



Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Katedra Perinatologii i Ginekologii

Klinika Perinatologii i Chorób Kobiety

Department of Perinatology and Gynecology

Poznan University of Medical Sciences

Division of Perinatology and Women's Diseases

---

Prof. dr hab. Agnieszka Seremak-Mrozikiewicz

Poznań, 14.09.2022.

**RECENZJA ROZPRAWY DOKTORSKIEJ PT.:**  
**WPŁYW INFЕКCJI HPV NA PRZEBIEG WCZESNEJ CIĄŻY**  
**LEK. ŁUKASZA BOBERA**

Zakażenie wirusem brodawczaka ludzkiego (HPV - *Human Papilloma Virus*) z pewnością stanowi bardzo ważny problem kliniczny, szczególnie u kobiet ciężarnych. Sam wirus przenoszony jest drogą płciową, a jego nosicielstwo jest stosunkowo częste w populacji ogólnej. Przyjmuje się, że nawet około 80% kobiet ma styczność przynajmniej z jednym typem wirusa. Obecność wirusa nie daje objawów klinicznych, natomiast infekcja HPV może być przyczyną rozwoju kłykcin kończystych lub raka szyjki macicy. Nie każdy jednak typ wirusa HPV jest onkogenny i uważa się, że dopiero długotrwałe nosicielstwo może prowadzić do powyższych powikłań.

Nosicielstwo wirusa HPV może również prowadzić do wystąpienia powikłań w ciąży. We wczesnym okresie ciąży infekcja HPV może przyczynić się do wystąpienia poronienia oraz obumarcia płodu, w późniejszym okresie infekcja przyczynia się również do ograniczenia wzrastania płodu i wystąpienia porodu przedwczesnego. Samo ryzyko przeniesienia wirusa na płód jest niskie, a ryzyko rozwoju brodawczakowatości krtani u dzieci urodzonych drogami natury jest dyskusyjne. W przypadku olbrzymich kłykcin poród drogami natury może być utrudniony i niekiedy istnieje konieczność wykonania cięcia cesarskiego.

W świetle powyższego uważam, że tematyka podjęta w rozprawie jest niesłychanie istotna i stanowi celną próbę ustalenia wpływu infekcji HPV na rozwój wczesnej ciąży. Cel główny odnosi się do częstości występowania infekcji HPV u ciężarnych w regionie łódzkim. Ponadto w dysertacji sformułowano również cele drugorzędne, będące próbą oceny wpływu wysoko- i niskoonkogennych typów wirusa HPV na rozwój wczesnej ciąży, w tym szczególnie na ryzyko występowania poronień oraz ciąż obumarłych.

Przestawiona mi do recenzji rozprawa doktorska stanowi zwięzłe studium problemu w układzie typowym dla tego rodzaju opracowań.

We Wstępie rozprawy Doktorant omawia najważniejsze problemy związane z infekcją wirusem HPV ze wskazaniem możliwych powikłań we wczesnej ciąży. W kolejności we Wstępie przedstawiono strukturę wirusa brodawczaka oraz wskazano na najważniejsze problemy związane z wystąpieniem zakażenia wirusem HPV. Szczególnie cenny wydaje się krótki podrozdział wskazujący na metody diagnostyki zakażeń HPV. Następnie szczegółowo omówiono epidemiologię i etiopatogenezę poronień. Zwrócono również uwagę na

ograniczone możliwości leczenia w przypadku poronienia zagrażającego, a jednocześnie podkreślono istotną rolę prawidłowej diagnostyki oraz opieki w ciąży w przypadku kobiet z infekcją wirusem HPV.

Dodatkowo opracowanie zaopatrzone w podrozdział omawiający założenia i znaczenie przeprowadzonych badań, wskazując przy tym na znaczenie podejmowanego problemu w połączeniu z oceną częstości występowania infekcji HBV u kobiet we wczesnej ciąży w regionie łódzkim. Przedstawiony protokół badania wskazuje na właściwy dobór metod badawczych.

Grupę badaną stanowiło 143 pacjentki, w tym 84 ciężarne z nieprawidłowym przebiegiem ciąży w I trymestrze (wystąpienie poronienia, ciąża obumarła) oraz 59 kobiet z prawidłowym przebiegiem ciąży, które stanowiły grupę kontrolną (ciąża zakończona urodzeniem zdrowego donoszonego noworodka). Podkreślić należy staranny dobór kobiet do grupy badanej oraz dokładną analizę danych z wywiadu. Grupa badanych kobiet była jednorodna pod względem pochodzenia i zamieszkania, wszystkie bowiem kobiety pochodziły z regiony łódzkiego i były jego mieszkankami.

