 87 (58%) pacjentek (rys. 1). W grupie 126 kobiet poniżej 22. tygodnia ciąży obecność HPV stwierdzono u 82 (65%) – 52 (63%) pacjentki miały typ 16. wirusa (rys. 2). Z kolei w grupie kobiet powyżej 22. tygodnia ciąży wirusa HPV wyizolowano od 68 (58,6%) spośród 116 ciężarnych.

and also pregnancy. It is thought that HPV infection frequency in pregnant women oscillates from 13.1% to even 70%⁽¹⁻⁴⁾. Some scientists state that the percentage of HPV infections increases with the gestational age⁽⁵⁻⁷⁾, others do not find such correlation⁽⁸⁾. Greater frequency of human papillomavirus incidence during pregnancy is explained by an increased progesterone concentration which facilitates virus transcription and replication⁽⁹⁾. This is related to the presence in the regulatory region of human papillomavirus of so called GRE element which is able to bind proteins for steroid hormones^(10,11). Thanks to this mechanism progesterone becomes virus activating agent⁽¹²⁾. Moreover during pregnancy there is an immune system suppression which significantly influences the increase in HIV infection frequency⁽¹³⁻¹⁵⁾.

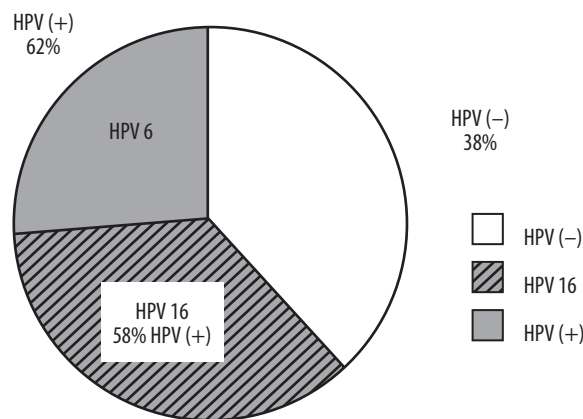
AIM OF THE STUDY

The aim of the study is the assessment of human papillomavirus infection frequency in the course of pregnancy, particularly with attention to HPV type 16 infection.

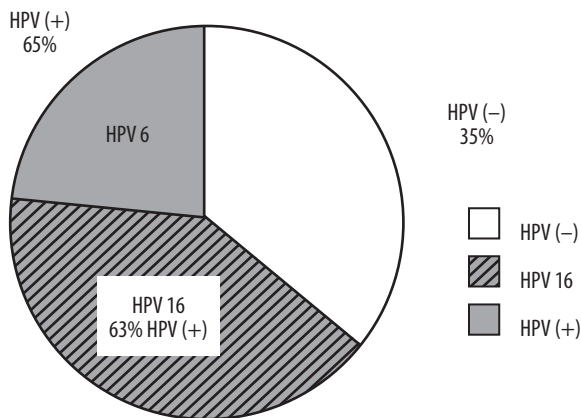
MATERIAL AND METHODS

The material comprised 242 pregnant women who in the years 2004-2008 were treated in the Pathology of the Pregnancy Ward of the Department and Clinic of Obstetrics, Women's Diseases and Oncologic Gynecology of the II Faculty of Medicine of the Medical University of Warsaw and Gynecologic-Obstetric Outpatient Clinic in the Voivodal Brodnowski Hospital.

The material was divided into two groups. The first group was made of pregnant patients below 22 weeks of gestation (126 women), the II group – pregnant women above the 22 weeks of gestation (116 women). From each group the patients with normal pregnancy (subgroup A) and patients with symptoms of threatened pregnancy (subgroup B) were selected. There were 34 pregnant women in IA subgroup, 92 in IB, 38 in IIA and 78 in IIB.



