

Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu

Wydział Lekarski

Katedra i Klinika Chorób Zakaźnych, Chorób Wątroby i Nabytych Niedoborów

Odpornościowych. Kierownik: Prof. dr hab. n. med. Brygida Knysz

lek. Martyna Biała

**Analiza epidemiologiczna i molekularna zakażeń HPV u pacjentów
zakażonych HIV**

Rozprawa na stopień doktora nauk medycznych

Promotor: Prof. dr hab. n. med. Małgorzata Inglot

Wrocław 2021

Podziękowanie

Dziękuję wszystkim osobom, bez których ta praca nie mogłaby powstać:

mojej Promotor Pani Profesor Małgorzacie Ingot za okazaną pomoc, życzliwość oraz poświęcony czas,

Pani Doktor Małgorzacie Zalewskiej, Panu Doktorowi Jackowi Gąsiorowskiemu oraz Bartkowi Szeteli za pomoc w przeprowadzeniu badań,

Pani Profesor Brygidzie Knysz i całemu Zespołowi Katedry i Kliniki Chorób Zakaźnych, Chorób Wątroby i Nabytych Niedoborów Odpornościowych Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu za motywację i życzliwość,

Rodzinie i Przyjaciołom za wsparcie i wiarę w moje możliwości.

Spis treści

Wykaz skrótów.....	4
1. Wstęp.....	6
1.1 Rys historyczny.....	7
1.2 Patomechanizm zakażenia HPV.....	8
1.3 Zakażenie HPV a immunosupresja.....	11
1.3.1 Zakażenie HPV u pacjentów zakażonych HIV.....	12
1.4 Ryzykowne zachowania seksualne.....	16
1.5 Profilaktyka zakażenia HPV.....	18
2. Cel pracy.....	21
3. Materiały i metody.....	22
4. Wyniki.....	31
5. Omówienie wyników i dyskusja.....	55
6. Ograniczenia pracy.....	62
7. Wnioski.....	63
8. Zgoda Komisji Bioetycznej.....	65
9. Spis tabel.....	67
10. Spis wykresów.....	69
11. Spis rycin.....	70
11. Streszczenie w języku polskim i angielskim.....	71
12. Spis piśmiennictwa.....	75

Wykaz skrótów

ACIP – ang. *the Advisory Committee on Immunization Practices*, Komitet Doradczy ds. Szczepień

AIDS – ang. *Acquired Immune Deficiency Syndrome*, zespół nabytego niedoboru odporności

AIN – ang. *anal intraepithelial neoplasia*, neoplazja śródnabłonkowa odbytu

CD4 – ang. *cluster of differentiation 4*, glikoproteina występująca na powierzchni komórek układu odpornościowego

DNA – ang. *deoxyribonucleic acid*, kwas deoksyrybonukleinowy

E – ang. *early region*, region wczesny, kodujący białka regulatorowe, wchodzi w skład genomu HPV

en - gen wspólny dla retrowirusów

EOG – Europejski Obszar Gospodarczy

gag – gen wspólny dla retrowirusów

GBL - γ -butyrolakton – analog GHB

GHB - kwas γ -hydroksymasłowy

gp120 - glikoproteina zlokalizowana na powierzchni wirusa HIV

gp41 – glikoproteina zlokalizowana na powierzchni wirusa HIV

HAART – ang. *highly active antiretroviral therapy*, wysoce aktywna terapia antyretrowirusowa

HCV – *Hepatitis C Virus*, wirus zapalenia wątroby typu C

HIV – ang. *Human Immunodeficiency Virus*, wirus ludzkiego niedoboru odporności

HLA – ang. *human leukocyte antigens*, ludzkie antygeny leukocytarne

HNSCCC – ang. *Head and neck squamous cell carcinoma*, płaszonabłonkowy rak głowy i szyi

HPV – ang. *Human Papillomavirus*, wirus brodawczaka ludzkiego

L- ang. *late region*, region późny, kodujący białka strukturalne, wchodzi w skład genomu HPV

LCR – ang. region regulatorowy (część składowa genomu HPV)

MSM – ang. *men who have sex with men*, mężczyźni mający kontakty seksualne z mężczyznami

nef - gen regulatorowy, wchodzący w skład genomu HIV

PCR - ang. *polymerase chain reaction*, reakcja łańcuchowa polimerazy

pol - gen wspólny dla retrowirusów

PrEP – ang. *pre-exposure prophylaxis*, profilaktyka przedekspozycyjna HIV

PZH – Państwowy Zakład Higieny

RA – ang. *rheumatoid arthritis*, reumatoidalne zapalenie stawów

rev - gen regulatorowy, wchodzący w skład genomu HIV

RNA - ang. *ribonucleic acid*, kwasy rybonukleinowe

SLE – ang. *systemic lupus erythematosus*, toczeń rumieniowaty układowy

SS - ang. *Sjögren's syndrome*, zespół Sjögrena

STD – ang. *sexually transmitted diseases*, choroby przenoszone drogą płciową

tat – gen regulatorowy, wchodzący w skład genomu HIV

UE – ang. *European Union*, Unia Europejska

vif - gen regulatorowy, wchodzący w skład genomu HIV

vpr - gen regulatorowy, wchodzący w skład genomu HIV

vpu - gen regulatorowy, wchodzący w skład genomu HIV

1. Wstęp

Zakażenia HPV (ang. *Human Papillomavirus*) są najbardziej powszechną infekcją przenoszoną drogą kontaktów seksualnych i stanowią istotny problem epidemiologiczny na świecie - szacuje się, że do zakażenia tym wirusem dochodzi u blisko 80% aktywnych seksualnie kobiet i mężczyzn [1]. Wirus brodawczaka ludzkiego należy do rodziny Papillomaviridae, do tej pory opisano ponad 200 typów HPV [2].

HPV jest bezotoczkowym wirusem o ikosaedralnej symetrii, o średnicy ok. 60 nm, jego materiał genetyczny złożony jest z pojedynczej cząsteczki dwuniciowego DNA, zawierającego ok. 8000 par zasad [3]. W obrębie genomu wirusa wyróżnione są 3 regiony: wczesny (E – early region), który koduje białka regulatorowe odpowiedzialne za utrzymanie wirusowego genomu w organizmie gospodarza, proces replikacji, a także aktywację cyklu litycznego, późny (L- late), kodujący białka strukturalne kapsydu oraz region niekodujący (LCR – long control region), będący regionem regulatorowym [4].

Wyróżniane są onkogenne i nieonkogenne typy HPV. Typy niskiego ryzyka powodują zmiany łagodne - brodawki. Ze względu na znaczną różnorodność obrazu morfologicznego wykwitów oraz ich lokalizację wyróżnia się następujące postaci kliniczne brodawek:

- 1) brodawki zwykłe (*verrucae vulgares*)
- 2) brodawki podeszwowe (*verrucae plantares*)
- 3) brodawki płaskie (*verrucae planae*)
- 4) kłykciny kończyste.

Do zakażenia dochodzi najczęściej poprzez bezpośredni kontakt z osobą chorą lub z przedmiotami przez nią używanymi, a także poprzez autoinokulację.

Wirusy onkogenne, do których zaliczane są typy: HPV 16 i 18, mające najwyższy potencjał onkogenny, a także HPV: 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68 są związane z rozwojem raka szyjki macicy oraz raków okolicy anogenitalnej [5].

Szacuje się, że obserwowany w ostatnich latach wzrost zakażeń HPV może również odpowiadać za rosnącą zachorowalność na raka jamy ustnej i gardła [6]. Wśród czynników ryzyka nabycia zakażeń HPV wymieniane są m.in.:

wczesne rozpoczęcie współżycia płciowego, duża liczba partnerów seksualnych, obecność innych zakażeń przenoszonych drogą płciową, podejmowanie ryzykownych zachowań seksualnych, palenie tytoniu, niski status ekonomiczny oraz liczne ciążę i porody.

1.1 Rys historyczny

Historia badań nad wirusem brodawczaka ludzkiego sięga 1907 r., kiedy to wykazano, że przyczyną powstawania brodawek jest wirus [7]. W 1972 r. polska badaczka, prof. dermatologii Stefania Jabłońska jako pierwsza opisała związek pomiędzy zakażeniem HPV a rozwojem raka skóry w dysplazji Lewandowsky'ego-Lutza (*epidermodysplasia verruciformis*) [8]. Dalsze badania prowadzone przez profesor Jabłońską we współpracy z Gerardem Orthem pozwoliły na zidentyfikowanie molekularnych typów HPV w komórkach raka skóry [9]. W latach 70. ubiegłego wieku nastąpił wzrost zainteresowania wirusową etiologią nowotworów - wysunięto przypuszczenie, że do powstania raka szyjki macicy może również przyczyniać się zakażenie HPV. Za odkrycie związku zakażenia wirusem brodawczaka ludzkiego z inicjacją procesu karcynogenezy - raka szyjki macicy, Profesor Harald zur Hausen został uhonorowany w 2008 r. Nagrodą Nobla. Badania rozpoczął jeszcze w latach 70. ubiegłego wieku, środowisko naukowe wówczas bardzo sceptycznie podchodziło do teorii, że przenoszony drogą kontaktów seksualnych wirus może odgrywać istotną rolę w rozwoju raka szyjki macicy. Badania Profesora zur Hausena pozwoliły na zrozumienie mechanizmów karcynogenezy, poznanie czynników predysponujących do przetrwania wirusa

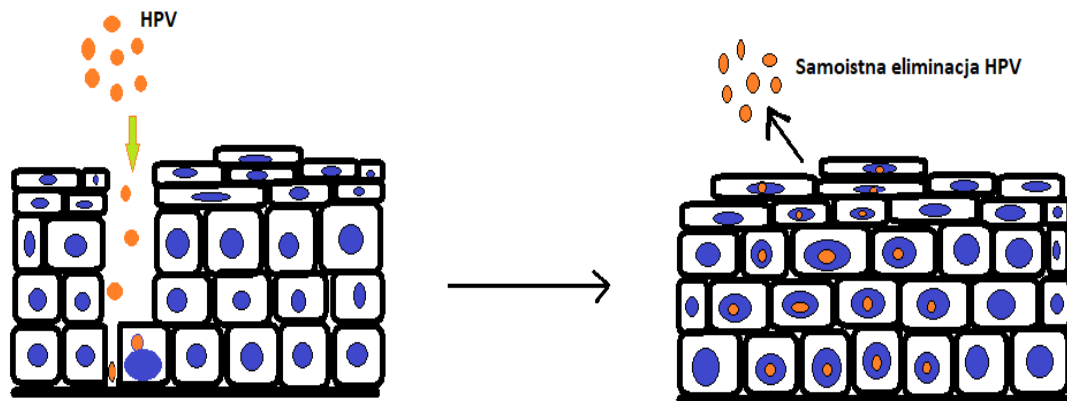
w komórce i procesu transformacji nowotworowej [10]. Odkrycie to umożliwiło opracowanie profilaktycznej szczepionki przeciwko najczęstszym onkogennym typom wirusa.

1.2 Patomechanizm zakażenia HPV

HPV wykazuje tropizm do komórek nabłonka wielowarstwowego błon śluzowych i skóry. Zakażenie komórek warstwy podstawnej następuje w wyniku urazu naskórka lub nabłonka błony śluzowej. W proces replikacji HPV zaangażowane są wirusowe i komórkowe białka regulatorowe, ponadto jest on skorelowany z procesem różnicowania komórek nabłonka [4]. Możliwymi receptorami HPV, które umożliwiają wirusowi przedostanie się do komórki są m.in.: integryna alfa-6, laminina-332 i proteoglikan siarczanu heparanu [11, 12]. W zakażonych komórkach wirusowy genom występuje w formie episomalnej [4]. Za utrzymywanie DNA w takiej formie odpowiedzialne są wirusowe białka E1 i E2. Podczas procesu różnicowania nabłonka dochodzi m.in. do ekspresji genów E6 i E7, niezbędnych do wejścia komórki w fazę S cyklu komórkowego. W prawidłowo przebiegającym cyklu replikacyjnym HPV ekspresja białek E6 i E7 jest kontrolowana przez wirusowe białka E1 i E2. Niska ekspresja białek E6 i E7 wystarcza do stymulacji cyklu replikacyjnego HPV i nie prowadzi do zaburzenia procesu różnicowania komórek nabłonkowych [4]. Cząsteczki wirusa są produkowane tylko w górnych warstwach nabłonka, skąd są uwalniane do otoczenia i neutralizowane przez układ odpornościowy gospodarza (Ryc.1). Większość zakażeń HPV jest przemijająca i ustępuje samoistnie - infekcja HPV zostaje wyeliminowana przez układ odpornościowy w ciągu 1-2 lat od wystąpienia [13]. Samoistna eliminacja HPV dotyczy blisko 90% zakażeń, w pozostałych przypadkach zakażenie HPV może pozostawać w formie latentnej [13]. Za proces ten mogą być odpowiedzialne czynniki endogenne, takie jak: mutacje w genach odpowiedzialnych za prawidłowy rozwój nabłonka, zaburzenia hormonalne, nieprawidłowe działanie układu odpornościowego gospodarza, a także czynniki egzogenne, jak np. zakażenia innymi

patogenami bakteryjnymi i/lub wirusowymi. Badania wskazują także, że czynniki genetyczne i styl życia mogą znacząco zwiększyć prawdopodobieństwo rozwinięcia przewlekłej infekcji. Stwierdzono, że palenie tytoniu i spożywanie alkoholu są istotnymi czynnikami ryzyka przewlekłego zakażenia HPV [14, 15].

Ryc. 1 Patomechanizm zakażenia HPV



Ryc. 1 HPV wykazuje tropizm do komórek nabłonka wielowarstwowego błon śluzowych i skóry. Zakażenie komórek warstwy podstawnej następuje w wyniku urazu naskórka lub nabłonka błony śluzowej. Większość zakażeń HPV jest przemijająca i ustępuje samoistnie - infekcja HPV zostaje wyeliminowana przez układ odpornościowy w ciągu 1-2 lat od wystąpienia, cząsteczki wirusa są uwalniane do otoczenia i neutralizowane przez układ odpornościowy gospodarza. Samoistna eliminacja HPV dotyczy blisko 90% zakażeń, w pozostałych przypadkach zakażenie HPV może pozostawać w formie latentnej.

Zidentyfikowano również kilka genetycznych czynników ryzyka, które predysponują do przetrwałego zakażenia HPV. Jednym z nich jest ludzki antygen leukocytarny (HLA) – badania wskazują, że ekspresja niektórych antygenów HLA mieć związek z niezdolnością do eliminacji zakażenia HPV i późniejszego rozwoju raka szyjki macicy [16, 17, 18]. Ponadto stwierdzono, że warianty w obrębie określonego typu HPV mogą również predysponować do przetrwałej infekcji - wykazano, że trzy z sześciu wariantów E6 HPV 16 były związane z przewlekłą infekcją [19]. Przewlekłe zakażenie HPV wiąże się z ryzykiem rozwoju raka szyjki macicy, raków okolicy anogenitalnej oraz raków głowy i szyi [20]. HPV może stać się częścią genomu komórki gospodarza, co prowadzi do przerywania sekwencji kodującej białko E2 i zwiększenia liczby onkogennych białek E6 i E7. Białka E6 i E7 oddziałują na wiele kluczowych białek cyklu komórkowego gospodarza: E6 inaktywuje białko p53, będące tak zwanym strażnikiem genomu, podczas gdy E7 oddziałuje na białko pRb, co pozwala na niekontrolowany podział komórek i obejście głównych punktów kontrolnych w cyklu komórkowym [21]. W efekcie dochodzi do destabilizacji genomu komórkowego i możliwości rozwoju procesu kancerogenezy. Choć rzadko dochodzi do transformacji nowotworowej w wyniku zakażeń HPV, należy zwrócić uwagę na częstość występowania infekcji różnymi typami wirusów w populacji ogólnej. Grupą, u której stwierdza się wysoki odsetek zakażeń z udziałem wielu typów HPV są pacjenci z obniżoną odpornością.

