



UNIWERSYTET
MEDYCZNY
W ŁODZI

lek. Łukasz Bober

Wpływ infekcji HPV na przebieg wczesnej ciąży.

Praca na stopień doktora nauk medycznych

Promotor:

Prof. dr hab. n. med. Piotr Sieroszewski

Kierownik I Katedry Ginekologii i Położnictwa

Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

Kierownik Kliniki Medycyny Płodu i Ginekologii

Łódź, 2022

Streszczenie

Wstęp: Zakażenia wirusem HPV rozwijające się we wczesnej ciąży mogą być jedną z przyczyn poronień. Ciąża w istotny sposób zwiększa ryzyko wystąpienia zakażenia wirusem HPV. Do zakażenia jaja płodowego dochodzi najczęściej na drodze wstępującej poprzez kolonizację trofoblastu, ale pod uwagę brana jest również możliwość zakażenia na drodze zstępującej – krwiopochodnej.

Udowodniono, że komórki syncytiotrofoblastu są skutecznie atakowane przez wirusa brodawczaka ludzkiego. W 2001 roku odkryto że cały cykl życiowy wirusa HPV może przebiegać w komórkach trofoblastu. To odkrycie poszerzyło spojrzenie na biologię wirusa HPV oraz postawienie hipotezy o możliwym związku pomiędzy infekcją HPV a występowaniem poronień. Bezobjawowe zakażenie wirusem brodawczaka ludzkiego o wysokim ryzyku onkogenezy może być również przyczyną transmisji wirusa do płodu i występowania hipotrofii płodu oraz porodów przedwczesnych.

Cel: Celem badania jest ocena częstości występowania oraz wpływu na ciążę infekcji wirusem HPV.

Material i metody: Badanie przeprowadzono w latach 2010-2015 na grupie 143 kobiet ciężarnych. Grupę badaną stanowiły 84 kobiety z nieprawidłowym przebiegiem I trymestru ciąży (nieprawidłowy rozwój płodu, ciąża obumarła, poronienie), które były hospitalizowane w Klinice Medycyny Płodu i Ginekologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi. Grupę kontrolną stanowiło 59 kobiet z prawidłowym przebiegiem ciąży, które urodziły zdrowe dzieci.

Przeprowadzony został wywiad medyczny ukierunkowany na czynniki ryzyka zakażenia HPV, wywiad położniczy oraz badanie ultrasonograficzne z oceną ciąży.

U pacjentek z grupy badanej pobierano do badania wycinki z szyjki macicy oraz wycinki z trofoblastu. U pacjentek z grupy kontrolnej – po porodzie pobierano do badania wycinki z szyjki macicy oraz fragment łożyska. Z pobranych tkanek wyizolowano DNA. Obecność i typ wirusa HPV oceniano za pomocą komercyjnego zestawu BIOTOOL B&M Labs. Analizę statystyczną wykonano z użyciem programu R. Wyniki analizowano testem Barnarda oraz dokładnym testem Fishera.

Wyniki: Częstość infekcji HPV wśród wszystkich zbadanych kobiet wyniosła 13% (19/143). Infekcję wirusem HPV stwierdzono u 18% (15/84) pacjentek w grupie badanej i u 7% (4/59) pacjentek w grupie kontrolnej. Wysokoonkogenny typ wirusa stwierdzono u 13 pacjentek z grupy badanej oraz u 3 pacjentek z grupy kontrolnej.

Stwierdzono, że wysokoonkogenny HPV występuje częściej u pacjentek z niepowodzeniami wczesnej ciąży ($p = 0,03$). Potwierdza to obserwowany w dotychczas opublikowanych badaniach niekorzystny wpływ infekcji HPV na wczesną ciążę.

Zakażenie HR HPV w trofoblaście obserwowano tylko u pacjentek z grupy badanej ($p = 0,02$). W grupie badanej wśród kobiet z potwierdzoną infekcją HPV, współwystępowanie wirusa zarówno w szyjce jak i w trofoblaście stwierdzono u 8/15 z nich. W dwóch przypadkach stwierdzono obecność infekcji HPV w materiale wyłącznie z trofoblastu przy braku DNA HPV w materiale z szyjki macicy.

Wnioski:

1. Uzyskane wyniki potwierdzają hipotezę o niekorzystnym wpływie infekcji HPV na wczesną ciążę.
2. Infekcję wysokoonkogennym typem wirusa HPV z zajęciem trofoblastu obserwowano tylko u pacjentek z nieprawidłowym przebiegiem pierwszego trymestru ciąży.
3. Obecność wirusa HPV tylko w próbkach z trofoblastu u części pacjentek z grupy badanej może sugerować zstępującą – krwiopochodną drogę zakażenia pierwotnego.
4. Uzyskane wyniki stanowią podstawę do prowadzenia dalszych badań w tym temacie w większej populacji kobiet ciężarnych.

Streszczenie w języku angielskim / Summary in English

Introduction: HPV infection in early pregnancy may be a cause of miscarriage. Pregnancy significantly increases the risk of HPV infection. While ascending intrauterine infection with colonization of the trophoblast is commonly observed, descending hematogenous infection should also be considered.

It has been proved that HPV effectively attacks syncytiotrophoblast cells. In 2001, it was discovered that the entire life cycle of HPV virus can occur in trophoblastic cells, not only in keratinocytes. This discovery broadened the perspective on HPV and its biology, and added further support to the proposed association between HPV infection and miscarriage. It has since been revealed that asymptomatic HR HPV infection can result in transmission of the virus to the fetus, fetal growth restriction (FGR) and preterm labor.

Objectives: The aim of the study is to assess the prevalence of HPV infection and its influence on pregnancy.

Material and methods: The study was conducted in the years 2010-2015 on a group of 143 pregnant women. The study group consisted of 84 women with an abnormal course of the first trimester of pregnancy (miscarriages and missed miscarriages), who were referred to the Department of Fetal Medicine and Gynaecology of the Medical University of Łódź. The control group consisted of 59 women with normal pregnancy who delivered healthy neonates. A medical history focused on HPV infection risk factors was taken, and an ultrasound scan performed with pregnancy evaluation.

Samples of the cervix and trophoblast were taken from the patients in the study group, while samples of the cervix and placenta were taken after delivery from patients in the control group. The presence and genotype of the HPV virus were detected using a BIOTOOL B&M Labs set. Statistical analysis was conducted using R software. Results were analysed using Barnard's test and Fisher's exact test.

Results: The rate of HPV infection in the entire studied population was 13% (19/143): the virus was confirmed in 18% (15/84) of patients in the study group and in 7% (4/59) of the control group. HR HPV was detected in 13 patients in the study group and three patients in the control group.

HR HPV infection was more frequent in patients with an abnormal course of the first

trimester of pregnancy ($p = 0.03$). This finding confirms previous observations that HPV infection has a negative influence on early pregnancy. HR HPV trophoblast infection was found only in patients in the study group ($p = 0.02$). Coexisting infection of the cervix and the trophoblast was observed in 8/15 patients, while in two members of the study group, the HPV virus was found in the trophoblast only.

Conclusions:

1. The obtained results may confirm the presence of adverse effects of HPV infection on early pregnancy.
2. HR HPV trophoblast infection was observed only in women with 1st trimester complications.
3. The presence of HPV only in trophoblast samples in some patients may suggest a descending – hematogenous route of primary infection.
4. The obtained results constitute the basis for further research on this subject in a larger population of pregnant women.