Rys. 1. Częstość zakażeń HPV 16 u pacjentek ciężarnych
Fig. 1. HPV infection frequency in pregnant patients



Rys. 2. Częstość zakażeń HPV 16 u pacjentek w ciąży poniżej 22. tygodnia

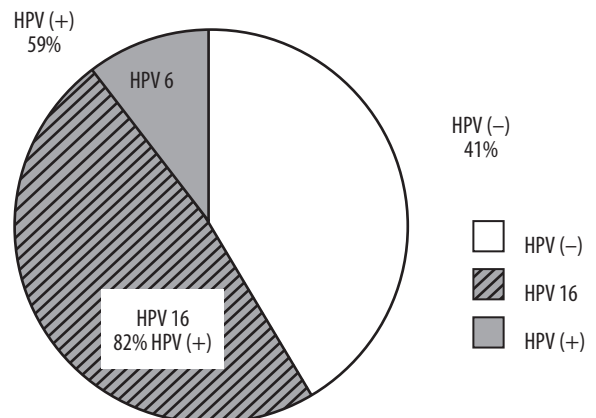
Fig. 2. Type 16 HPV infection frequency in pregnant patients below 22 weeks of gestation

Typ 16. HPV w tej grupie stwierdzono w 82,3% przypadków (56 spośród 68 pacjentek). Wyniki przedstawiono na rys. 3.

Analizie poddano również częstość występowania zakażeń HPV w zależności od przebiegu ciąży. W przypadku ciąży przebiegającej prawidłowo obecność wirusa HPV stwierdzono w 70,8% przypadków (51 spośród 72 kobiet). W tej grupie HPV 16 stanowił 61,6% (47 spośród 51 kobiet HPV-dodatnich). Z kolei w ciąży powikłanej wystąpieniem objawów przedwczesnego jej ukończenia infekcje rozpoznano u 99 spośród 170 pacjentek, co stanowiło 58,2% – zakażenie typem 16. odnotowano w 61 przypadkach, co stanowiło 61,6% dodatnich wyników w kierunku HPV. Szczególną uwagę zwrócono na zakażenia typem 16. wirusa. W podgrupie IA typ 16. rozpoznano u 21 (91,3%) kobiet spośród 23 HPV-dodatnich, w podgrupie IB – u 31 (52,5%) spośród 59 HPV-dodatnich. Podobnie wysokie odsetki stwierdzono wśród pacjentek w ciąży powyżej 22. tygodnia. W podgrupie IIA częstość zakażeń HPV 16 wśród pacjentek HPV-dodatnich wyniosła 92,8% (26 spośród 28), a w podgrupie w IIB – 75% (30 spośród 40 kobiet).

Do analizy materiału wyodrębniono pacjentki, które poroniły – aby zbadać DNA HPV, tuż przed zabiegiem wylężczkowania jamy macicy pobrano od nich wymazy z kanału szyjki macicy, a następnie fragmenty poronionych tkanek. Wszystkie uzyskane dodatnie wyniki w kierunku HPV z poronionych tkanek dotyczyły typu 16. wirusa. Co więcej, w 6 na 10 przypadków HPV-dodatnich wyników z tkanek z jamy macicy nie potwierdzono zakażenia tym typem w kanale szyjki macicy.

Analizie poddano również częstość występowania zakażeń wirusem brodawczaka ludzkiego w zależności od czasu zakończenia ciąży. W badanej grupie kobiet 80 pacjentek poroniło lub urodziło przedwcześnie. W tej grupie wirusa HPV (typ 6. i 16.) wyizolowano od 43 (53,75%) ciężarnych – w 25 (58,1%) przypadkach ujawniono typ



Rys. 3. Częstość zakażeń HPV 16 u pacjentek w ciąży powyżej 22. tygodnia

Fig. 3. Type 16 HPV infection frequency in pregnant patients above 22 weeks of gestation

The patients included to the study had had cervical smear test performed by PCR method for HPV, types 6 and 16 (PCR System 2700, Applied Biosystems).

RESULTS

In the examined material human papillomavirus (types 6 and 16) was isolated from 150 (62%) out of 242 tested patients. Type 16 was stated in 87 (58%) patients (fig. 1). In the group of 126 women below the 22 weeks of gestation the presence of HPV was stated in 82 (65%) – 52 (63%) patients had type 16 of virus (fig. 2). On the other hand, in the group of women above the 22 weeks of gestation HPV virus was isolated from 68 (58.6%) out of 116 pregnant women. HPV type 16 in this group was stated in 82.3% of cases (56 out of 68 patients). The results are presented in fig. 3.