1.3 Zakażenia HPV a immunosupresja

U pacjentów z obniżoną odpornością istnieje wyższe ryzyko wystąpienia przetrwałych zakażeń HPV oraz rozwoju nowotworów HPV-zależnych. Do tej grupy pacjentów zaliczane są m.in. osoby otrzymujące leczenie immunosupresyjne i/lub immunomodulujące z powodu chorób autoimmunologicznych bądź w celu zapobiegania odrzuceniu przeszczepu u osób po transplantacjach, a także osoby zakażone HIV. Badania wskazują, że u pacjentów po przeszczepach narządowych HPV jest czynnikiem zwiększającym ryzyko rozwoju raka: skóry, szyjki macicy, pęcherza moczowego i okolicy anogenitalnej - odbytu, sromu, prącia [22, 23]. Ponadto wykazano, że kobiety obciążone chorobami autoimmunologicznymi mają również wyższe ryzyko zakażeń HPV i rozwoju śródnaślukowej neoplazji szyjki macicy. U pacjentek obciążonych toczeniem rumieniowatym układowym (SLE, ang. *systemic lupus erythematosus*) częściej stwierdzano zakażenia dwoma lub więcej typami HPV, a także zakażenia wysokoonkogennymi HPV w porównaniu do pacjentek nieobciążonych chorobami autoimmunologicznymi [24, 25, 26]. Wykazano także, że kobiety z reumatoidalnym zapaleniem stawów (RA, ang. *rheumatoid arthritis*) oraz zespołem Sjögrena (SS, ang. *Sjögren's syndrome*) mają także wyższe ryzyko rozwoju śródnaślukowej neoplazji szyjki macicy [27, 28, 29]. W badaniu kohortowym przeprowadzonym w Stanach Zjednoczonych stwierdzono, że pacjentki z SLE i RA mają 1,5 razy wyższe ryzyko rozwoju raka szyjki macicy w porównaniu do kobiet nieobciążonych ogólnoustrojowymi chorobami zapalnymi [28].

Kolejną grupą, u której stwierdza się wysoki odsetek zakażeń z udziałem wielu typów HPV są pacjenci z HIV.

1.3.1 Zakażenia HPV u pacjentów zakażonych HIV

Według danych Światowej Organizacji Zdrowia na świecie żyje 38 mln ludzi z HIV/AIDS, w 2019 r. zakażenie HIV rozpoznano u 1,7 mln ludzi, zaś w tym samym roku z powodu HIV/AIDS zmarło 690 tys. osób [30]. W Polsce od początku epidemii (1985 r.) do 31 grudnia 2019 r. roku zarejestrowano 25 544 osób zakażonych HIV, u 3 768 stwierdzono AIDS, 1 429 chorych zmarło [31].

HIV należy do lentiwirusów, stanowiących część rodziny retrowirusów. Do zakażenia dochodzi drogą kontaktów seksualnych, krwiopochodną lub wertykalną. Wirus zakaża komórki, posiadające na swojej powierzchni receptor CD4.

HIV posiada otoczkę lipoproteinową, zawierającą zakotwiczone w niej glikoproteiny przezbłonową gp41 i zewnątrzłonową gp120. Jego wirion ma kulisty kształt, o średnicy 100–150 nm, materiałem genetycznym jest podwójna nić RNA, w skład genomu wirusa wchodzi:

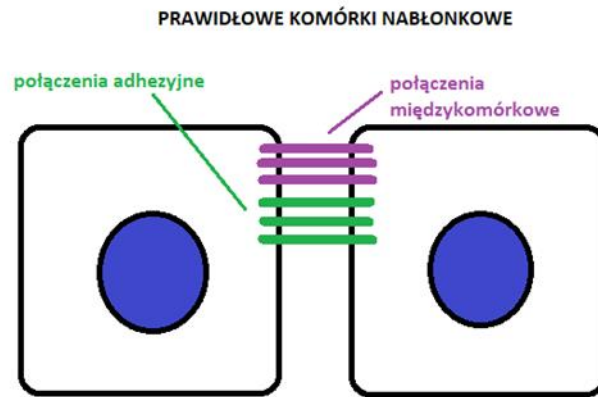
- geny wspólne dla retrowirusów – gag, pol, en, które kodują białka macierzy i nukleokapsydu, enzymy (odwrotną transkryptazę, proteazę, integrazę) a także białka otoczki.
- geny regulatorowe – tat, rev, nef, vif, vpr, vpu, kodujące między innymi białka odpowiedzialne za: aktywację transkrypcji, transport materiału genetycznego HIV z jądra do cytoplazmy, proces translacji, ekspresję receptorów komórkowych, interakcje z kofaktorami i czynnikami biorącymi udział w cyklu replikacyjnym HIV, uwalnianie wirionów z zakażonych komórek oraz regulację apoptozy [32].

Mechanizmy molekularne związane ze zwiększonym ryzykiem zakażenia HPV u osób zakażonych HIV są słabo poznane. Badania wskazują, że HIV może zwiększać podatność osób na zakażenie HPV poprzez naruszenie bariery nabłonkowej błony śluzowej, co może ułatwić zakażenie komórek warstwy podstawnej nabłonka [33]. W procesie tym

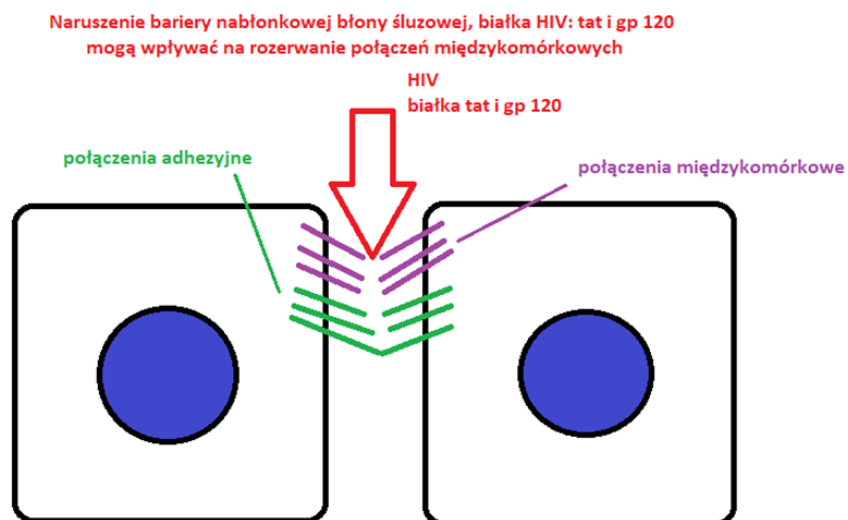
biorą udział dwa białka HIV: tat oraz gp 120 [34] (Ryc. 2, 3). Ekspresja tych białek może wpływać na rozerwanie połączeń międzykomórkowych i ułatwiać wnikanie HPV do docelowych komórek. Badania wskazują również, że białko tat może zwiększać ekspresję onkogennych białek HPV - E6 i E7 [35, 36]. Ponadto niedobór odporności związany z zakażeniem HIV osłabia zdolność organizmu do eliminacji zakażenia HPV. U osób z niską liczbą limfocytów T CD4+ częściej stwierdza się zakażenia wysokoonkogennymi typami HPV [37]. Ryzyko rozwoju raka szyjki macicy u kobiet zakażonych HIV jest znacząco wyższe niż w populacji kobiet niezakażonych. Ryzyko wystąpienia inwazyjnego raka macicy u kobiet zakażonych HIV jest 5-krotnie wyższe w stosunku do populacji kobiet HIV(-) [38]. Badania wskazują także na wysoką częstość występowania zakażeń HPV i związanej z nimi wewnątrznałonkowej neoplazji odbytu (AIN) u mężczyzn mających kontakty seksualne z mężczyznami (MSM) zakażonych HIV [39]. Również wysoki odsetek infekcji HPV i AIN stwierdzono u kobiet zakażonych HIV [40]. Wyniki tych badań sugerują, że u mężczyzn i kobiet zakażonych HIV występuje zwiększone ryzyko zachorowania na raka odbytu w porównaniu z populacją ogólną. Dane wskazują także, że nie doszło do zmniejszenia częstości występowania AIN po wprowadzeniu wysoce aktywnej terapii antyretrowirusowej (HAART) [39]. W ostatnich latach pojawiają się liczne doniesienia na temat koinfekcji HIV i HPV w grupie MSM. Mężczyźni mający kontakty seksualne z mężczyznami stanowią heterogenną grupę, należą do niej osoby: homoseksualne, biseksualne, heteroseksualne (które pod wpływem środków odurzających lub w celach zarobkowych mogą podejmować kontakty seksualne z mężczyznami) [41]. Podejmowanie ryzykowanych zachowań seksualnych wiąże się z ryzykiem nabycia zakażeń przenoszonych drogą płciową. Szczególną uwagę zwraca się w ostatnich latach na wzrost zakażeń HPV w jamie ustnej, które są związane z kilkukrotnie wyższym ryzykiem rozwoju raków głowy i szyi (HNSCC) oraz na zakażenia odbytu związane z możliwością rozwoju AIN. Wśród czynników ryzyka

wymieniane są: obniżony wiek inicjacji seksualnej, duża liczba partnerów seksualnych, brak stosowania prezerwatyw oraz uprawianie seksu oralnego [42] .

Ryc. 2 Prawidłowa bariera nabłonkowa błony śluzowej



Ryc. 3. Naruszenie bariery nabłonkowej błony śluzowej przez HIV



W grupie MSM częstość występowania zakażenia HPV w jamie ustnej jest 3-5 krotnie wyższa w porównaniu z populacją ogólną [43]. Badania Mooij SH i wsp. przeprowadzone w grupie 767 MSM (w tym 314 zakażonych HIV) wykazały, że u 24,4% stwierdzono zakażenie HPV w jamie ustnej, w tym onkogenne typy HPV były obecne u 24,8% pacjentów zakażonych HIV i u 8,8% osób niezakażonych [44]. Badania przeprowadzone przez Muller i wsp. na 200 osobowej grupie MSM (w tym 88 zakażonych HIV) wykazały, że u 17,1% pacjentów zakażonych HIV stwierdzono infekcję HPV w jamie ustnej, a zakażenie wysokoonkogennym typem HPV dotyczyło 10,2% MSM HIV (+). Z kolei w grupie niezakażonej HIV infekcję HPV w jamie ustnej stwierdzono u 7,1% badanych, a zakażenie onkogennym typem HPV dotyczyło 5,4% MSM HIV (-) [45]. Inne badanie przeprowadzone w grupie 151 MSM niezakażonych HIV wykazało, że u 13,7% pacjentów stwierdzono zakażenie HPV w jamie ustnej, u 5,9% było to zakażenie onkogennym typem HPV. Z kolei w pobranych od tych samych pacjentów próbkach z okolicy anogenitalnej – u 64,9 % pacjentów zaobserwowano zakażenie HPV, a w 34,4% przypadków stwierdzono infekcję onkogennym typem HPV [46]. Badanie de Pokomandy A. i wsp. wykazało, że u 97,9% spośród 247 MSM zakażonych HIV stwierdzono zakażenie wieloma typami HPV w kanale odbytu, z medianą 5 typów HPV. Najczęstszymi typami były: HPV 16 (38,2%) oraz HPV 6 (35,3%) [47]. Z kolei w badaniu przeprowadzonym w grupie 124 MSM (w tym 58 HIV (+)) stwierdzono zakażenie HPV odbytu u 50,9% zakażonych HIV, w tym u ok. 41,4% wykazano infekcję typem HPV 16/18 [48].

Prowadzone na świecie badania wskazują na zróżnicowaną częstość występowania zakażeń HPV w jamie ustnej i w kanale odbytu. Zmienność ta może wynikać z wielu czynników, jak miejscowa odporność błon śluzowych, przepływ śliny i immunoglobulin w jamie ustnej, stopień niedoboru immunologicznego związanego z HIV, skłonność do urazów/mikrourazów, różne metody pobierania i analizy próbek, a także lokalizacja geograficzna.

Wyniki przedstawionych badań sugerują, że u pacjentów zakażonych HIV z grupy MSM częściej dochodzi do zakażeń HPV w porównaniu z populacją HIV (-), co może wiązać się z wyższym ryzykiem rozwoju nowotworów HPV-zależnych. Obecnie nie są dostępne publikacje z Polski, dotyczące częstości występowania zakażeń HPV w jamie ustnej i w kanale odbytu w grupie MSM zakażonych HIV, co uniemożliwia porównanie wyników z danymi z innych krajów.

1.4. Ryzykowane zachowania seksualne

Ryzykowne zachowania seksualne wiążą się z wysokim ryzykiem nabycia zakażeń przenoszonych drogą płciową. Szacując omawiane ryzyko należy wziąć pod uwagę m.in.: rodzaj i ilość potencjalnie zakaźnego materiału biologicznego, czas kontaktu, powierzchnię kontaktu, obecność urazów / przerwania ciągłości błon śluzowych / naskórka, liczbę oraz rodzaj kontaktów seksualnych, stosowanie prezerwatyw, stosowanie substancji psychoaktywnych przed lub w trakcie stosunku, w przypadku partnera HIV (+) poziom wirerii HIV RNA. Stosowanie substancji psychoaktywnych zwiększa prawdopodobieństwo podejmowania ryzykownych zachowań seksualnych. Wyróżniane są następujące grupy substancji psychoaktywnych: alkohol, opiaty, kanabinole, substancje halucynogenne, leki uspokajające i nasenne, lotne rozpuszczalniki, kokaina i inne substancje stymulujące, nikotyna [49]. Osoby przyjmujące substancje psychoaktywne częściej podejmują kontakty seksualne z wieloma, nieznanymi partnerami, nie stosują prezerwatyw podczas odbywania stosunków seksualnych, a w przypadku uzależnienia mogą świadczyć usługi seksualne w zamian za substancje psychoaktywne. W ostatnich latach w literaturze naukowej pojawia się wiele doniesień poświęconych problemowi chemseksu w grupie MSM. Po raz pierwszy tego terminu użył David Stuart w 2001 r. do opisanego zjawiska związanych z używaniem substancji psychoaktywnych w populacji homoseksualnych mężczyzn w Londynie i innych miastach w Wielkiej Brytanii [50]. Chemsex oznacza stosowanie określonych środków

psychoaktywnych przed lub w trakcie kontaktu seksualnego, zwłaszcza metamfetaminy, mefedronu i jego pochodnych oraz GHB (kwas γ -hydroksymasłowy) /GBL (y-butyrolakton – analog GHB) [50]. W ostatnich latach obserwowane jest nasilanie się zjawiska chemseksu, przy jednoczesnym wykorzystywaniu nowych substancji psychoaktywnych, często o mało znanym składzie i działaniu i o dużym potencjale uzależniającym [50, 51]. Oczekiwany efektami przez osoby uprawiające chemseks są: zmniejszenie napięcia, wydłużenie czasu trwania kontaktu seksualnego, przesunięcie granic / utrata kontroli, a także zwiększenie towarzyszących kontaktowi doznań. Wśród konsekwencji ryzykownych zachowań seksualnych należy wymienić zaś: zwiększenie ryzyka nabycia zakażeń przenoszonych drogą płciową (kontakty seksualne często bez zabezpieczenia), uzależnienie od substancji psychoaktywnych, uzależnienie od seksu, przedawkowanie substancji psychoaktywnych, depresję, wykorzystanie seksualne. Dostępne w światowej literaturze publikacje wskazują na tendencję wzrostową podejmowania ryzykownych zachowań seksualnych, zwłaszcza u MSM, co sprawia również, że w tej grupie istnieje większe ryzyko nabycia zakażeń przenoszonych drogą płciową, w tym HPV [52, 53]. Skala zjawiska chemseksu w Polsce jest słabo poznana. Według analizy przeprowadzonej przez Sacharczuk-Zajac B. 14,4 % osób zakażonych HIV podejmowało kontakty seksualne pod wpływem środków zaburzających świadomość innych niż alkohol, ponadto badanie wykazało, że w grupie tej istotnie częściej stwierdzano współwystępowanie innych chorób przenoszonych drogą kontaktów seksualnych w porównaniu z osobami niepodjmującymi stosunków pod wpływem środków odurzających [54].

1.5 Profilaktyka zakażeń HPV

Profilaktyka pierwotna HPV obejmuje działania mające na celu zmniejszenie ryzyka nabycia zakażenia tj. szczepienia oraz edukację i kształtowanie zachowań prozdrowotnych wśród pacjentów.

Obecnie zarejestrowane i dopuszczone do obrotu są trzy rodzaje szczepionek:

- dwuwalentna (przeciwko zakażeniom HPV typu: 16 i 18)
- czterowalentna (przeciwko zakażeniom HPV typu: 6, 11, 16, 18)
- dziewięciowalentna (przeciwko zakażeniom HPV typu: 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 i 58).