W toku badań uzyskano kilka istotnych wyników. Infekcję HPV potwierdzono u 13% ciężarnych (19/143 kobiety) w całej analizowanej grupie, co więcej w grupie badanej infekcję HPV stwierdzono znacznie częściej, bo u 18% kobiet (15/84 kobiet) w porównaniu do grupy kontrolnej (7% kobiet, 4/59 kobiet). W całej analizowanej grupie aż u 84% kobiet wskazano infekcję wysokoonkogennym typem wirusa HPV (16/19 kobiet). Stwierdzono również statystycznie istotnie większą częstość występowania wysokoonkogennych typów wirusa HPV w grupie badanej 13/84 pacjentek w porównaniu do grupy kontrolnej 3/59 pacjentek ( $p=0,03$ ).

Wartością dodaną w przedstawianej rozprawie jest niewątpliwie analiza obecności wirusa HPV nie tylko w szyjce macicy, ale również w trofoblaście/łożysku. Co ciekawe, w dysertacji u 47% kobiet potwierdzono obecność infekcji HPV zarówno w szyjce, jak i w trofoblaście/łożysku, natomiast u 42% kobiet stwierdzono infekcję HPV tylko w szyjce macicy.

Dyskusja stanowi zwięzłe podsumowanie badań polskich i światowych dotyczących zakażeń wirusem HPV w ciąży.

Wnioski w liczbie 4 pozostają w logicznym związku z postawionymi wcześniej celami dysertacji. Najistotniejsze, w opinii recenzenta, są wnioski 1 oraz 2, gdzie wskazano na niekorzystny wpływ infekcji HPV na przebieg ciąży we wczesnym okresie oraz przewagę infekcji wysokoonkogennymi typami wirusa HPV w trofoblaście. Wnioski te z pewnością mają duże znaczenie kliniczne.

Zamieszczone poniżej uwagi w niczym nie umniejszają wartości merytorycznej przedstawianej rozprawy doktorskiej:

Rycinę 3 zamieszczona w rozdziale Materiał i metodyka, przedstawia wynik badań, stąd powinna zostać zamieszczona w rozdziale Wyniki.

Bardziej poprawnym określeniem wydaje się: „liczba” zamiast „ilość” poronień, czy porodów. Interesujące byłoby przeprowadzenie również analizy związku zakażeń HPV (także typami wysokoonkogennymi HPV) z liczbą poronień w grupie badanej oraz wiekiem pacjentek.

W rozprawie nie podano liczby pacjentek z prawidłowym/nieprawidłowym wynikiem wymazu cytologicznego.

Podsumowując, temat podjęty w rozprawie uważam za niezwykle istotny z punktu widzenia ryzyka wystąpienia nieprawidłowego rozwoju ciąży we wczesnym okresie u kobiet z

infekcją wirusem HPV. Należy podkreślić, iż badania przeprowadzono z jednoczesną analizą grupy kontrolnej kobiet z ciążą prawidłową, co zapewniło właściwe porównanie wpływu infekcji różnymi typami wirusa HPV na rozwój ciąży. Dodatkowo analizowano obecność wirusa HPV zarówno w szyjce macicy, jak i w łożysku/trofoblaście, co pozwoliło wskazać na współistnienie infekcji w obydwu kompartmentach u niektórych kobiet, szczególnie w grupie badanej z powikłaniami we wczesnej ciąży. Tego typu jednoczesną analizę obecności wirusa HPV w szyjce oraz łożysku/trofoblaście przeprowadzono dotychczas tylko w niewielkiej liczbie opublikowanych badań.

Wyniki prezentowanej dysertacji mogą okazać się pomocne w ustaleniu zależności pomiędzy wystąpieniem infekcji określonymi typami HPV u matki a zakażeniem płodu. Ponadto analizę przeprowadzono w stosunkowo dużej liczbie grupie kobiet, co zapewnia reprezentatywne wyniki. Co więcej badanie, w dalszej konsekwencji, może być pomocne w rozważeniu zasadności szczepień kobiet planujących ciążę.

Prezentowana rozprawa z pewnością stanowi oryginalne rozwiązanie problemu naukowego. W przeprowadzonych badaniach Doktorant wykazał się ogólną wiedzą teoretyczną oraz umiejętnością prowadzenia badań naukowych. W związku z powyższym mam zaszczyt wystąpić do Rady Nauk Medycznych Uniwersytetu Medycznego w Łodzi z wnioskiem o dopuszczenie lek. Łukasza Bobera do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

*Agnieszka Severina - Kurokawa*