The frequency of HPV infection depending on the gestation age was also submitted to analysis. In case of normal pregnancy the presence of HPV virus was stated in 70.8% of cases (51 out of 72 women). In this group HPV 16 comprised 61.6% (47 out of 51 HPV-positive women). On the other hand, in pregnancies complicated with the symptoms of early termination the infections were stated in 99 out of 170 patients which comprised 58.2% – the type 16 infection was observed in 61 cases which comprised 61.6% of the positive results for HPV. Particular attention was paid on the type 16 infections. In the subgroup IA type 16 was recognized in 21 (91.3%) out of 23 HPV-positive women, in subgroup IB – in 31 (52.5%) out of 59 HPV-positive women. Similarly high percentages were stated among the pregnant patients above the 22 weeks of gestation. In the subgroup IIA the frequency of HPV 16 infections among HPV-positive patients equaled 92.8% (26 out of 28) and in subgroup IIB – 75% (30 out of 40 women).

For the analysis of the material the patients who had miscarried were selected – for the test of HPV DNA, just

16. wirusa. W terminie urodziły 162 kobiety. W tej grupie pacjentek odsetek zakażeń HPV był również wysoki i wynosił 66% (107 spośród 162 ciężarnych); HPV 16 wyizolowano od 84 kobiet, co stanowiło 77,6%.

OMÓWIENIE

Częstość zakażeń wirusem brodawczaka ludzkiego w grupie pacjentek ciężarnych w naszym materiale jest dość znaczna i wynosi 62%, przy czym 58% przypadków zakażeń stanowią infekcje typem 16. wirusa. Dane dotyczące częstości występowania zakażeń HPV u kobiet w ciąży są bardzo rozbieżne. Biernat i wsp.⁽¹⁾ wyizolowali HPV od 19 (13,1%) spośród 145 ciężarnych. Podobne wyniki opublikowali Peng i wsp.⁽¹⁶⁾ – 13,5%. W badaniach Tsenga i wsp.⁽¹⁷⁾ 1/4-1/3 pacjentek w ciąży była zakażona wirusem HPV. Porównywalne odsetki, bo 28% i 30%, uzyskali Schneider i wsp.⁽¹⁸⁾ oraz Tarka i wsp.⁽¹⁹⁾ Nieco większą częstość zakażenia HPV w ciąży przedstawili Hernández-Girón i wsp.⁽²⁰⁾ Wyniki własne można odnieść do doświadczeń Banury i wsp.⁽²¹⁾, Rombaldiego i wsp.⁽³⁾ oraz Casona i wsp.⁽²⁾

Część autorów sugeruje częstsze występowanie wirusa brodawczaka ludzkiego u pacjentek ciężarnych w porównaniu z kobietami niebędącymi w ciąży. Dowodem mogą być wyniki badań epidemiologicznych przedstawione przez Schneidera i wsp.⁽¹⁸⁾, jak również Hernández-Giróna i wsp.⁽²⁰⁾, którzy stwierdzili, że u kobiet w ciąży infekcje HPV występują 2,6 razy częściej niż u kobiet nieciężarnych. Odmiennie stanowisko reprezentują Biernat i wsp.⁽¹⁾ Wręcz odwrotną zależność odnotowali Peng i wsp.⁽¹⁶⁾ Zaobserwowali oni, że u kobiet w ciąży częstość infekcji HPV jest mniejsza niż poza nią. Jednak większość badaczy uważa, że ciąża sprzyja zakażeniom wirusem brodawczaka ludzkiego oraz że jest on bardzo rozpowszechnionym patogenem w tej grupie kobiet. Najprawdopodobniej sytuacja ta wiąże się ze zmianami hormonalnymi, jak również immunologicznymi, zachodzącymi podczas ciąży^(20,22). Uważa się, że wysokie stężenia progesteronu w trakcie ciąży ułatwiają transkrypcję oraz replikację wirusa⁽⁹⁾. Jeśli chodzi o wpływ zmian w układzie immunologicznym podczas ciąży na częstość infekcji HPV, to od lat wiadomo, że osłabienie aktywności immunologicznej (a z taką sytuacją mamy do czynienia podczas ciąży) znacząco wpływa na zwiększenie częstości infekcji HPV. Bardzo dobrze problem odporności i infekcji HPV został przedstawiony w pracach opisujących częstość występowania wirusa u pacjentek HIV-dodatnich. Branca i wsp.⁽¹³⁾ oraz Wright i wsp.⁽¹⁵⁾ przedstawili badania, które pozwalają jednoznacznie stwierdzić, że stan immunosupresji w zakażeniu HIV wiąże się ze zwiększonym ryzykiem występowania zakażeń HPV.