Według zaleceń amerykańskiego Komitetu Doradczego ds. Szczepień (ACIP, ang. the *Advisory Committee on Immunization Practices*) wskazane jest rutynowe szczepienie dziewcząt oraz chłopców w wieku 11-12 lat. ACIP zaleca także szczepienie niezaszczepionych wcześniej osób w wieku ≤ 26 roku życia, nie zaleca się natomiast rutynowego szczepienia osób w wieku 27-45 lat, jednakże należy je rozważyć u osób, które mogą odnieść korzyść z tego szczepienia [55]. Do 2019 roku niemal wszystkie kraje UE/EOG wprowadziły powszechne szczepienia przeciwko HPV u dziewcząt, ponadto w kilkunastu krajach programy powszechnych szczepień rozszerzono na populację chłopców m.in. w Austrii, Chorwacji, Czechach i Norwegii [56]. Do 2020 roku w polskim Programie Szczepień Ochronnych szczepienia przeciwko HPV zalecano osobom przed inicjacją seksualną, nie były one finansowane z budżetu państwa. Bezpłatne programy szczepień realizowały niektóre samorządy terytorialne. Narodowa Strategia Onkologiczna na lata 2020-2030 zakłada rozpoczęcie od 2021 r. szczepień przeciwko HPV dziewcząt w wieku dojrzewania, a od 2026 r. rozpoczęcie programu szczepień u chłopców w wieku dojrzewania [57]. Badania wskazują, że wprowadzenie powszechnych szczepień przeciwko HPV wiąże się ze znaczną redukcją zachorowań na raka szyjki macicy, a także innych

nowotworów HPV-zależnych [58, 59, 60]. Pierwszym krajem na świecie, który wprowadził powszechny program szczepień przeciwko HPV była Australia, która od 2007 r. realizowała początkowo szczepienia wśród dziewcząt, a w 2013 r. program został rozszerzony na chłopców [58]. Szacuje się, że dzięki kontynuacji programu szczepień oraz prowadzenia badań przesiewowych istnieje szansa na zmniejszenie zapadalności na raka szyjki macicy w Australii do poziomu mniej niż czterech nowych przypadków na 100 000 kobiet do 2028 roku [58].

Dane dotyczące skuteczności szczepień przeciwko HPV oraz związanej z nią redukcją liczby nowotworów HPV-zależnych u pacjentów zakażonych HIV są ograniczone. Dostępne w literaturze naukowej wyniki badań wskazują, że serokonwersje po szczepieniu przeciwko HPV obserwowano u większości osób zakażonych HIV [61], jednakże należy podkreślić, że odpowiedź poszczepienna zależała od stopnia niedoboru immunologicznego związanego z HIV/AIDS. Ponadto badania wskazują, że szczepienia przeciwko HPV u pacjentów zakażonych HIV przyczyniły się do zapobiegania zakażeniom HPV w jamie ustnej [62]. Wykazano także zmniejszenie liczby przetrwałych zakażeń HPV u osób HIV(+) [62]. W związku z wyższym ryzykiem zakażeń HPV u pacjentów zakażonych HIV zasadne wydaje się proponowanie tej grupie osób szczepienia przeciwko HPV. Według zaleceń Polskiego Towarzystwa Naukowego AIDS rekomendowane jest szczepienie kobiet i mężczyzn do 45 roku życia, preparatem 4- lub 9-walentnym [63].

Dostępne w literaturze światowej publikacje wskazują na niski odsetek MSM zaszczepionych przeciwko HPV [64, 65, 66]. Ponadto narastającym problemem w populacji MSM HIV (+) jest niestosowanie prezerwatyw podczas stosunków seksualnych, co wiąże się ze zwiększonym ryzykiem nabycia zakażeń przenoszonych drogą kontaktów seksualnych.

Profilaktyka wtórna zakażeń HPV obejmuje wczesne wykrywanie zmian i ich leczenie. W Polsce realizowany jest program profilaktyki raka szyjki macicy, skierowany dla kobiet

w wieku 25-59 lat, polegający na wykonaniu refundowanych badań cytologicznych raz na 3 lata [67]. Uzupełnieniem badania cytologicznego może być wykonanie testu molekularnego w kierunku obecności onkogennych typów HPV. W razie obecności zmian dysplastycznych pacjentka kierowana jest na dalszą diagnostykę, obejmującą m.in. badanie kolposkopowe i pobranie wycinków do badania histologicznego. W przypadku mężczyzn i profilaktyki raków okolicy anogenitalnej związanych z HPV nie ma aktualnie prowadzonych przesiewowych programów badań, pozwalających na wczesne wykrywanie zmian.

2. Cel pracy:

Celem badania była:

1. Ocena częstości występowania zakażeń HPV u pacjentów zakażonych HIV z grupy MSM.
2. Ocena częstości występowania poszczególnych genotypów HPV w jamie ustnej i w kanale odbytu u MSM zakażonych HIV.
3. Analiza parametrów laboratoryjnych (m.in. liczby limfocytów T CD4+, poziomu wirerii HIV RNA) i ustalenie czy istnieje związek tych parametrów z wynikami badań molekularnych w kierunku HPV.
4. Analiza czynników ryzyka nabycia zakażeń HPV w grupie MSM zakażonych HIV na podstawie autorskiej ankiety.
5. Ocena częstości szczepień przeciwko HPV w badanej grupie pacjentów.

3. Materiały i metody:

Badanie było prowadzone w Poradni Profilaktyczno-Leczniczej HIV/AIDS Wrocławskiego Centrum Zdrowia SPZOZ przy ul. Wszystkich Świętych 2 we Wrocławiu. Analizą objęto 54 pacjentów MSM HIV (+).

Grupę kontrolną stanowiło 28 MSM niezakażonych HIV, którzy zgłaszali się do Punktu Konsultacyjno-Diagnostycznego, działającego przy wymienionej Poradni, celem wykonania testu w kierunku zakażenia HIV. W przypadku otrzymania ujemnego wyniku testu w kierunku HIV, osoby te były zapraszane do wzięcia udziału w badaniu.

Badanie składało się z czterech etapów:

1. Oceny czynników ryzyka nabycia zakażeń HPV w grupie MSM na podstawie autorskiej ankiety.
2. Pobrania wymazów z jamy ustnej oraz kanału odbytu.
3. Wykonania badań molekularnych.
4. Analizy uzyskanych wyników.

1. Badanie ankietowe

Struktura ankiety:

Ankieta składała się z 13 pytań, które dotyczyły wieku badanych, wykształcenia, liczby partnerów seksualnych w ciągu ostatniego miesiąca, rodzaju uprawianych stosunków seksualnych (uprawianie seksu oralnego oraz analnego), używania prezerwatyw, uprawiania chemseksu, stosowania używek (alkohol, papierosy, narkotyki), występowania innych zakażeń przenoszonych drogą płciową (m.in. kiły, rzeżączki, chlamydiozy, HCV). Sprawdzone także czy ankietowani słyszeli wcześniej o wirusie brodawczaka ludzkiego i czyli zaszczepili się przeciwko HPV. Ankiety przeprowadzono z zachowaniem anonimowości oraz poufności danych pacjentów. Zarówno pacjenci zakażeni HIV jak i osoby z grupy kontrolnej chętnie brali udział w badaniu ankietowym. Przed wydaniem ankiet zakodowano je numerycznie tak, aby było możliwe skorelowanie jej z wynikami badań molekularnych, oceniających częstość zakażeń HPV.

Poniżej przedstawiona została autorska ankieta wykorzystana w badaniu:

ANKIETA

1. Wiek:

2. Wykształcenie:

3. Miejsce zamieszkania:

4. Liczba partnerów seksualnych w ciągu ostatniego miesiąca

.....

5. Czy uprawia Pan seks oralny?

a) Tak

b) Nie

6. Czy stosuje Pan prezerwatywy podczas uprawiania seksu oralnego?

a) Tak

b) Nie

Jeśli zaznaczył Pan nie, proszę podać dlaczego:

.....

.....

7. Czy uprawia Pan seks analny?

a) Tak

b) Nie

8. Czy stosuje Pan prezerwatywy podczas uprawiania seksu analnego?

c) Tak

d) Nie

Jeśli zaznaczył Pan nie, proszę podać dlaczego:

.....
.....

9. Czy uprawia Pan chemseks?

a) Tak

b) Nie

Jeśli zaznaczył Pan tak, proszę podać jak często:

10. Czy stosuje pan używki (proszę wybrać właściwe):

a) Alkohol

b) Papierosy

c) Narkotyki

11. Czy słyszał Pan wcześniej o wirusie brodawczaka ludzkiego (HPV)?

a) Tak

b) Nie

12. Czy zaszczepił się Pan przeciwko HPV?

a) Tak

b) Nie

13. Czy choruje/chorował Pan na (proszę zaznaczyć właściwe):

- a) Kiłę
- b) Rzeżączkę
- c) Chlamydiozę
- d) HCV
- e) Inne choroby (proszę wymienić jakie)

.....

2. Pobranie wymazów

Wymazy pobierano z jamy ustnej oraz z kanału odbytu przy pomocy wymazówek z końcówkami z flokowanego nylonu, po uprzednim uzyskaniu zgody pacjentów na wykonanie badania. Stosowano sterylne wymazówki z punktem złamania FLOQSwabs with molded break point firmy Copan Flock Technologies, Italy, Brescia.

Jama ustna:

Wymazówką energicznie pocierano błonę śluzową policzków po prawej i lewej stronie przez ok. 30 sekund.

Odbyt:

Wymazówkę umieszczano na głębokości ok. 3-4 cm w kanale odbytu, a następnie za pomocą kilku okrężnych ruchów pobierano materiał do badania.

Po pobraniu materiału ułamaną końcówkę wymazówki umieszczano w sterylnej probówce z medium transportowym. Stosowano Transport Medium Plus firmy Sacace Biotechnologies, Italy, Como. Tak przygotowane próbki zamrażano i przechowywano w temperaturze -70°C do czasu wykonania zaplanowanych badań molekularnych.

3. Badania molekularne:

Badania zostały przeprowadzone w działającej przy Katedrze i Klinice Chorób Zakaźnych, Chorób Wątroby i Nabytych Niedoborów Odpornościowych Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu Pracowni Badań Molekularnych, mieszczącej się przy ul. Pasteura 1 we Wrocławiu, kierowanej przez dr n. biol. Małgorzatę Zalewską.

Izolację HPV DNA przeprowadzano przy zastosowaniu testu DNA-Sorb-A (DNA extraction kit), Sacace Biotechnologies, Italy, Como. Do izolacji używano 100 µl materiału.

W badanym materiale wykonano oznaczenia obecności, stężenia oraz rodzaju genotypów HPV DNA. Określano obecność i stężenie HPV DNA 14 typów onkogennych: wysokiego ryzyka (16, 18, 31, 45) oraz średniego ryzyka (33, 35, 39, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68). Stosowano ilościowy test HPV Genotypes 14 Real-TM Quant firmy Sacace Biotechnologies, Italy, Como.

Wynik ilościowy wyrażano w log (HPV DNA w 100 000 komórek) i interpretowano zgodnie z zaleceniami producenta testu:

Wynik: log (HPV DNA in 100 000 cells)	Interpretacja
<3	Nieistotny klinicznie
3 – 5	Istotny klinicznie Ryzyko dysplazji
>5	Bardzo istotny klinicznie Wysokie ryzyko dysplazji

Oznaczono także obecność HPV DNA 2 typów niskiego ryzyka (6, 11). Wykorzystano jakościowy test HPV 6/11 Real-TM, Sacace Biotechnologies, Italy, Como.

Badania molekularne wykonano techniką multipleksowego PCR w czasie rzeczywistym (multiplex real-time PCR) z wykorzystaniem urządzenia Rotor-Gene 3000 firmy Corbett Research, Australia, Sydney.

Wszystkie procedury przeprowadzono, a następnie ich wyniki interpretowano zgodnie z instrukcjami producentów odczynników.

4. Analiza uzyskanych wyników

W następnym etapie przeprowadzono analizę wyników badań molekularnych z parametrami laboratoryjnymi pacjentów zakażonych HIV oraz danymi z ankiet (liczbą limfocytów T CD4+, nadir CD4, wiremią HIV RNA przy rozpoznaniu, aktualną wiremią, współistnieniem koinfekcji: kiły, rzeżączki, chlamydiozy, HCV, paleniem tytoniu, spożywaniem alkoholu, przyjmowaniem narkotyków).

Analiza statystyczna:

Wyniki uzyskanych badań poddano opracowaniu statystycznemu. Dla wszystkich grup zostały wyliczone liczba przypadków (N), wartości średnie (X), mediany (M), zakres (min-max), dolny i górny kwartył (25Q-75Q) i odchylenia standardowe (SD) badanych parametrów ciągłych. Weryfikację hipotezy o równości średnich parametrów w grupach niezależnych przeprowadzono metodą analizy wariancji ANOVA lub dla grup o niejednorodnej wariancji testem nieparametrycznym U Mann-Whitney'a - jednorodność wariancji sprawdzano testem Bartlett'a. Dla parametrów dyskretnych częstość występowania cechy w grupach analizowano testem χ^2_{df} z odpowiednią liczbą stopni swobody df ($df=(m-1)*(n-1)$), gdzie m – liczba

wierszy, n – liczba kolumn). $P \leq 0.05$ uznawano za znaczące statystycznie. Analizę statystyczną przeprowadzono wykorzystując komputerowy pakiet programów statystycznych EPIINFO Ver. 7.2.3.1.

4. Wyniki:

Grupa badana obejmowała 54 pacjentów MSM HIV (+), będących pod opieką Poradni Profilaktyczno-Leczniczej HIV/AIDS przy ul. Wszystkich Świętych 2 we Wrocławiu.

Mediana czasu trwania zakażenia HIV liczyła 5 lat (1-19), średnia wartość liczby limfocytów T CD4+ wynosiła 662 kom./ μ L, średnia wartość nadir CD4 – 397 kom./ μ L, wartość wirerii HIV RNA w momencie rozpoznania zakażenia HIV wynosiła średnio 63 770 kopii/ml, z kolei w momencie badania, biorąc pod uwagę ostatni wynik HIV RNA 87,04% pacjentów miało niewykrywalną wirerię. Leczenie antyretrowirusowe stosowało 98,1% badanych.

Charakterystyka grupy badanej została przedstawiona w Tabeli nr 1.

Grupę kontrolną stanowiło 28 MSM HIV(-), którzy zgłaszali się do Punktu Konsultacyjno-Diagnostycznego, działającego przy wymienionej Poradni.

Tabela nr 1. Charakterystyka grupy badanej – 54 pacjentów MSM HIV (+)

Grupa badana – 54 MSM HIV (+)	
Wiek	Średnia 36,7 Mediana 36,5 (22-53)
Wykształcenie	46,3 % wyższe 48,15 % średnie 1,85 % podstawowe 1,85% techniczne 1,85% zawodowe
Czas trwania zakażenia HIV	Mediana 5 lat (1-19)
Średnia liczba limfocytów CD4	662
Średnia wartość nadir CD4	397
Wartość wirerii HIV RNA w momencie rozpoznania zakażenia HIV	63 770
Ostatni wynik wirerii HIV RNA	87,04% niewykrywalna
Leczenie antyretrowirusowe	98,1%

Ankieta – analiza danych

Na podstawie uzyskanych wyników z badania ankietowego, dotyczącego oceny czynników ryzyka nabycia zakażeń przenoszonych drogą płciową, przeprowadzono analizę porównawczą między badanymi grupami.

Pytanie 1. Wiek

Średnia wieku w grupie badanej wynosiła 36,7 lat (mediana 36,5), zaś w grupie kontrolnej 31,1 lat (mediana 29,0). Różnica była istotna statystycznie ($p < 0,00297$).

Tabela nr 2. Rozkład wieku w grupie badanej i kontrolnej.

WIEK	ŚREDNIA	N	SD	MIN	MAX	25Q	M	75Q
Grupa kontrolna	31,1	28	8,5	22,0	59,0	26,0	29,0	33,0
Grupa badana	36,7	54	7,5	22,0	53,0	32,0	36,5	42,0

ANOVA $p=0,00297$

Pytanie 2. Wykształcenie

W grupie badanej 46,3% osób miało wyższe wykształcenie, 48,15% średnie, 1,85% zawodowe, 1,85% podstawowe, 1,85% techniczne, z kolei w grupie kontrolnej 67,86% miało wyższe wykształcenie, 32,14% średnie. Analiza statystyczna nie wykazała istotnych różnic w poziomie wykształcenia pomiędzy badanymi grupami.