Biorąc pod uwagę częstość występowania konkretnego typu HPV – w naszym przypadku HPV 16 – stwierdziliśmy go w 58% przypadków. Uważa się, że w czasie ciąży najczęściej ulegają aktywacji HPV typ 16., 18., 31., 33.

before the dilatation and curettage procedure they had cervical canal smear tests and then the fragments of miscarried tissues taken. All the obtained positive results from miscarried tissues for HPV comprised type 16 of the virus. What is more, in 6 out of 10 cases of HPV-positive results for the tissues from the uterine cavity, the infection by this type of virus in the cervical canal was not confirmed.

The frequency of the human papillomavirus infection depending on the pregnancy termination time was also submitted to analysis. In our examined material 80 patients miscarried or gave birth prematurely. In this group of women HPV virus (type 6 and 16) was isolated from 43 (53.75%) pregnant women – in 25 (58.1%) of cases type 16 of the virus was stated. One hundred and sixty-two women delivered at full term. In this group of patients the percentage of HPV infections was also high and equaled 66% (107 out of 162 pregnant patients); HPV was isolated from 84 women which comprised 77.6%.

DISCUSSION

The frequency of human papilloma virus infection in the group of pregnant patients in our material is quite high and equals 62%, in which 58% of infection cases comprise type 16 infections. Data about the frequency of HPV infection in pregnant women are very divergent. Biernat et al.⁽¹⁾ isolated HPV from 19 (13.1%) out of 145 pregnant women. Similar results were published by Peng et al.⁽¹⁶⁾ – 13.5%. In the studies of Tseng et al.⁽¹⁷⁾ 1/4-1/3 of patients was infected by HPV. Comparative percentages, 28% and 30%, were obtained by Schneider et al.⁽¹⁸⁾ and Tarka et al.⁽¹⁹⁾ A little bit higher frequency of HPV infection during pregnancy was presented by Hernández-Girón et al.⁽²⁰⁾ Our own results can be related to the studies in this area conducted by Banura et al.⁽²¹⁾, Rombaldi et al.⁽³⁾ and Cason et al.⁽²⁾

Some authors suggest more frequent incidence of human papillomavirus in pregnant women in comparison with women not being pregnant. The evidence for this fact can be epidemiological tests results presented by Schneider et al.⁽¹⁸⁾, and also Hernández-Girón et al.⁽²⁰⁾ who stated that in pregnant women HPV infections occur 2.6 times more often than in women not being pregnant. Different attitude is presented by Biernat et al.⁽¹⁾ Contrary relationship was observed by Peng et al.⁽¹⁶⁾ They observed that in pregnant women HPV infection frequency is lower than in women not being pregnant. Nevertheless, the majority of scientists think that pregnancy favors human papillomavirus infections and that it is a very wide spread pathogen in this group of women. This situation is most probably related to the hormonal as well as immunological changes in pregnancy^(20,22). It is thought that high progesterone concentration during pregnancy facilitates viral transcription and replication⁽⁹⁾. As it comes to the influence of changes in the immune system during pregnancy on HPV infection frequency, it has been known for many

i 35., natomiast znacznie rzadziej typ 6. i 11.⁽²³⁾ Dane te dotyczą pacjentek w ciąży przebiegających prawidłowo. Nasze wyniki, które uzyskaliśmy w podobnej grupie pacjentek, potwierdzają tę teorię.