Tabela nr 3. Rozkład wykształcenia w grupach badanej i kontrolnej.

Wykształcenie:		Wyższe	średnie	zawodowe	podstawowe	techniczne	Razem:
Liczba osób:	Grupa kontrolna	19	9	0	0	0	28
(%)		67,86%	32,14%	0,00%	0,00%	0,00%	
Liczba osób:	Grupa badana	25	26	1	1	1	54
(%)		46,30%	48,15%	1,85%	1,85%	1,85%	
Liczba osób:	Łącznie:	44	35	1	1	1	82

$$\chi^2_4=4,26 \quad p=0,372$$

Pytanie 3. Miejsce zamieszkania

W grupie badanej 74,07% osób zamieszkiwało miasta powyżej 100 tys. mieszkańców, 16,67% miasta poniżej 100 tys. mieszkańców, 9,26% było mieszkańcami wsi. W grupie kontrolnej 89,29% mężczyzn zamieszkiwało miasta powyżej 100 tys. mieszkańców, 10,71% miasta poniżej 100 tys. mieszkańców. Analiza statystyczna nie wykazała istotnych różnic między grupami.

Tabela nr 4. Miejsce zamieszkania w grupie badanej i kontrolnej – rozkład.

Miejsce zamieszkania:		Wieś	Miasto poniżej 100 tys. mieszkańców	Miasto powyżej 100 tys. mieszkańców	Razem
Liczba osób:	Grupa kontrolna	0	3	25	28
(%)		0,00%	10,71%	89,29%	
Liczba osób:	Grupa badana	5	9	40	54
(%)		9,26%	16,67%	74,07%	
Liczba osób:	Łącznie	5	12	65	82

$$\chi^2_2=3,58 \quad p=0,167$$

Pytanie 4. Liczba partnerów seksualnych w ciągu ostatniego miesiąca

Analiza statystyczna wykazała istotną statystycznie różnicę w liczbie partnerów seksualnych w ciągu ostatniego miesiąca w badanych grupach ($p < 0,0497$). Średnia liczba partnerów seksualnych w grupie badanej wynosiła 1,74, zaś w kontrolnej 2,36 ($p = 0,137$).

Tabela 5. Porównanie liczby partnerów seksualnych w ciągu ostatniego miesiąca grupie badanej i kontrolnej.

Grupa:	Liczba partnerów seksualnych w ciągu ostatniego miesiąca						
	0	1	2	3	4	5	10
Kontrolna	0	8	9	6	3	2	0
(%)	0,00%	28,57%	32,14%	21,43%	10,71%	7,14%	0,00%
Badana	10	22	12	5	2	1	2
(%)	18,52%	40,74%	22,22%	9,26%	3,70%	1,85%	3,70%

$\chi^2_6 = 12,6$ $p = 0,0497$

Tabela 6. Średnia liczba partnerów seksualnych w ciągu ostatniego miesiąca w badanych grupach.

Grupa:	ŚREDNIA LICZBA PARTNERÓW SEKSUALNYCH W CIĄGU OSTATNIEGO MIESIĄCA	N	SD	MIN	MAX	25Q	M	75Q
Kontrolna	2,36	28	1,22	1,00	5,00	1,00	2,00	3,00
Badana	1,74	54	1,98	0,00	10,00	1,00	1,00	2,00

ANOVA $p = 0,137$

Pytanie 5-6. Uprawianie seksu oralnego / stosowanie prezerwatyw podczas stosunku oralnego

W grupie badanej 96,3% pacjentów zadeklarowało uprawianie seksu oralnego, w tym 88,46% bez użycia prezerwatywy, z kolei w grupie kontrolnej 92,86% badanych odpowiedziało, że uprawia seks oralny, w tym 96,15% bez zabezpieczenia.

Analiza statystyczna nie wykazała istotnych różnic między grupami.

Tabela 7. Stosunki oralne w badanych grupach.

	Grupa:	Stosunki oralne		Razem:
		Nie	Tak	
Liczba osób:	Kontrolna	2	26	28
(%)		7,14%	92,86%	
Liczba osób:	Badana	2	52	54
(%)		3,70%	96,30%	
Liczba osób:	Łącznie	4	78	82

$$\chi^2=0,470 \quad p=0,493$$

Tabela 8. Stosowanie prezerwatyw podczas stosunków oralnych.

	Grupa:	Stosowanie prezerwatyw podczas stosunków oralnych		Razem
		Nie	Tak	
Liczba osób:	Kontrolna	25	1	26
(%)		96,15%	3,85%	
Liczba osób:	Badana	46	6	52
(%)		88,46%	11,54%	
Liczba osób:	Łącznie	71	7	78

$$\chi^2=1,26 \quad p=0,262$$

Wśród najczęstszych przyczyn niestosowania prezerwatyw podczas stosunków oralnych wymieniano: brak odczuwania przyjemności w przypadku stosowania prezerwatyw, problemy z erekcją w prezerwatywie (Wykres nr 1).

Wykres 1. Przyczyny niestosowania prezerwatyw podczas stosunków oralnych w badanych grupach.



Pytanie 7-8. Uprawianie seksu analnego / stosowanie prezerwatyw podczas uprawiania seksu analnego

Uprawianie seksu analnego zadeklarowało 94,44% MSM HIV (+), w tym 29,41% bez prezerwatywy, 3 badanych nie udzieliło odpowiedzi na pytanie dotyczące stosowania zabezpieczenia podczas stosunków analnych. Z kolei wszyscy MSM HIV (-) odpowiedzieli, że uprawiają seks analny, w tym 17,86 % są to stosunki niezabezpieczone prezerwatywą. Analiza statystyczna nie wykazała istotnych różnic między badanymi grupami.

Tabela nr 9. Stosunki analne w badanych grupach.

	Grupa:	Stosunki analne		Razem:
		Nie	Tak	
Liczba osób:	Kontrolna	0	28	28
(%)		0,00%	100,00%	
Liczba osób:	Badana	3	51	54
(%)		5,56%	94,44%	
Liczba osób:	Łącznie	3	79	82

$\chi^2=1,61$ $p=0,204$

Tabela nr 10. Stosowanie prezerwatyw podczas stosunków analnych.

	Grupa:	Stosowanie prezerwatyw podczas stosunków analnych		Razem
		Nie	Tak	
Liczba osób:	Kontrolna	5	23	28
(%)		17,86%	82,14%	
Liczba osób:	Badana	15	36	51
(%)		29,41%	70,59%	
Liczba osób:	Łącznie	20	59	79

$\chi^2=1,28$ $p=0,259$

Wśród najczęściej wymienianych przyczyn niestosowania prezerwatyw podczas stosunków analnych wymieniano: problemy z erekcją w prezerwatywie, brak odczuwania przyjemności w przypadku stosowania prezerwatyw (Wykres nr 2).

Wykres 2. Przyczyny niestosowania prezerwatyw podczas stosunków analnych w badanych grupach.



Pytanie nr 9. Stosunki seksualne pod wpływem substancji psychoaktywnych - chemseks

W grupie badanej 20,37% osób zadeklarowało uprawianie chemseksu, w grupie kontrolnej 10,71%. Analiza statystyczna nie wykazała istotnych zależności pomiędzy grupami.

Tabela nr 11. Stosunki seksualne pod wpływem substancji psychoaktywnych (chemseks) – rozkład w badanych grupach.

	Grupa:	Chemseks		Razem
		Nie	Tak	
Liczba osób:	Kontrolna	25	3	28
(%)		89,29%	10,71%	
Liczba osób:	Badana	43	11	54
(%)		79,63%	20,37%	
Liczba osób:	Łącznie	68	14	82

$\chi^2=1,21$ $p=0,270$

Pytanie 10. Stosowanie używek (alkohol, papierosy, narkotyki)

Analizie poddano stosowanie używek: spożywanie alkoholu, palenie papierosów oraz przyjmowanie narkotyków, jednakże nie uzyskano statystycznie istotnych zależności między grupami.

Tabela nr 12. Stosowanie używek w badanych grupach.

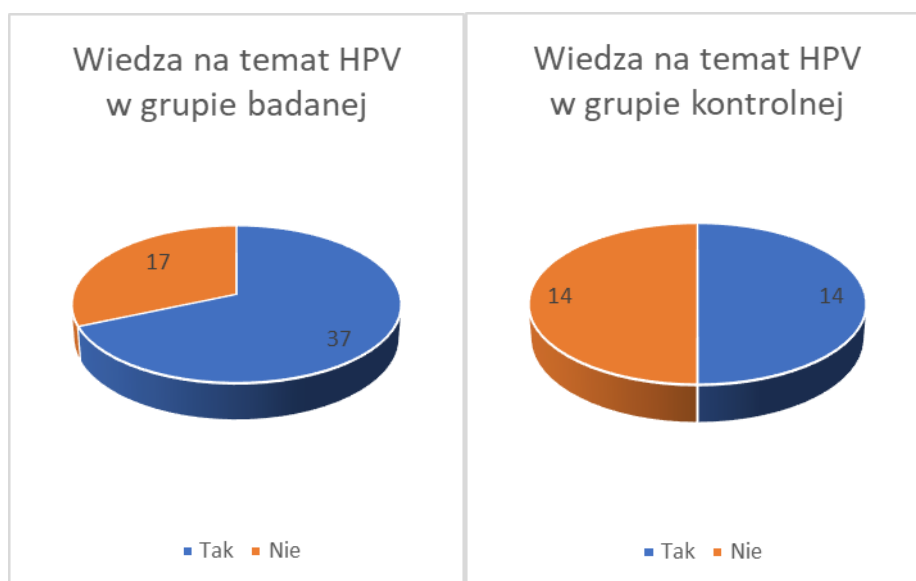
Używka:	Grupa kontrolna	Grupa badana	
Alkohol	57,14%	55,56%	p=0,891
Papierosy	60,71%	40,74%	p=0,0859
Narkotyki	10,71%	25,93%	p=0,107

Pytanie 11-12. Wiedza na temat HPV. Szczepienia

68% MSM zakażonych HIV oraz 50% MSM HIV (-) odpowiedziało twierdząco, że słyszeli wcześniej o HPV, różnica była istotna statystycznie ($p < 0,034$), (Wykres nr 3, 4)

Wykres 3.

Wykres 4.



Spośród obu badanych grup jedynie dwóch pacjentów HIV (+) podało, że zostali zaszczepieni przeciwko HPV.

Wykres 5. Ocena częstości szczepień przeciwko HPV w grupie badanej



Pytanie 13. Występowanie innych zakażeń przenoszonych drogą płciową w badanych grupach.

Interpretacji poddano występowanie innych zakażeń przenoszonych drogą płciową: kiły, rzeżączki, chlamydiozy oraz HCV.

Analiza statystyczna nie wykazała istotnych różnic między badanymi grupami. Przy interpretacji poniższych wyników należy wziąć pod uwagę brak możliwości weryfikacji danych, pochodzących z ankiet z dokumentacją medyczną w grupie kontrolnej. W grupie badanej odpowiedzi zweryfikowano z dokumentacją medyczną.

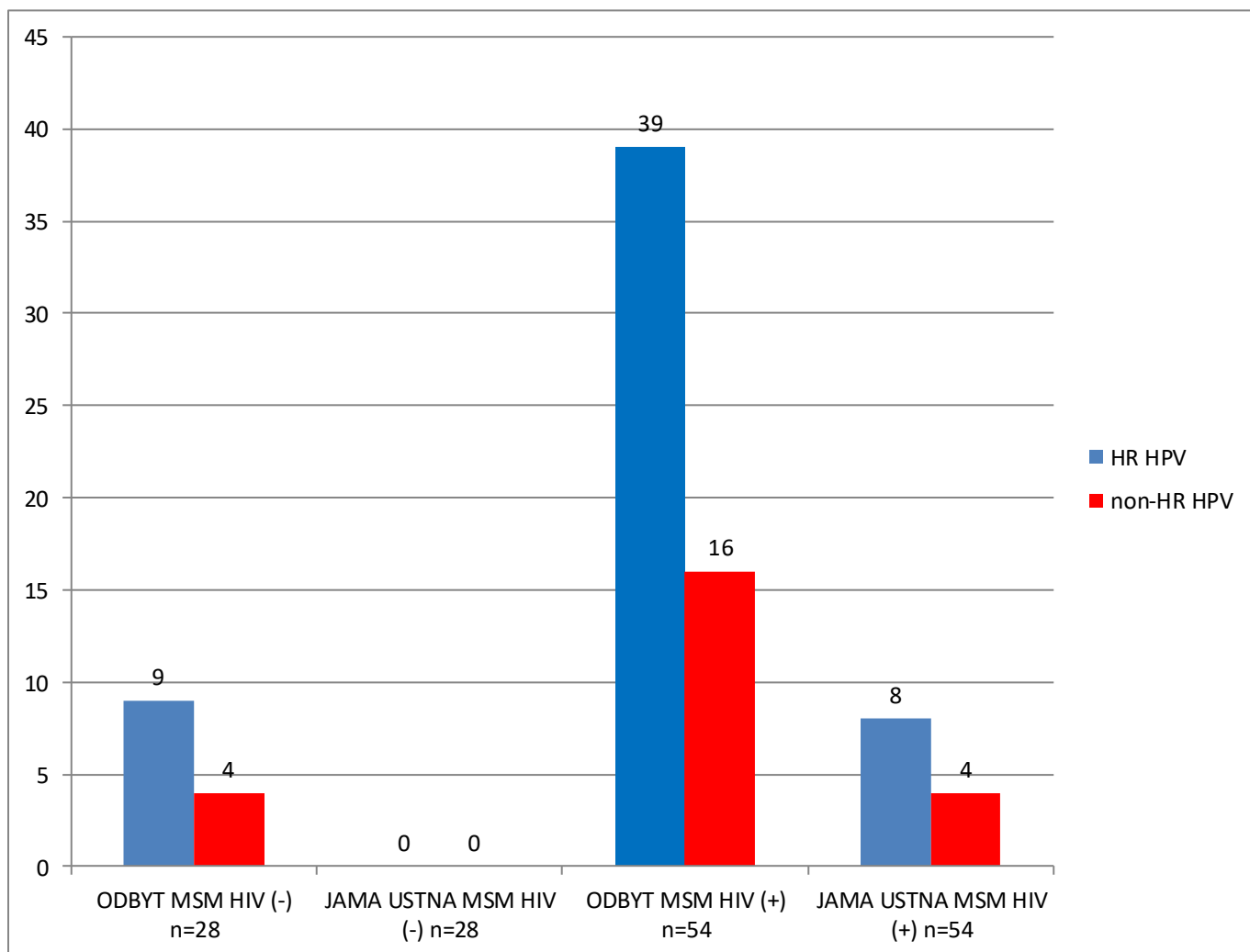
Tabela nr 13. Występowanie innych zakażeń przenoszonych drogą płciową w badanych grupach.

	Grupa badana	Grupa kontrolna	
Kiła	46,3%	25%	p=0,0608
Rzeżączka	18,5%	10,7%	p=0,270
Chlamydia	11,1%	0%	p=0,0669
HCV	16,6%	3,6%	p=0,0857

Badania molekularne – analiza

Na podstawie wyników wykonanych badań molekularnych oceniono częstość występowania zakażeń HPV. Analiza statystyczna wykazała, że istotnie częściej stwierdzano zakażenia HPV w obrębie odbytu aniżeli w jamie ustnej ($p < 0,001$). Na Wykresie nr 6. przedstawiona została liczba pacjentów, u których stwierdzono zakażenie HPV ≥ 1 nisko- i/ lub wysokoonkogennym typem HPV w jamie ustnej i/lub w obrębie odbytu.

Wykres 6. Liczba pacjentów, u których stwierdzano zakażenie HPV ≥ 1 nisko- i /lub wysokoonkogennym typem HPV w obrębie odbytu i jamy ustnej.



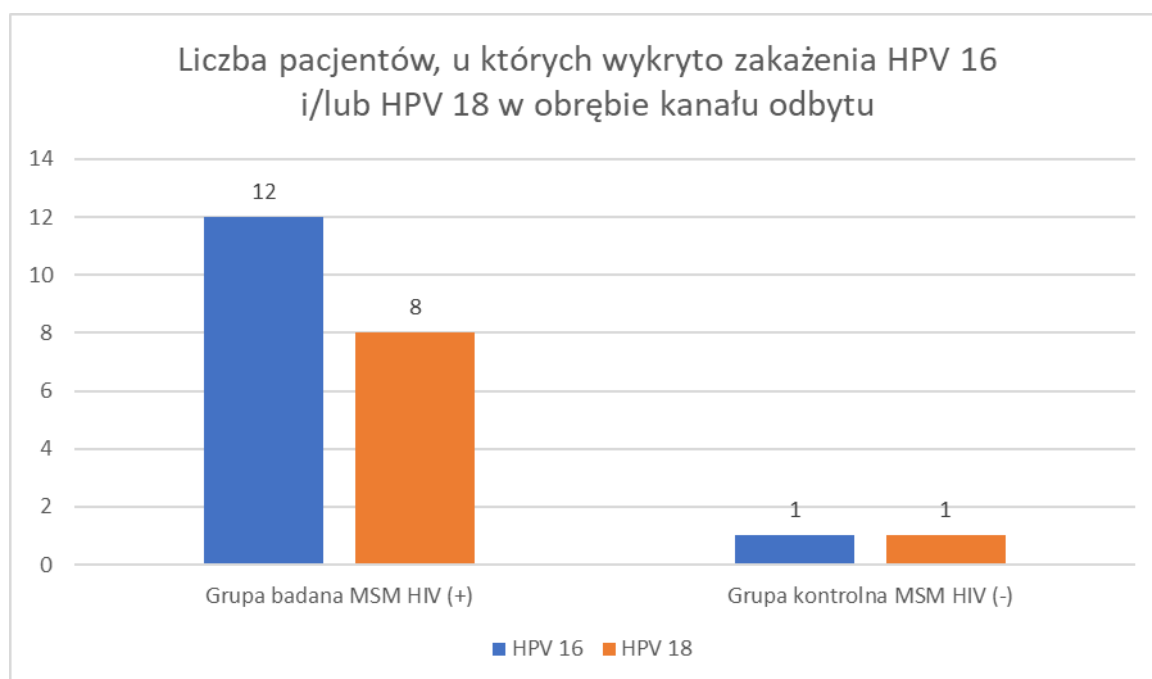
W grupie MSM HIV (+) u 41 pacjentów (76%) stwierdzono zakażenia HPV w obrębie odbytu, w tym zakażenia wysokoonkogennymi typami HPV (HR HPV) stwierdzono u 39 osób, niskoonkogennymi u 16, natomiast u 33 osób odnotowano zakażenia ≥ 2 typami HPV. Zakażenia genotypami o najwyższym potencjale onkogennym HPV 16 oraz HPV 18 stwierdzono odpowiednio u 12 oraz 8 badanych (Wykres nr 7).

Z kolei w grupie MSM HIV (-) u 9 osób (32%) stwierdzono zakażenia HPV w obrębie odbytu, w tym zakażenia wysokoonkogennymi typami HPV (HR HPV) stwierdzono u 9 osób, niskoonkogennymi u 4, natomiast u 6 osób odnotowano zakażenia ≥ 2 typami HPV. U jednego z badanych wykryto zakażenie HPV 16, również w przypadku HPV 18 genotyp ten zidentyfikowano u 1 osoby (Tabela nr 14).

Tabela nr 14. Porównanie wykrytych genotypów HPV w obrębie odbytu w badanych grupach.

Grupa badana (n=54)	Grupa kontrolna (n=28)
HPV (+): 41 pacjentów (76%), w tym: Niskoonkogenne – 16 Wysokoonkogenne – 39 Zakażenia ≥ 2 typami HPV – 33	HPV (+): 9 osób (32%), w tym: Niskoonkogenne – 4 Wysokoonkogenne – 9 Zakażenia ≥ 2 typami HPV - 6
Liczba pacjentów, u których wykryto zakażenie HPV o najwyższym potencjale onkogennym: HPV 16 – 12 HPV 18 - 8	Liczba osób, u których wykryto zakażenie HPV o najwyższym potencjale onkogennym: HPV 16 – 1 HPV 18 - 1

Wykres 7. Liczba pacjentów, u których wykryto zakażenia HPV 16 i/lub HPV 18 w obrębie kanału odbytu.



Pacjentom ze stwierdzonym zakażeniem HPV o najwyższym potencjale onkogennym HPV 16 i/lub HPV 18 w obrębie kanału odbytu zaproponowano wykonanie badań cytologicznych. Jedynie 7 spośród 20 osób spełniających kryteria zgłosiło się na wykonanie dodatkowego badania. Uzyskane wyniki badań cytologicznych były prawidłowe.

Przeprowadzona analiza statystyczna wykazała, że u pacjentów zakażonych HIV z grupy MSM w porównaniu z MSM HIV (-) istotniej częściej stwierdzano również zakażenia innymi wysokoonkogennymi typami HPV w obrębie odbytu:

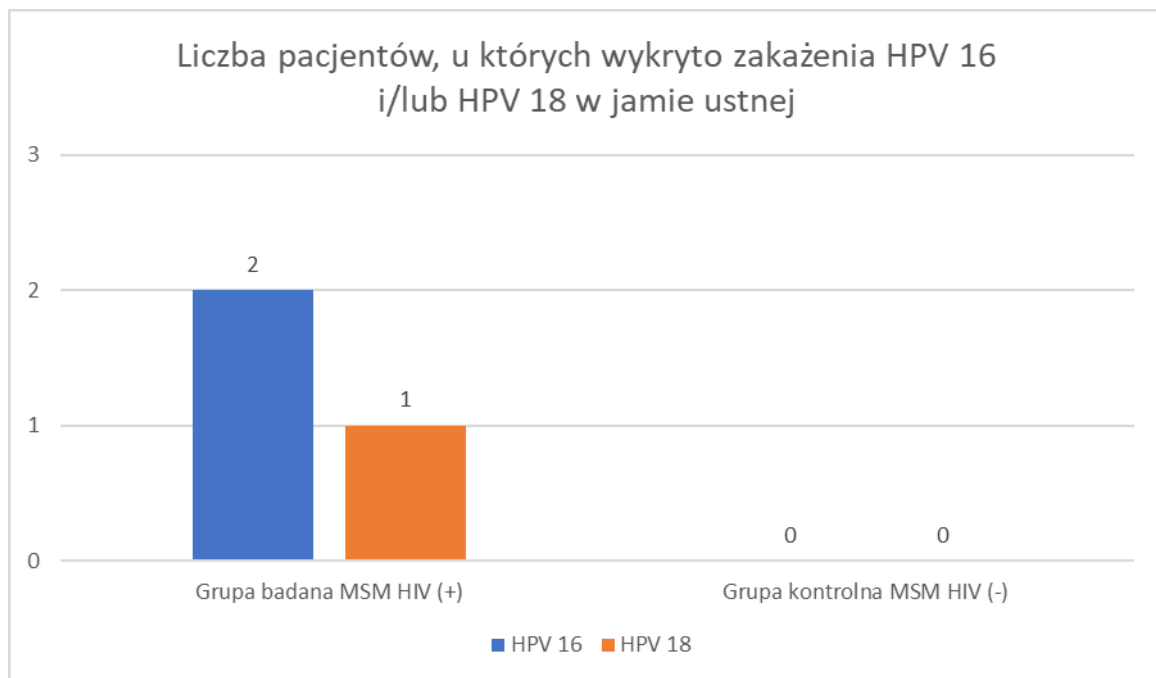
- HPV 31 ($p=0,00951$)
- HPV 39 ($p=0,00872$)
- HPV 68 ($p=0,0193$)
- HPV 52 ($p=0,00085$)
- HPV 66 ($p=0,0413$)

Analiza dotycząca oceny częstości występowania zakażeń HPV w jamie ustnej wykazała, że u 10 MSM HIV (+) (18,5%) stwierdzono zakażenia HPV, w tym u 8 osób wysokoonkogennym typem HPV, u 4 niskoonkogennym, natomiast zakażenia ≥ 2 typami HPV odnotowano u 3 badanych. Zakażenia genotypami o najwyższym potencjale onkogennym HPV 16 oraz HPV 18 w jamie ustnej zidentyfikowano odpowiednio u 2 oraz 1 osób (Wykres nr 8). W przypadku grupy MSM HIV (-) nie stwierdzono zakażeń HPV w obrębie jamy ustnej (Tabela nr 15).

Tabela nr 15. Porównanie wykrytych genotypów HPV w obrębie jamy ustnej w badanych grupach.

Grupa badana (n=54)	Grupa kontrolna (n=28)
HPV (+): 10 pacjentów (18,5%), w tym: Niskoonkogenne – 4 Wysokoonkogenne – 8 Zakażenia ≥ 2 typami HPV – 3	HPV (+): 0 Niskoonkogenne – 0 Wysokoonkogenne – 0 Zakażenia ≥ 2 typami HPV - 0
Liczba pacjentów, u których wykryto zakażenie HPV o najwyższym potencjale onkogennym: HPV 16 – 2 HPV 18 - 1	Liczba osób, u których wykryto zakażenie HPV o najwyższym potencjale onkogennym: HPV 16 – 0 HPV 18 - 0

Wykres 8. Liczba pacjentów, u których wykryto zakażenia HPV 16 i/lub HPV 18 w jamie ustnej



Analiza statystyczna wykazała, że u pacjentów zakażonych HIV istotnie częściej dochodziło do zakażenia wysokoonkogennym typem HPV 35 w jamie ustnej ($p=0,0151$).

Następnie zbadano czy istnieje zależność pomiędzy wynikami badań molekularnych HPV a parametrami laboratoryjnymi oznaczonymi u pacjentów zakażonych HIV (liczbą limfocytów T CD4+, nadir CD4, wiramią HIV RNA przy rozpoznaniu, aktualną wiramią, współistnieniem koinfekcji: kiły, rzeżączki, chlamydiozy, HCV, paleniem tytoniu, spożywaniem alkoholu, przyjmowaniem narkotyków, uprawianiem chemseksu).

Przeprowadzona analiza statystyczna wykazała, że u pacjentów MSM HIV (+) z niższą liczbą limfocytów T CD4+ istotnie częściej stwierdzano zakażenia genotypami o najwyższym potencjale onkogennym HPV 16 oraz HPV 18 w obrębie odbytu (odpowiednio $p=0,0003$,

p=0,00762), ponadto zakażenie HPV 16 występowało istotnie częściej u pacjentów z wyższą początkową wiremią HIV RNA (p=0,0189). (Tabela nr 15 i 16)

Tabela nr 15. Zakażenie HPV 16 w kanale odbytu a wybrane parametry laboratoryjne (liczba limfocytów T CD4+, nadir CD4, wiremia HIV RNA przy rozpoznaniu, aktualna wiremia).

Dane kliniczne:	Występowanie zakażenia HPV 16 w kanale odbytu												p Test U Manna- Whitneya
	Nie						Tak						
	N	MIN	MAX	25Q	M	75Q	N	MIN	MAX	25Q	M	75Q	
CD4	42	239	1365	506	617	786	12	246	980	325	365	420	0,00030
NADIR CD4	42	190	803	294	373	430	12	207	960	261	307	395,5	0,393
WIREMIA PRZY ROZPOZNANIU ZAKAŻENIA HIV	42	33	135000	11546	28640	57600	12	453	450154	34200	93626	251150	0,0189
AKTUALNA WIREMIA	42	0,0	13100	0,0	0,0	0,0	12	0,0	67	0,0	0,0	0,0	0,797

Tabela nr 16. Zakażenie HPV 18 w kanale odbytu a wybrane parametry laboratoryjne (liczba limfocytów T CD4+, nadir CD4, wiremia HIV RNA przy rozpoznaniu, aktualna wiremia).

Dane kliniczne:	Występowanie zakażenia HPV 18 w kanale odbytu												p Test U Manna- Whitney a
	Nie						Tak						
	N	MIN	MAX	25Q	M	75Q	N	MIN	MAX	25Q	M	75Q	
CD4	46	239	1338	497	601,5	786	8	246	980	336,5	372	440	0,00762
NADIR CD4	46	190	803	294	373,5	430	8	207	960	230	338,5	371,5	0,253
WIREMIA PRZY ROZPOZNANIU ZAKAŻENIA HIV	46	33	450154	11546	35262	72953	8	453	311000	25900	68770	178150	0,197
AKTUALNA WIREMIA	46	0,0	13100	0,0	0,0	0,0	8	0,0	33,0	0,0	0,0	0,0	0,971

Analiza wykazała także, że u pacjentów z niższą wartością T CD4+ częściej dochodziło do zakażenia wysokoonkogennym typem: HPV 59 (p=0,033), z kolei u osób z niższym nadir CD4 częściej obserwowano zakażenia HPV 33 (p=0,0312) oraz HPV 52 (p=0,0188) w kanale odbytu. (Tabela nr 17, 18, 19).

Tabela nr 17. Zakażenie HPV 59 w kanale odbytu a wybrane parametry laboratoryjne (liczba limfocytów T CD4+, nadir CD4, wiremia HIV RNA przy rozpoznaniu i aktualna wiremia).

Dane kliniczne:	Występowanie zakażenia HPV 59 w kanale odbytu												p Test U Manna- Whitneya
	Nie						Tak						
	N	MIN	MAX	25Q	M	75Q	N	MIN	MAX	25Q	M	75Q	
CD4	45	239	1365	460	587	786	9	246	800	365	420	550	0,0330
NADIR CD4	45	190	960	302	373	430	9	207	778	222	276	378	0,0860
WIREMIA PRZY ROZPOZNANIU ZAKAŻENIA HIV	45	33	311000	13560	45300	76000	9	453	450154	9720	18400	33400	0,214
AKTUALNA WIREMIA	45	0,0	13100	0,0	0,0	0,0	9	0,0	67,0	0,0	0,0	33,0	0,260

Tabela nr 18. Zakażenie HPV 33 w kanale odbytu a wybrane parametry laboratoryjne (liczba limfocytów T CD4+, nadir CD4, wiremia HIV RNA przy rozpoznaniu i aktualna wiremia).

Dane kliniczne:	Występowanie zakażenia HPV 33 w kanale odbytu												p Test U Manna- Whitneya
	Nie						Tak						
	N	MIN	MAX	25Q	M	75Q	N	MIN	MAX	25Q	M	75Q	
CD4	46	246	1365	453	569,5	800	8	239	698	345	476	647	0,143
NADIR CD4	46	207	960	302	376	430	8	190	521	240,5	281	319,5	0,0312
WIREMIA PRZY ROZPOZNANU ZAKAŻENIA HIV	46	33	450154	11546	35262	76000	8	10700	135000	27540	44851,5	75226	0,558
AKTUALNA WIREMIA	46	0,0	13100	0,0	0,0	0,0	8	0,0	33	0,0	0,0	0,0	0,971

Tabela nr 19. Zakażenie HPV 52 w kanale odbytu a wybrane parametry laboratoryjne (liczba limfocytów T CD4+, nadir CD4, wiremia HIV RNA przy rozpoznaniu i aktualna wiremia).

Dane kliniczne:	Występowanie zakażenia HPV 52 w kanale odbytu												p Test U Manna- Whitneya
	Nie						Tak						
	N	MIN	MAX	25Q	M	75Q	N	MIN	MAX	25Q	M	75Q	
CD4	37	239	1365	453	573	800	17	246	1040	420	550	648	0,318
NADIR CD4	37	190	960	302	393	508	17	207	438	246	346	365	0,0188
WIREMIA PRZY DGN	37	33	450154	11546	38200	74900	17	453	260300	20100	23223	96000	0,699
AKTUALNA WIREMIA	37	0,0	13100	0,0	0,0	0,0	17	0,0	33	0,0	0,0	0,0	0,542

Analiza wyników badań molekularnych z występowaniem innych zakażeń przenoszonych drogą płciową (kiły, rzeżączki, chlamydiozy, HCV) wykazała, że u MSM HIV (+), u których współwystępowała kiła częściej stwierdzano zakażenie HPV 33 w kanale odbytu ($p=0,0113$) (Tabela nr 20).

Tabela nr 20. Współwystępowanie kiły i zakażenia HPV 33 w grupie badanej.

	Zakażenie HPV 33 w kanale odbytu :	Występowanie kiły		Razem
		Nie	Tak	
Liczba osób:	Nie	28	18	46
(%)		60,87%	39,13%	
Liczba osób:	Tak	1	7	8
(%)		12,50%	87,50%	
Liczba osób (łącznie):		29	25	54

$\chi^2=6,41$ $p=0,0113$

W przypadku pozostałych chorób przenoszonych drogą płciową analiza statystyczna nie wykazała istotnych zależności u MSM HIV (+).