Taki pogląd reprezentują również inni autorzy. Nowak i Karowicz-Bilińska⁽⁶⁾ oceniali częstość występowania typów 6., 16. i 18. HPV wśród 440 kobiet w ciąży. Typy HPV wysokiego ryzyka onkogenego wyizolowali od 24,5% badanych kobiet (typ 16. – 2,5%, 18. – 1,7%, oba – 0,2%), natomiast typ 6. – niskiego ryzyka onkogenego – od 1%. Rombaldi i wsp.⁽³⁾, którzy do swojego badania włączyli 63 ciężarne, na 49 pozytywnych wyników w kierunku HPV u 20,7% pacjentek rozpoznali typ 6. i 11., u 15,9% – typ 42., u 15,9% – typ 16., u 11% – typ 18., a u 6,1% – typ 58. Typy 31., 35. i 52. badacze stwierdzili u tej samej liczby pacjentek (3,7%). Fife i wsp.⁽²⁴⁾ również zaobserwowali częstsze występowanie HPV wysokiego ryzyka w porównaniu z HPV niskiego ryzyka w badanych grupach pacjentek. Inne doświadczenia w tym zakresie posiadają Biernat i wsp.⁽¹⁾ W grupie 145 badanych ciężarnych HPV wyizolowali oni od 19 pacjentek, z czego HPV wysokiego ryzyka – u 11 (7,6%), a niskiego ryzyka – u 8 kobiet (5,5%), co nie stanowiło różnicy istotnej statystycznie. Jeśli przeanalizujemy dane dotyczące występowania HPV 16 w poronionych tkankach, okaże się, że nasze wyniki korelują z danymi z piśmiennictwa. Giatromanolaki i wsp.⁽²⁵⁾ wyizolowali typ 16. z komórek *endometrium* pacjentek z rozrostem gruczolowym prostym, przy braku cytologicznych objawów tego zakażenia na szyjce macicy. Podobne doniesienia przedstawili Lininger i wsp.⁽²⁶⁾ Badając obecność w komórkach *endometrium* typów 6., 11., 16., 18., 31. i 33. HPV, zaobserwowali, że tylko typ 16. był w nich obecny. Taką zależność odnotowali również Fujita i wsp.⁽²⁷⁾ Wziąwszy pod uwagę te dane oraz nasze doświadczenia, możemy przypuszczać, że do zakażenia *endometrium* typem 16. HPV mogło dojść przed ciążą, ale wówczas wirus był nieaktywny, a zmiany immunologiczne uwarunkowane ciążą spowodowały jego aktywację.

Jeśli chodzi o występowanie HPV u pacjentek, które urodziły przedwcześnie, to w piśmiennictwie znajdują się pojedyncze doniesienia dotyczące wpływu zakażenia tym patogenem na to powikłanie. Badając 108 pacjentek poniżej 37. tygodnia ciąży z objawami nadciśnienia indukowanego ciążą, Gomez i wsp.⁽²⁸⁾ zaobserwowali, że HPV może zaburzać inwazję trofoblastu, powodując jego dysfunkcje oraz przedwczesne ukończenie ciąży.

WNIOSKI

1. W analizowanym materiale częstość zakażeń wirusem brodawczaka ludzkiego wynosiła 62%. Typ 16. wirusa wywołał 58% tych infekcji.
2. Niezależnie od wielkości ciąży i jej przebiegu odsetek zakażeń szyjki macicy typem 16. HPV był dość znaczny i wahał się od 36% do 65%.

years that the impairment of immunological activity (and we have such a situation during pregnancy) significantly influences the increase of HPV infection frequency. The problem of immunity and HPV infection was very well presented in the studies describing the frequency of virus incidence in HIV-positive patients. The tests presented by Branca et al.⁽¹³⁾ and Wright et al.⁽¹⁵⁾ enabled to clearly state that immunosuppressive state in HIV infection is related to the increased risk of HPV incidence.

Taking into account the frequency of particular HPV type incidence – in our case HPV type 16 – we stated it in 58% of cases. It is thought that during pregnancy HPV type 16, 18, 31, 33 and 35, undergo activation most often and more rarely type 6 and 11⁽²³⁾. These data regard normal pregnant patients. Our results which were obtained in a similar group of patients confirm this theory.

Such an attitude is presented also by other authors. Nowak and Karowicz-Bilińska⁽⁶⁾ assessed the frequency of HPV type 6, 16 and 18 incidence among 440 pregnant women. High oncogenic risk HPV were isolated from 24.5% of tested women (type 16 – 2.5%, 18 – 1.7%, both – 0.2%), and type 6 – of low oncogenic risk – from 1%. Rombaldi et al.⁽³⁾ who included to their examination 63 pregnant women, for 49 positive results for HPV in 20.7% of patients stated type 6 and 11, in 15.9% – type 42, in 15.9% – type 16, in 11% – type 18, and in 6.1% – type 58. Types 31, 35 and 52 were stated in the same number of patients (3.7%). Fife et al.⁽²⁴⁾ also observed more frequent incidence of high oncogenic risk HPV in comparison with low oncogenic risk HPV in the examined groups of patients. Biernat et al.⁽¹⁾ have also other studies on this subject. In the group of 145 examined pregnant women HPV was isolated from 19 patients from which high oncogenic risk HPV – in 11 (7.6%), and low oncogenic risk – in 8 women (5.5%), which was not a statistically significant difference.

If we analyze data referring to the incidence of type 16 HPV in miscarried tissues, it will turn out that our results correlate with data from scientific literature. Giatromanolaki et al.⁽²⁵⁾ isolated type 16 from endometrium cells of patients with glandular simple hyperplasia with lack of cytological symptoms of this infection on cervix. Similar reports were presented by Lininger et al.⁽²⁶⁾ Testing the presence of HPV type 6, 11, 16, 18, 31 and 33 in endometrium cells they observed that only type 16 was present in them. The same relationship was observed by Fujita et al.⁽²⁷⁾ Taking these data and our experience into account we can assume that type 16 HPV endometrial infection might have taken place before pregnancy but at that time the virus was inactive and immunological changes caused by pregnancy resulted in its activation.

As it comes to HPV incidence in patients who gave birth prematurely, in scientific literature there are single reports regarding the influence of infection of this time of pathogen on this type of complication. Gomez et al.⁽²⁸⁾ examining 108 patients below 37 weeks of gestation with the

3. U pacjentek, które utraciły ciążę przed 22. tygodniem, znamienne częściej w poronionych tkankach izolowano typ 16. wirusa HPV w porównaniu z jego obecnością w wymazach z kanału szyjki macicy.

PIŚMIENNICTWO:

BIBLIOGRAPHY:

1. Biernat I., Szczudrawa A., Tomaszczyk J., Ludwin A.: HPV infection in pregnant women. *Ginekol. Pol.* 2003; 74: 1066-1069.
 2. Cason J., Kaye J.N., Jewers R.J. i wsp.: Perinatal infection and persistence of human papillomavirus types 16 and 18 in infants. *J. Med. Virol.* 1995; 47: 209-218.
 3. Rombaldi R.L., Serafini E.P., Mandelli J. i wsp.: Transplacental transmission of Human Papillomavirus. *Virol. J.* 2008; 5: 106.
 4. Tenti P., Zappatore R., Migliora P. i wsp.: Latent human papillomavirus infection in pregnant women at term: a case-control study. *J. Infect. Dis.* 1997; 176: 277-280.
 5. Morrison E.A.B., Gammon M.D., Goldberg G.L. i wsp.: Pregnancy and cervical infection with human papillomavirus. *Int. J. Gynaecol. Obstet.* 1996; 54: 125-130.
 6. 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.
 7. 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.
 8. Kemp E.A., Hakenewerth A.M., Laurent S.L. i wsp.: Human papillomavirus prevalence in pregnancy. *Obstet. Gynecol.* 1992; 79: 649-656.
 9. Kędzia W., Goździcka-Józefiak A., Kwaśniewska A. i wsp.: Relationship between HPV infection of the cervix and blood serum levels of steroid hormones among pre- and postmenopausal women. *Eur. J. Gynaecol. Oncol.* 2000; 21: 177-179.
 10. 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. *Kliniczna Perinatologia i Ginekologia* 1995; 15: 123-137.
 11. Spaczyński M., Kędzia W.: Wirusy HPV a rak szyjki macicy. W: Majewski S., Sikorski M. (red.): *Szczepienia przeciw HPV. Profilaktyka raka szyjki macicy i innych zmian związanych z zakażeniami HPV.* Wyd. 1, Czelej, Lublin 2006: 53-69.
 12. Słomko Z., Kędzia W.: Rak szyjki macicy – aspekty perinatalne. W: Słomko Z. (red.): *Ginekologia. Tom 2, PZWL, Warszawa* 2008.
 13. Branca M., Costa S., Mariani L. i wsp.: Assessment of risk factors and human papillomavirus (HPV) related pathogenetic mechanisms of CIN in HIV-positive and HIV-negative women. Study design and baseline data of the HPV-PathogenISS study. *Eur. J. Gynaecol. Oncol.* 2004; 25: 689-698.
 14. Bręborowicz G.H. (red.): *Położnictwo i ginekologia. Tom 1. Położnictwo.* Wyd. 1, PZWL, Warszawa 2005.
 15. Wright T.C. Jr, Ellerbrock T.V., Chiasson M.A. i wsp.: Cervical intraepithelial neoplasia in women infected with human immunodeficiency virus: prevalence, risk factors, and validity of Papanicolaou smears. *New York Cervical Disease Study. Obstet. Gynecol.* 1994; 84: 591-597.
 16. Peng T.C., Searle C.P. 3rd, Shah K.V. i wsp.: Prevalence of human papillomavirus infections in term pregnancy. *Am. J. Perinatol.* 1990; 7: 189-192.
 17. Tseng C.J., Liang C.C., Soong Y.K., Pao C.C.: Perinatal transmission of human papillomavirus in infants: relationship between infection rate and mode of delivery. *Obstet. Gynecol.* 1998; 91: 92-96.
- symptoms of pregnancy induced hypertension observed that HPV may impair trophoblast invasion resulting in its dysfunction and premature termination of pregnancy.