Zaobserwowano również, że u osób z grupy badanej, które palą papierosy z większą częstością odnotowywano zakażenia niskoonkogennym HPV 11 w kanale odbytu ($p=0,0326$) (Tabela nr 21).

Tabela nr 21. Wpływ palenia papierosów na częstość zakażeń niskoonkogennym HPV 11 w kanale odbytu w grupie badanej.

	Zakażenie HPV 11 w kanale odbytu:	Palenie papierosów		Razem
		Nie	Tak	
Liczba osób:	Nie	30	16	46
(%)		65,22%	34,78%	
Liczba osób:	Tak	2	6	8
(%)		25,00%	75,00%	
Liczba osób (łącznie):		32	22	54

$\chi^2=4,57$ $p=0,0326$

Analiza wskazuje, że palenie papierosów może być czynnikiem ryzyka wystąpienia zmian łagodnych, wywołanych przez HPV 11 w obrębie odbytu u MSM zakażonych HIV.

W przypadku pozostałych używek: alkohol, narkotyki nie zaobserwowano istotnych statystycznie zależności w badanych grupach.

5. Omówienie wyników i dyskusja

W ostatnich latach obserwuje się znaczną przewagę odsetkową mężczyzn mających kontakty seksualne z mężczyznami w grupie pacjentów zakażonych HIV oraz stały wzrost liczby nowych zakażeń w tej grupie. Wynika to z częstszego niż w populacji ogólnej podejmowania ryzykownych zachowań seksualnych – m.in. uprawiania seksu oralnego i analnego bez prezerwatywy, uprawiania chemseksu.

W niniejszej pracy oceniono częstość zakażeń HPV oraz przeanalizowano czynniki ryzyka nabycia zakażeń przenoszonych drogą płciową. Badanie objęło 54 pacjentów zakażonych HIV z grupy MSM, będących pod opieką Poradni Profilaktyczno-Leczniczej HIV/AIDS we Wrocławiu. Grupę kontrolną stanowiło 28 MSM niezakażonych HIV, którzy zgłaszali się do Punktu Konsultacyjno-Diagnostycznego, działającego przy wymienionej Poradni. W grupie badanej średnia wieku wynosiła 36,7 lat, przeważały osoby pochodzące z dużych i średnich miast, z wykształceniem wyższym i średnim. Grupę kontrolną stanowiły osoby w młodszym wieku w porównaniu do grupy badanej (średnio 31,1 lat), mieszkańcy głównie dużych miast, z wyższym i średnim wykształceniem. W piśmiennictwie rozkład wieku, poziomu wykształcenia oraz miejsca zamieszkania jest zróżnicowany [68, 69, 70]. Średnia liczba partnerów seksualnych w ciągu ostatniego miesiąca wynosiła odpowiednio 1,74 (0-10) w grupie badanej, zaś w grupie kontrolnej 2,36 (0-5), jednakże analiza dotycząca ryzykownych zachowań seksualnych oraz czynników ryzyka nabycia zakażeń przenoszonych drogą płciową nie wykazała istotnych różnic pomiędzy badanymi grupami. Z kolei analiza przeprowadzona przez van Aar F. i wsp. wykazała, że MSM HIV(+) znacznie częściej podejmują ryzykowne zachowania seksualne, ponadto częściej przyjmują narkotyki w porównaniu z grupą MSM HIV (-) [71]. Istnieją także doniesienia wskazujące, że wśród MSM coraz popularniejsze stają się stosunki seksualne pod wpływem środków psychoaktywnych, według Reback CJ. i wsp. 36-46% MSM zażywa marihuane, 23-27%

metamfetaminę, 14% azotyn amylu, 12% ekstazy, 8% kokaine w proszku, 4% kokainę w postaci cracku [72]. Badania własne wykazały, że w grupie badanej 25,93% przyjmuje narkotyki, w kontrolnej 10,71%, uprawianie chemseksu deklaruje odpowiednio 20,37% MSM HIV (+) i 10,71% MSM HIV (-). W literaturze w ostatnich latach pojawia się coraz więcej publikacji, które zwracają uwagę na narastający problem w populacji MSM HIV (+), jakim jest niestosowanie prezerwatyw podczas uprawiania seksu analnego. Kampania U=U (ang. *Undetectable=Untransmittable*, niewykrywalny = niemożliwy do przekazania) wskazuje, że u osób żyjących z HIV, u których uzyskano supresję wirusologiczną HIV RNA nie dochodzi do transmisji wirusa podczas kontaktów seksualnych [73]. Niniejsze stwierdzenie może prowadzić do błędnego przekonania pacjentów, że w przypadku skutecznego leczenia antyretrowirusowego osoby z niewykrywalną wiremią mogą odbywać stosunki seksualne bez zabezpieczenia, czego konsekwencją może być wyższe ryzyko nabycia innych chorób przenoszonych drogą płciową. W literaturze naukowej w ostatnich latach pojawia się także coraz więcej badań dotyczących problemu niestosowania prezerwatyw wśród MSM HIV(-), przyjmujących profilaktykę przedekspozycyjną (PrEP – ang. *pre-exposure prophylaxis*). Badanie Chen YH. i wsp. wykazało, że częstość stosowania PrEP wśród MSM HIV (-) wzrosła z 9,8% w 2014 r. do 44,9% w 2017 r. W tym samym okresie zaobserwowano spadek częstości regularnego używania prezerwatyw z 18,5 do 9,4% oraz wzrost odsetka osób podejmujących analne kontakty seksualne z wieloma partnerami bez użycia prezerwatyw [74]. Podobne obserwacje dotyczące obniżenia odsetka MSM używających prezerwatyw podczas przyjmowania PrEP wykazano w innych badaniach [75, 76]. Stosowanie PrEP znacząco zmniejsza ryzyko zakażenia HIV, jednakże nie chroni przed innymi chorobami przenoszonymi drogą płciową, w tym HPV. Badania własne wskazują, że w grupie badanej odsetek MSM HIV (+), którzy nie stosują zabezpieczenia podczas stosunków analnych wynosi 29,41%, zaś w grupie kontrolnej 17,86%. Podobne wyniki

uzyskano w badaniu przeprowadzonym w Stanach Zjednoczonych przez Crepaz N. i wsp. w przypadku kontaktu z mężczyzną zakażonym HIV odsetek ten wyniósł 30%, jeśli partner nie znał swojego statusu serologicznego – 16%, a gdy był niezakażony – 13% [77]. Analiza dotycząca współwystępowania innych zakażeń przenoszonych drogą płciową – kiły, rzeżączki, chlamydiozy, HCV nie wykazała istotnych różnic między badanymi grupami. Z kolei w literaturze dostępne są liczne prace wskazujące, że u MSM zakażonych HIV w porównaniu do MSM HIV (-) częściej występują także inne STD, zwłaszcza kiła [78]. Badanie przeprowadzone w Australii wykazało, że liczba nowych przypadków zachorowań na rzeżączkę wzrosła o 86% (z 68,1 do 126,8 na 100 000), na chlamydiozę o 15% (z 373 do 427,5 na 100 000) i o ponad 131% na kiłę (z 9 do 20,8 na 100 000) w latach 2014–2018 [79]. Większość zachorowań dotyczyła MSM HIV (+). Warto zwrócić także uwagę na choroby przenoszone drogą płciową w grupie MSM HIV(-). Wcześniejsze obserwacje wykazały, że osoby, u których stwierdzano infekcję przenoszoną drogą kontaktów seksualnych były bardziej narażone na zakażenie HIV [80]. Również zakażenie kiłą wśród MSM HIV (-) wiąże się ze zwiększonym ryzykiem zakażenia HIV, przeprowadzone przez Solomon i wsp. badanie wykazało, że u MSM, u których stwierdzano kiłę odnotowywano prawie trzykrotnie wyższe ryzyko zakażenia HIV w porównaniu do MSM z ujemnym wynikiem badania w kierunku kiły [81]. Jednym z mechanizmów wyjaśniających powyższą zależność jest utrata ciągłości skóry, do której dochodzi podczas kiły pierwotnej (wrzodu pierwotnego), co prowadzi do zwiększonej podatności na inwazję patogenów.

Wyniki własnego badania wskazują, że u pacjentów zakażonych HIV z grupy MSM częściej dochodzi do zakażeń HPV w porównaniu z populacją HIV (-). Ponadto znacznie częściej stwierdzano zakażenia HPV w obrębie kanału odbytu aniżeli w jamie ustnej. Obserwacje te znajdują potwierdzenie w doniesieniach literaturowych. Ucciferri C. i wsp. przeprowadzili badanie w grupie 90 MSM (45 HIV (+) i 45 HIV (-)), które wykazało,

że u 48,9% badanych stwierdzono zakażenie HPV, a częstość występowania była istotnie wyższa w grupie HIV (+) (60% vs. 37,8%, $p=0,035$), ponadto biorąc pod uwagę częstość zakażeń w obrębie kanału odbytu oraz jamy ustnej stwierdzono odpowiednio: 96,3% i 21,6% u MSM HIV (+) oraz 70,6% i 29,4% wśród MSM niezakażonych HIV [82]. Z kolei badania Ren X. i wsp. wykazały, że u 81% MSM HIV (+) oraz 48,2% MSM HIV (-) stwierdzono zakażenie HPV w obrębie odbytu [83]. Wyższy odsetek zakażeń HPV w obrębie kanału odbytu może wiązać się z uszkodzeniem nabłonka odbytu i błony śluzowej odbytnicy podczas kontaktów analnych, zwłaszcza niezabezpieczonych prezerwatywą, jednakże dokładna patogenezą zakażenia HPV nie jest znana [84, 85]. Badania wskazują, że HIV może zwiększać podatność osób na zakażenie HPV poprzez naruszenie bariery nabłonkowej błony śluzowej, co może ułatwić zakażenie komórek warstwy podstawnej nabłonka [33]. Ponadto niedobór odporności związany z zakażeniem HIV osłabia zdolność organizmu do eliminacji zakażenia HPV [86]. Badania własne wykazały, że zakażenia HPV o najwyższym potencjalnie onkogennym: HPV 16 i 18 częściej stwierdzano u pacjentów z niższą liczbą limfocytów T CD4+.

W literaturze dostępne są również publikacje wskazujące, że u osób z HIV/AIDS istnieje wyższe ryzyko związane z rozwojem nowotworów HPV- zależnych – m.in. raka szyjki macicy, nowotworów okolicy anogenitalnej oraz nowotworów głowy i szyi [87]. Po wprowadzeniu wysoce aktywnej terapii antyretrowirusowej liczba nowotworów definiujących AIDS znacząco spadła [88]. Jednakże ze względu na istotnie wyższy odsetek stwierdzanych wysokoonkogennych genotypów HPV w kanale odbytu u MSM HIV (+) istnieje ryzyko rozwoju nowotworów okolicy anogenitalnej, w tym raka odbytu. W piśmiennictwie również dostępnych jest wiele badań, które wskazują, że u MSM HIV (+) znacznie częściej stwierdzano zakażenia wysokoonkogennymi genotypami HPV [89, 90]. Niezależnym czynnikiem ryzyka zakażenia HPV oraz rozwoju nowotworów HPV-zależnych jest palenie papierosów. Z kolei dokonana analiza wykazała, że palenie papierosów może być

czynnikiem ryzyka wystąpienia zmian łagodnych w obrębie odbytu, wywołanych przez HPV 11 u MSM zakażonych HIV.

W badaniu własnym zwraca uwagę znacznie mniejsza częstość zakażeń HPV w jamie ustnej w porównaniu do kanału odbytu. Podobne obserwacje uzyskano w innych badaniach [91]. Analiza przeprowadzona przez Rollo i wsp. wykazała, że zakażenie HPV w jamie ustnej stwierdzono u 17,3 % MSM HIV (-) i 27,8% MSM HIV (+) [92]. W pracy własnej zakażenie HPV w jamie ustnej dotyczyło 18,5% MSM HIV (+), z kolei w grupie kontrolnej nie stwierdzono zakażenia u żadnej z osób. Jednakże należy podkreślić, że obecność wysokoonkogennych genotypów HPV w jamie ustnej może wiązać się z rozwojem nowotworów w tej okolicy.

U mężczyzn z rozpoznaniem nowotworów okolicy anogenitalnej oraz jamy ustnej i gardła najczęściej stwierdzano zakażenia HPV 16 i HPV 18 [93, 94]. Badanie przeprowadzone przez Chia-Chun Lin i wsp. z kolei wykazało, że były to genotypy HPV 16 i HPV 33 [95], zwłaszcza w przypadku raka odbytu. W literaturze naukowej pojawiły się także doniesienia, dotyczące mężczyzn zakażonych HIV, u których zakażenie HPV 16 i integracja DNA wirusa z genomem komórek gospodarza w kanale odbytu może być obiecującym biomarkerem do przewidywania zmian przedrakowych odbytu [96]. Przedmiotem dyskusji pozostaje czy prowadzenie badań screeningowych w kierunku zakażeń HPV pozwoliłoby na zmniejszenie częstości występowania nowotworów HPV-zależnych w populacji pacjentów zakażonych HIV. W badaniu własnym pacjentom ze stwierdzonym zakażeniem HPV o najwyższym potencjale onkogennym HPV 16 i/lub HPV 18 w obrębie kanału odbytu zaproponowano wykonanie badań cytologicznych. Jedynie 7 spośród 20 osób spełniających kryteria zgłosiło się na wykonanie dodatkowego badania. Uzyskane wyniki badań cytologicznych były prawidłowe. Z kolei badanie Ping-Feng Wu i wsp. przeprowadzone wśród 163 MSM (w tym 101 MSM HIV (+) i 62 MSM HIV (-)) wykazało, że u 86 (52,8%)

badanych stwierdzono prawidłowy wynik cytologii kanału odbytu, u 25 osób (15,3%) nieprawidłowe komórki nabłonka wielowarstwowego płaskiego o nieokreślonym znaczeniu (ASC-US), u 27 osób (16,6%) zmianę środnabłonkową niskiego stopnia (LSIL), u 8 pacjentów (4,9%) atypowe komórki nabłonka płaskiego, gdzie nie można wykluczyć obecności zmian o charakterze dysplazji dużego stopnia (ASC-H), u 17 osób (10,4%) zmianę środnabłonkową dużego stopnia (HSIL), analiza statystyczna wykazała, że u osób zakażonych HIV istotnie częściej stwierdzano nieprawidłowe wyniki cytologii w porównaniu do MSM HIV (-) ($p < 0,001$) [97]. Ponadto u osób z nieprawidłowymi wynikami cytologii kanału odbytu stwierdzono zakażenie HPV 16 u 23,5% , a zakażenie HPV 18 u 17,6% osób, zaś porównując z osobami z prawidłowym wynikiem cytologii kanału HPV 16 stwierdzono u 5,6%, a HPV 18 u 2,8% ($p < 0,01$) [97].

Wobec powyższej analizy istotne wydaje się zalecanie regularnych badań cytologicznych kanału odbytu oraz szczepienia przeciwko HPV (w badaniu własnym jedynie 2 pacjentów zakażonych HIV zadeklarowało, że byli szczepieni przeciwko HPV) zarówno pacjentom zakażonym HIV jak i MSM HIV(-), podejmującym ryzykowne zachowania seksualne. W dostępnej literaturze światowej zwraca uwagę niski odsetek MSM zaszczepionych przeciwko HPV. Badanie Reiter i wsp. wykazało, że spośród 428 homoseksualnych i biseksualnych mężczyzn w wieku 18-26 lat jedynie 13% zaszczepiło się przeciwko HPV [98]. Z kolei z przeprowadzonego przez Saidler i wsp. badania dotyczącego akceptowalności szczepień przeciwko HPV u MSM HIV(+) oraz HIV(-) wynika, że zależy ona od kosztów szczepionki i jej skuteczności [99], co wskazuje na potrzebę szerzenia programów edukacyjnych wśród MSM na temat szczepień przeciwko HPV.

Dokonana analiza wskazuje na zróżnicowaną częstość występowania zakażeń HPV w jamie ustnej i w kanale odbytu. Zmienność ta może wynikać z wielu czynników,

jak miejscowa odporność błon śluzowych, przepływ śliny i immunoglobulin w jamie ustnej, stopień niedoboru immunologicznego związanego z HIV, skłonność do urazów/mikrourazów, różne metody pobierania i analizy próbek, a także lokalizacja geograficzna. Jednakże nie ulega wątpliwości, że stwierdzany u pacjentów HIV (+) wysoki odsetek zakażeń HPV w obrębie kanału odbytu sprawia, że w grupie tej istnieje wyższe ryzyko rozwoju raków okolicy anogenitalnej.

6. Ograniczenia pracy:

Niniejsza praca posiada pewne ograniczenia, wśród których należy wymienić:

- a) Liczebność badanych grup - nie wszystkie osoby, które zgłaszały się do Punktu Konsultacyjno-Diagnostycznego działającego przy Poradni Profilaktyczno-Leczniczej HIV/AIDS przy ul. Wszystkich Świętych 2 we Wrocławiu, celem wykonania testu w kierunku HIV, zgadzały się na udział w badaniu

- b) Brak możliwości weryfikacji danych, pochodzących z ankiet w grupie kontrolnej z dokumentacją medyczną (dane dotyczące występowania innych zakażeń przenoszonych drogą płciową np. kiły)

- c) Brak wykonanych badań cytologicznych u wszystkich badanych (w grupie kontrolnej i badanej).

7. Wnioski:

Uwzględniając wszystkie przytoczone ograniczenia, z przeprowadzonych badań wyciągnięto następujące wnioski:

1. Niestosowanie prezerwatyw podczas stosunków analnych i oralnych wiąże się z wyższym ryzykiem nabycia zakażeń przenoszonych drogą płciową, stąd konieczne są kampanie i programy edukacyjne dla pacjentów, szerzące wiedzę na temat chorób przenoszonych drogą płciową oraz zachęcające do stosowania zabezpieczenia podczas stosunków seksualnych.
2. Zakażenie HIV zwiększa częstość występowania infekcji HPV u MSM.
3. Pacjentom zakażonym HIV z grupy MSM należy zalecać wykonywanie regularnych badań cytologicznych kanału odbytu w związku z wysoką częstością zakażeń HPV (w tym wysokoonkogennymi genotypami) i wyższym ryzykiem rozwoju raka odbytu w porównaniu do MSM niezakażonych HIV.
4. W związku z częstszym występowaniem zakażeń HPV w jamie ustnej u pacjentów zakażonych HIV z grupy MSM należy regularnie przeprowadzać badanie i ocenę śluzówek jamy ustnej w kontekście wstępowania zmian związanych z HPV.
5. Stopień niedoboru immunologicznego związanego z zakażeniem HIV wpływa na częstość zakażeń wysokoonkogennymi typami HPV, dlatego wczesne wykrywanie zakażeń HIV i rozpoczęcie terapii antyretrowirusowej może zmniejszać ryzyko wystąpienia nowotworów HPV-zależnych.

6. Palenie papierosów może być czynnikiem ryzyka wystąpienia zmian o łagodnych, wywołanych przez HPV 11 w obrębie kanału odbytu u MSM HIV (+), stąd też należy edukować i zachęcać pacjentów do rzucenia palenia.
7. Istnieje potrzeba szerzenia wiedzy na temat HPV, a także promowanie szczepień przeciwko HPV w grupie MSM.

8. Zgoda Komisji Bioetycznej

KOMISJA BIOETYCZNA
przy
Uniwersytecie Medycznym
we Wrocławiu
ul. Pasteura 1; 50-367 WROCLAW

OPINIA KOMISJI BIOETYCZNEJ Nr KB – 463/2018

Komisja Bioetyczna przy Uniwersytecie Medycznym we Wrocławiu, powołana zarządzeniem Rektora Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu nr 133/XV R/2017 z dnia 21 grudnia 2017 r. oraz działająca w trybie przewidzianym rozporządzeniem Ministra Zdrowia i Opieki Społecznej z dnia 11 maja 1999 r. (Dz.U. nr 47, poz. 480) na podstawie ustawy o zawodzie lekarza z dnia 5 grudnia 1996 r. (Dz.U. nr 28 z 1997 r. poz. 152 z późniejszymi zmianami) w składzie:

dr hab. Jacek Daroszewski (endokrynologia, diabetologia)
prof. dr hab. Krzysztof Grabowski (chirurgia)
dr Henryk Kaczkowski (chirurgia szczękowa, chirurgia stomatologiczna)
mgr Irena Knabel-Krzyszowska (farmacja)
prof. dr hab. Jerzy Liebhart (choroby wewnętrzne, alergologia)
ks. dr hab. Piotr Mrzygłód (duchowny)
mgr Luiza Müller (prawo)
dr hab. Sławomir Sidorowicz (psychiatria)
dr hab. Leszek Szenborn (pediatria, choroby zakaźne)
Danuta Tarkowska (pielęgniarstwo)
prof. dr hab. Anna Wiela-Hojeńska (farmakologia kliniczna)
dr hab. Andrzej Wojnar (histopatologia, dermatologia) przedstawiciel Dolnośląskiej Izby Lekarskiej)
dr hab. Jacek Zieliński (filozofia)

pod przewodnictwem
prof. dr hab. Jana Kornafela (ginekologia i położnictwo, onkologia)

Przestrzegając w działalności zasad Good Clinical Practice oraz zasad Deklaracji Helsińskiej, po zapoznaniu się z projektem badawczym pt.

„Analiza zakażeń HPV w grupie mężczyzn mających kontakty seksualne z mężczyznami (MSM) zakażonych HIV”

zgłoszonym przez **lek. Martynę Białą** zatrudnioną w Katedrze i Klinice Chorób Zakaźnych, Chorób Wątroby i Nabytych Niedoborów Odpornościowych Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu oraz złożonymi wraz z wnioskiem dokumentami, w tajnym głosowaniu postanowiła wyrazić zgodę na przeprowadzenie badania w Poradni Profilaktyczno-Leczniczej HIV/AIDS we Wrocławiu oraz w pracowni badań molekularnych Katedry Chorób Zakaźnych, Chorób Wątroby i Nabytych Niedoborów Odpornościowych Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu pod nadzorem dr hab. Małgorzaty Ingłot **pod warunkiem zachowania anonimowości uzyskanych danych.**

Uwaga: Badanie to zostało objęte ubezpieczeniem odpowiedzialności cywilnej Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu z tytułu prowadzonej działalności:

Pouczenie: W ciągu 14 dni od otrzymania decyzji wnioskodawcy przysługuje prawo odwołania do Komisji Odwoławczej za pośrednictwem Komisji Bioetycznej UM we Wrocławiu

Opinia powyższa dotyczy: projektu badawczego będącego podstawą rozprawy doktorskiej

Wrocław, dnia 16 sierpnia 2018 r.

BW

Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu
KOMISJA BIOETYCZNA
przewodniczący
prof. dr hab. Jan Kornafel

9. Spis tabel:

Tabela nr 1. Charakterystyka grupy badanej – 54 pacjentów MSM HIV (+).

Tabela nr 2. Rozkład wieku w grupie badanej i kontrolnej.

Tabela nr 3. Rozkład wykształcenia w grupach badanej i kontrolnej.

Tabela nr 4. Miejsce zamieszkania w grupie badanej i kontrolnej – rozkład.

Tabela 5. Porównanie liczby partnerów seksualnych w ciągu ostatniego miesiąca grupie badanej i kontrolnej.

Tabela 6. Średnia liczba partnerów seksualnych w ciągu ostatniego miesiąca w badanych grupach.

Tabela 7. Stosunki oralne w badanych grupach.

Tabela 8. Stosowanie prezerwatyw podczas stosunków oralnych.

Tabela nr 9. Stosunki analne w badanych grupach.

Tabela nr 10. Stosowanie prezerwatyw podczas stosunków analnych.

Tabela nr 11. Stosunki seksualne pod wpływem substancji psychoaktywnych (chemseks) – rozkład w badanych grupach.

Tabela nr 12. Stosowanie używek w badanych grupach.

Tabela nr 13. Występowanie innych zakażeń przenoszonych drogą płciową w badanych grupach.

Tabela nr 14. Porównanie wykrytych genotypów HPV w obrębie odbytu w badanych grupach.

Tabela nr 15. Porównanie wykrytych genotypów HPV w obrębie jamy ustnej w badanych grupach.

Tabela nr 15. Zakażenie HPV 16 w kanale odbytu a wybrane parametry laboratoryjne (liczba limfocytów T CD4+, nadir CD4, wiremia HIV RNA przy rozpoznaniu, aktualna wiremia).

Tabela nr 16. Zakażenie HPV 18 w kanale odbytu a wybrane parametry laboratoryjne (liczba limfocytów T CD4+, nadir CD4, wiremia HIV RNA przy rozpoznaniu, aktualna wiremia).

Tabela nr 17. Zakażenie HPV 59 w kanale odbytu a wybrane parametry laboratoryjne (liczba limfocytów T CD4+, nadir CD4, wiremia HIV RNA przy rozpoznaniu i aktualna wiremia).

Tabela nr 18. Zakażenie HPV 33 w kanale odbytu a wybrane parametry laboratoryjne (liczba limfocytów T CD4+, nadir CD4, wiremia HIV RNA przy rozpoznaniu i aktualna wiremia).

Tabela nr 19. Zakażenie HPV 52 w kanale odbytu a wybrane parametry laboratoryjne (liczba limfocytów T CD4+, nadir CD4, wiremia HIV RNA przy rozpoznaniu i aktualna wiremia).

Tabela nr 20. Współwystępowanie kiły i zakażenia HPV 33 w grupie badanej.

Tabela nr 21. Wpływ palenia papierosów na częstość zakażeń niskoonkogennym HPV 11 w kanale odbytu w grupie badanej.

10. Spis wykresów:

Wykres 1. Przyczyny niestosowania prezerwatyw podczas stosunków oralnych w badanych grupach.

Wykres 2. Przyczyny niestosowania prezerwatyw podczas stosunków analnych w badanych grupach.

Wykres 3. Wiedza na temat HPV w grupie badanej.

Wykres 4. Wiedza na temat HPV w grupie kontrolnej.

Wykres 5. Ocena częstości szczepienia przeciwko HPV w grupie badanej.

Wykres 6. Liczba pacjentów, u których stwierdzano zakażenie HPV ≥ 1 niski- i /lub wysokoonkogennym typem HPV w obrębie odbytu i jamy ustnej.

Wykres 7. Liczba pacjentów, u których wykryto zakażenia HPV 16 i/lub HPV 18 w obrębie kanału odbytu.

Wykres 8. Liczba pacjentów, u których wykryto zakażenia HPV 16 i/lub HPV 18 w jamie ustnej.

Spis rycin:

Rycina 1. Patomechanizm zakażenia HPV.

Rycina 2. Prawidłowa bariera nabłonkowa błony śluzowej.

Rycina 3. Naruszenie bariery nabłonkowej błony śluzowej przez HIV.

11. Streszczenie:

11.1 *Streszczenie w języku polskim*

Analiza epidemiologiczna i molekularna zakażeń HPV u pacjentów zakażonych HIV

Wstęp:

U pacjentów zakażonych HIV stwierdza się wysoki odsetek zakażeń HPV. Mechanizmy molekularne związane ze zwiększonym ryzykiem zakażenia HPV u osób zakażonych HIV są słabo poznane. Badania wskazują, że HIV może zwiększać podatność osób na zakażenie HPV poprzez naruszenie bariery nabłonkowej błony śluzowej, co może ułatwić zakażenie komórek warstwy podstawnej nabłonka. Ponadto niedobór odporności związany z zakażeniem HIV osłabia zdolność organizmu do eliminacji zakażenia HPV. Również częstsze podejmowanie ryzykownych zachowań seksualnych przez pacjentów zakażonych HIV wiąże się z wyższym ryzykiem nabycia zakażeń przenoszonych drogą płciową.

Cel pracy:

Ocena częstości występowania zakażeń HPV oraz czynników ryzyka nabycia zakażeń przenoszonych drogą płciową u pacjentów zakażonych HIV z grupy MSM, a także ocena częstości występowania poszczególnych genotypów HPV w jamie ustnej i w kanale odbytu u MSM zakażonych HIV.

Materiały i metody:

Grupę badaną stanowiło 54 pacjentów MSM HIV (+), zaś grupę kontrolną 28 MSM HIV(-). Badanie obejmowało: ocenę czynników ryzyka nabycia zakażeń przenoszonych drogą płciową w grupie MSM na podstawie autorskiej ankiety, pobranie wymazów z jamy ustnej oraz kanału odbytu, wykonanie badań molekularnych oraz analizę statystyczną uzyskanych wyników.

Wyniki:

Blisko 29,41% MSM HIV (+) odbywało analne stosunki seksualne bez zabezpieczenia, zaś w grupie kontrolnej odpowiednio 17,86%. W grupie badanej 20,37% osób zadeklarowało uprawianie chemseksu, w grupie kontrolnej odpowiednio 10,71%. Zakażenia HPV stwierdzano istotnie częściej w obrębie kanału odbytu aniżeli w jamie ustnej ($p < 0,001$). Przeprowadzona analiza statystyczna wykazała, że u pacjentów MSM HIV (+) z niższą liczbą limfocytów T CD4+ istotnie częściej stwierdzano zakażenia genotypami o najwyższym potencjale onkogennym HPV 16 oraz HPV 18 w obrębie odbytu (odpowiednio $p = 0,0003$, $p = 0,00762$), ponadto zakażenie HPV 18 występowało istotnie częściej u pacjentów z wyższą początkową wiremią HIV RNA ($p = 0,0189$). Analiza wykazała także, że u pacjentów z niższą wartością nadir CD4 częściej dochodziło do zakażeń wysokoonkogennymi typami: HPV 33 ($p = 0,0312$) oraz HPV 52 ($p = 0,0188$) w obrębie kanału odbytu. Ponadto u MSM HIV (+), u których stwierdzano obecność HPV 33 w kanale odbytu częściej stwierdzano kiłę ($p = 0,0113$). Zaobserwowano również, że u pacjentów, którzy palą papierosy z większą częstością odnotowywano zakażenia niskoonkogennym HPV 11 w obrębie kanału odbytu.

Wnioski:

U MSM HIV (+) znacznie częściej stwierdzano zakażenia HPV w obrębie kanału odbytu i jamy ustnej w porównaniu z grupą MSM HIV (-). Stopień niedoboru immunologicznego związanego z zakażeniem HIV wpływa na częstość zakażeń wysokoonkogennymi typami HPV, dlatego wczesne wykrywanie zakażeń HIV i rozpoczęcie terapii antyretrowirusowej może zmniejszać ryzyko wystąpienia nowotworów HPV-zależnych. Pacjentom zakażonym HIV z grupy MSM należy zalecać wykonywanie regularnych badań cytologicznych kanału odbytu w związku z wysoką częstością występowania zakażeń wysokoonkogennymi typami HPV.

11.2 Streszczenie w języku angielskim

Epidemiological and molecular analysis of HPV infections among HIV-positive patients.

Background:

HIV-infected patients have higher prevalence of human papilloma virus infections. The molecular mechanisms underlying the increased risk of HPV infection in HIV-infected individuals are poorly understood. One of the reasons can be HIV-associated tight junctions disruption of mucosal epithelia which may potentiate HPV infection and subsequent development of HPV-associated neoplasia. In addition, the immunodeficiency associated with HIV infection destroys the body's ability to eliminate HPV infection. Furthermore, high-risk sexual behaviors in HIV-infected patients are associated with a higher risk of acquiring sexually transmitted diseases.

Objective:

The aim of the study was to evaluate prevalence and risk factors for HPV infections among HIV-positive MSM as well as assessment of HPV genotypes distribution at oral and anal sites in HIV-positive MSM.

Methods:

A total of 54 HIV-positive and 28 HIV-negative MSM participated in the study. The study included: an own questionnaire that was used to ascertain risk factors for acquiring sexually transmitted diseases, collection of oral and anal swabs for HPV genotyping, molecular tests and statistical analysis of results.