CONCLUSIONS

1. In the analyzed material the frequency of human papillomavirus infection equaled 62%. Type 16 of virus caused 58% of these infections.
 2. Regardless of the age of pregnancy and its course the percentage of cervix infections by HPV type 16 was quite significant and oscillated from 36% to 65%.
 3. In patients who lost their pregnancies before 22 weeks of gestation, HPV type 16 was significantly more frequently isolated from miscarried tissues in comparison to its presence in cervical canal smear.
18. Schneider A., Hotz M., Gissmann L.: Increased prevalence of human papillomaviruses in the lower genital tract of pregnant women. *Int. J. Cancer* 1987; 40: 198-201.
 19. Tarka A., Szczepańska M., Raczyńska D. i wsp.: 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. *Ginekol. Pol.* 2008; 79: 871-876.
 20. Hernández-Girón C., Smith J.S., Lorincz A. i wsp.: High-risk human papillomavirus detection and related risk factors among pregnant and nonpregnant women in Mexico. *Sex. Transm. Dis.* 2005; 32: 613-618.
 21. Banura C., Franceschi S., van Doorn L.J. i wsp.: Prevalence, incidence and clearance of human papillomavirus infection among young primiparous pregnant women in Kampala, Uganda. *Int. J. Cancer* 2008; 123: 2180-2187.
 22. Michelin D., Gissmann L., Street D. i wsp.: Regulation of human papillomavirus type 18 *in vivo*: effects of estrogen and progesterone in transgenic mice. *Gynecol. Oncol.* 1997; 66: 202-208.
 23. Kędzia W., Drews K., Spaczyński M.: Zakażenie wirusem brodawczaka ludzkiego w perinatologii. *Kliniczna Perinatologia i Ginekologia* 2000; 31: 104-108.
 24. Fife K.H., Katz B.P., Roush J. i wsp.: Cancer-associated human papillomavirus types are selectively increased in the cervix of women in the first trimester of pregnancy. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1996; 174: 1487-1493.
 25. Giatromanolaki A., Sivridis E., Papazoglou D. i wsp.: Human papillomavirus in endometrial adenocarcinomas: infectious agent or a mere "passenger"? *Infect. Dis. Obstet. Gynecol.* 2007; 2007: 60549.
 26. Lininger R.A., Wistuba I., Gazdar A. i wsp.: Human papillomavirus type 16 is detected in transitional cell carcinomas and squamotransitional cell carcinomas of the cervix and endometrium. *Cancer* 1998; 83: 521-527.
 27. Fujita M., Shroyer K.R., Markham N.E. i wsp.: Association of human papillomavirus with malignant and premalignant lesions of the uterine endometrium. *Hum. Pathol.* 1995; 26: 650-658.
 28. Gomez L.M., Ma Y., Ho C. i wsp.: Placental infection with human papillomavirus is associated with spontaneous preterm delivery. *Hum. Reprod.* 2008; 23: 709-715.