Results:

Nearly 29.41% of MSM HIV (+) had unprotected anal sex and 17.86% in the control group, respectively. Furthermore, 20.37% of MSM HIV (+) declared to practice chemsex

and 10,71% in the control group, respectively. The frequency of HPV infections were significantly higher at the anal site compared to oral site ($p=0,001$). Statistical analysis showed that the prevalence of high oncogenic genotypes infections – HPV 16 and HPV 18 at the anal site were significantly higher in patients with lower T CD4+ cell count ($p = 0.0003$, $p = 0.00762$, respectively), in addition HPV 18 infection was significantly more frequent in patients with higher levels of HIV RNA at the time of initial diagnosis ($p = 0.0189$). The analysis also showed that the patients with lower nadir CD4 were more frequent infected with oncogenic types: HPV 33 ($p = 0.0312$) and HPV 52 ($p = 0.0188$). In MSM HIV (+) infected with HPV 33 at the anal site, syphilis was more frequent ($p = 0.0113$). It has also been observed that low-oncogenic HPV 11 infections at anal site were reported in patients who smoke more frequently.

Conclusions:

The prevalence of oral and anal HPV infections were higher in HIV-infected MSM than in MSM HIV(-). HIV-related immunodeficiency is associated with the prevalence of high-risk HPV infections, therefore early detection of HIV infection and initiation of antiretroviral therapy may reduce the risk of HPV-related diseases. The high prevalence of anal infections with high risk HPV among especially HIV-infected MSM calls for close observation and further investigation for anal cancer prevention.

12. Spis piśmiennictwa:

1. Panatto D, Amicizia D, Trucchi C, et al. Sexual behaviour and risk factors for the acquisition of human papillomavirus infections in young people in Italy: suggestions for future vaccination policies. *BMC Public Health*. 2012; 12: 623.
2. Van Doorslaer K, Tan Q, Xirasagar S, et al. The Papillomavirus Episteme: a central resource for papillomavirus sequence data and analysis. *Nucleic Acids Res*. 2013; 41: 571-578.
3. Harden ME, Munger K. Human papillomavirus molecular biology. *Mutat Res Rev Mutat Res*. 2017; 772: 3-12.
4. Broniarczyk J, Koczorowska MM, Durzyńska J, et al. Struktura i właściwości wirusa brodawczaka ludzkiego. *Biotechnologia*. 2010; 3(90): 126-145.
5. Braaten KP, Laufer MR. Human Papillomavirus (HPV), HPV-Related Disease, and the HPV Vaccine. *Rev Obstet Gynecol*. 2008; 1: 2-10.
6. Candotto V, Lauritano D, Nardone M, et al. HPV infection in the oral cavity: epidemiology, clinical manifestations and relationship with oral cancer. *Oral Implantol (Rome)*. 2017; 10(3): 209-220.
7. Faridi R, Zahra A, Khan K, Idrees M. Oncogenic potential of Human Papillomavirus (HPV) and its relation with cervical cancer. *Virology*. 2011; 8: 269.
8. Jabłońska S, Dąbrowski J, Jakubowicz K. Epidermodysplasia verruciformis as a model in studies on the role of papovaviruses in oncogenesis. *Cancer Res*. 1972; 32: 583-589.

9. Orth G, Jablonska S, Jarzabek-Chorzelska M, et al. Characteristics of the lesions and risk of malignant conversion associated with the type of human papillomavirus involved in epidermodysplasia verruciformis. *Cancer Res.* 1979; 39 (3): 1074–1082.
10. Crosbie EJ, Einstein MH, Franceschi S, Kitchener HC. Human papillomavirus and cervical cancer. *Lancet.* 2013; 382(9895): 889-99.
11. Brendle SA, Christensen ND. HPV binding assay to Laminin-332/integrin $\alpha 6\beta 4$ on human keratinocytes. *Methods Mol Biol.* 2015; 1249: 53-66.
12. Richards KF, Mukherjee S, Bienkowska-Haba M, et al. Human Papillomavirus Species-Specific Interaction with the Basement Membrane-Resident Non-Heparan Sulfate Receptor. *Viruses.* 2014; 6(12): 4856–4879.
13. Gravitt PE, Winer RL. Natural History of HPV Infection across the Lifespan: Role of Viral Latency. *Viruses.* 2017; 9(10): 267.
14. Haukioja A, Asunta M, Söderling E, Syrjänen S. Persistent oral human papillomavirus infection is associated with smoking and elevated salivary immunoglobulin g concentration. *J. Clin. Virol.* 2014; 61:101–106.
15. Oh HY, Kim MK, Seo S, et al. Alcohol consumption and persistent infection of high-risk human papillomavirus. *Epidemiol. Infect.* 2015; 143: 1442–1450.
16. Peng S, Trimble C, Wu L, et al. HLA-DQB1*02-restricted HPV-16 E7 peptide-specific CD4+ T-cell immune responses correlate with regression of HPV-16-associated high-grade squamous intraepithelial lesions. *Clin. Cancer Res.* 2007; 13: 2479–2487.
17. Wank R, Thomssen C. High risk of squamous cell carcinoma of the cervix for women with HLA-DQw3. *Nature.* 1991; 352: 723–725.

18. Zoodsma M, Nolte IM, Schipper M, et al. Analysis of the entire HLA region in susceptibility for cervical cancer: A comprehensive study. *J. Med. Genet.* 2005; 42:49.
19. Zhang L, Liao H, Yang B, et al. Variants of human papillomavirus type 16 predispose toward persistent infection. *Int. J. Clin. Exp. Pathol.* 2015; 8: 8453–8459. .
20. Bansal A, Singh MP, Rai B. Human papillomavirus-associated cancers: A growing global problem. *Int J Appl Basic Med Res.* 2016; 6(2): 84–89.
21. Buitrago-Pérez A, Garaulet G, Vázquez-Carballo A, et al. Molecular signature of HPV-induced carcinogenesis: pRb, p53 and gene expression profiling. *Curr Genomics.* 2009; 10(1): 26–34.
22. Reusser NM, Downing C, Guidry J, Tyring SK. HPV Carcinomas in Immunocompromised Patients. *J Clin Med.* 2015; 4(2): 260–281.
23. Yan L, Chen P, Chen EZ et al. Risk of bladder cancer in renal transplant recipients: a meta-analysis. *Br J Cancer.* 2014; 110(7): 1871–1877.
24. Tam L, Chan A, Chan P. et al. Increased prevalence of squamous intraepithelial lesions in systemic lupus erythematosus: association with human papillomavirus infection. *Arthritis Rheum.* 2004; 50: 3619–25.
25. Wadstrom H, Arkema EV, Sjowall C, et al. Cervical neoplasia in systemic lupus erythematosus: a nationwide study. *Rheumatology.* 2016; 56: 613–9.
26. Ferenczy A, Franco E. Persistent human papillomavirus infection and cervical neoplasia. *Lancet Oncol.* 2002; 3: 11–6.
27. Kim SC, Feldman S, Moscicki AB. Risk of human papillomavirus infection in women with rheumatic disease: cervical cancer screening and prevention. *Rheumatology (Oxford).* 2018; 57: 26–33.

28. Kim SC, Glynn RJ, Giovannucci E, et al. Risk of high-grade cervical dysplasia and cervical cancer in women with systemic inflammatory diseases: a population-based cohort study. *Ann Rheum Dis.* 2015; 74: 1360–7.
29. Raposo A, Tani C, Costa J, Mosca M.. Human papillomavirus infection and cervical lesions in rheumatic diseases: a systematic review. *Acta Reumatol Port.* 2016; 41:184–90.
30. World Health Organization. HIV data and statistics. <https://www.who.int/teams/global-hiv-hepatitis-and-stis-programmes/data-use/hiv-data-and-statistics> [dane z 10.08.2020].
31. Państwowy Zakład Higieny. Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego. Zakażenia HIV i zachorowania na AIDS w Polsce http://wwwold.pzh.gov.pl/oldpage/epimeld/hiv_aids/index.htm [dane z dnia 10.08.2020].
32. Stokłosa T. Wtórne niedobory odporności w: *Immunologia* pod red. Gołąb J, Jakóbsiak M, Lasek W, Stokłosa T. Wydawnictwo Naukowe PWN, Warszawa 2002; 464-480.
33. Tugizov S. Human immunodeficiency virus-associated disruption of mucosal barriers and its role in HIV transmission and pathogenesis of HIV/AIDS disease. *Tissue Barriers.* 2016; 4(3): e1159276.
34. Tugizov SM, Herrera R, Chin-Hong P, et al. HIV-associated disruption of mucosal epithelium facilitates paracellular penetration by human papillomavirus. *Virology.* 2013; 446(0): 10.1016/j.virol.2013.08.018.
35. Nyagol J, Leucci E, Onnis A. et al. The effects of HIV-1 Tat protein on cell cycle during cervical carcinogenesis. *Cancer Biol Ther.* 2006; 5: 684–690.
36. Verma M, Erwin S, Abedi V. et al. Modeling the Mechanisms by Which HIV-Associated Immunosuppression Influences HPV Persistence at the Oral Mucosa. *PLoS One.* 2017; 12(1): e0168133.

37. da Silva L, Miranda A, Batalha R, et al. High-risk human papillomavirus and cervical lesions among women living with HIV/AIDS in Brazilian Amazon. *Braz J Infect Dis*. 2015; 19(6): 557–62.
38. Mohammed DY, Shukla P, Babayants Y, et al. Increased proportions of HIV-infected women met cervical cancer screening guideline in 2016. *Int J Womens Health*. 2018; 10: 83-87.
39. Palefsky J. Human papillomavirus-related disease in people with HIV. *Curr Opin HIV AIDS*. 2009; 4(1): 52–56.
40. Hidalgo-Tenorio C, de Jesus SE, Esquivias J, Pasquau J. High prevalence and incidence of HPV-related anal cancer precursor lesions in HIV-positive women in the late HAART era. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2018; 36(9): 555-562.
41. Openchowska M, Kuźma K. Badanie dotyczące wiedzy i zachowań mężczyzn mających kontakty seksualne z mężczyznami w oparciu o ankiety zebrane w projekcie EMIS. Raport przygotowany przez TNS OBOP na zlecenie Krajowego Centrum ds. AIDS. Warszawa 2011.
42. Rettig E, Kiess AP, Fakhry C. The role of sexual behavior in head and neck cancer: implications for prevention and therapy. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2015; 15(1): 35–49.
43. King EM, Oomeer S, Gilson R, et al. Oral Human Papillomavirus Infection in Men Who Have Sex with Men: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One*. 2016; 11(7): e0157976.
44. Mooij SH, Boot HJ, Speksnijder AG, et al. Oral human papillomavirus infection in HIV-negative and HIV-infected MSM. *AIDS*. 2013; 27(13): 2117-28.

45. Müller EE, Rebe K, Chirwa TF, et al. The prevalence of human papillomavirus infections and associated risk factors in men-who-have-sex-with-men in Cape Town, South Africa. *BMC Infect Dis.* 2016; 16(1): 440.
46. King EM, Gilson R, Beddows S, et al. Oral human papillomavirus (HPV) infection in men who have sex with men: prevalence and lack of anogenital concordance. *Sex Transm Infect.* 2015; 91(4): 284-6.
47. de Pokomandy A, Rouleau D, Ghattas G, et al. Prevalence, clearance, and incidence of anal human papillomavirus infection in HIV-infected men: the HIPVIRG cohort study. *J Infect Dis.* 2009; 199(7): 965-73.
48. Wirtz AL, Zelaya CE, Peryshkina A, et al. Anal human papillomavirus and HIV: An exploratory study among men who have sex with men in Moscow, Russia. *Euro Surv.* 2015; 20(15): 21095.
49. World Health Organization. Drugs (psychoactive). https://www.who.int/health-topics/drugs-psychoactive#tab=tab_1 [dane z 28.12.2020]
50. Bourne A, Reid D, Hickson F, et al. The Chemsex study: drug use in sexual settings among gay & bisexual men in Lambeth, Southwark & Lewisham. Sigma Research, London School of Hygiene & Tropical Medicine, 2014; 8-9.
51. Malczewski A, Kidawa M. Nowe substancje psychoaktywne w Europie. Skala zjawiska i przeciwdziałanie. Mazowieckie Centrum Polityki Społecznej, Warszawa 2018; 15-25.
52. Maxwell S, Shahmanesh M, Gafos M. Chemsex behaviours among men who have sex with men: A systematic review of the literature. *Int J Drug Policy.* 2019; 63:74-89.
53. González-Baeza A, Dolengevich-Segal H, Pérez-Valero I, et al. Sexualized drug use (chemsex) is associated with high-risk sexual behaviors

and sexually transmitted infections in HIV-positive men who have sex with men: Data from the U-SEX GESIDA 9416 Study. *AIDS Patient Care STDS*. 2018; 32(3): 112-118.

54. Sacharczuk-Zajac B. Ryzykowane zachowania seksualne u osób zakażonych HIV-1. Rozprawa na stopień naukowy doktora nauk o zdrowiu. Szczecin. 2017; 86-87.

55. Human Papillomavirus Vaccination for Adults: Updated Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/68/wr/mm6832a3.htm> [dane z 27.12.2020]

56. Guidance on HPV vaccination in EU countries 2020. <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/Guidance-on-HPV-vaccination-in-EU-countries2020-03-30.pdf> [dane z 27.12.2020]

57. Uchwała nr 10 Rady Ministrów z dnia 4 lutego 2020 r. w sprawie przyjęcia programu wieloletniego pn. Narodowa Strategia Onkologiczna na lata 2020-2030. <http://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/download.xsp/WMP20200000189/O/M20200189.pdf> s.32 [dane z 27.12.2020]

58. Hall MT, Simms KT, Lew JB, et al. The projected timeframe until cervical cancer elimination in Australia: a modelling study. *Lancet Public Health*. 2019; 4(1): e19-e27.

59. Lowy DR, Schiller JT. Reducing HPV-associated Cancer Globally. *Cancer Prev Res (Phila)*. 2012; 5(1): 18–23.

60. Lee LY, Garland SM. Human papillomavirus vaccination: the population impact. *F1000Res*. 2017; 6: 866.

61. Zhan Y, Liu X, Feng Y, et al. Safety and efficacy of human papillomavirus vaccination for people living with HIV: A systematic review and meta-analysis. *Int J STD AIDS*. 2019; 30(11): 1105-1115.
62. Wilkin TJ. Human Papillomavirus–Related Malignancies in HIV Infection: Anal and Oropharyngeal Cancers. *Top Antivir Med*. 2018; 26(3): 85–88.
63. Rymer W, Gizińska J, Bąkowska E, i wsp. Szczepienia osób dorosłych zakażonych HIV [w] Zalecenia PTN AIDS 2019 red. Parczewski M, Bociąga-Jasik M, Ingot M i wsp. Warszawa PTN AIDS. 2019; s. 141.
64. Koskan AM, Fernández-Pineda M. Human Papillomavirus Vaccine Awareness Among HIV-Positive Gay and Bisexual Men: A Qualitative Study. *LGBT Health*. 2018; 5(2): 145–149.
65. Reiter PL, McRee AL, Katz ML, Paskett ED. Human papillomavirus vaccination among young adult gay and bisexual men in the United States. *Am J Public Health*. 2015;105: 96–102.
66. Oliver SE, Hoots BE, Paz-Bailey G, et al. Increasing human papillomavirus vaccine coverage among men who have sex with men—National HIV Behavioral Surveillance, United States, 2014. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2017; 75: 370–374.
67. Program profilaktyki raka szyjki macicy (cytologia).
<https://www.gov.pl/web/zdrowie/program-profilaktyki-raka-szyjki-macicy-cytologia->
[dane z 27.12.2020]
68. Vergori A, Garbuglia AR, Piselli P, et al. Oral human Papillomavirus DNA detection in HIV-positive men: prevalence, predictors, and co-occurrence at anal site. *BMC Infect Dis*. 2018; 18(1): 25.

69. Steinau M, Gorbach P, Gratz B, et al. Concordance Between Anal and Oral Human Papillomavirus Infections Among Young Men Who have Sex With Men. *J Infect Dis.* 2017; 215(12): 1832-1835.
70. Blas MM, Brown B, Menacho L, et al. HPV Prevalence in Multiple Anatomical Sites among Men Who Have Sex with Men in Peru. *PLoS One.* 2015; 10(10): e0139524.
71. van Aar F, Mooij SH, van der Sande MAB, et al. Twelve-month incidence and clearance of oral HPV infection in HIV-negative and HIV-infected men who have sex with men: the H2M cohort study. *BMC Infect Dis.* 2014; 14: 668.
72. Reback CJ, Fletcher JB, Shoptaw S, Grella CE. Methamphetamine and other substance use trends among street-recruited men who have sex with men, from 2008 to 2011. *Drug Alcohol Depend.* 2013; 133(1): 262-5.
73. Gunn JKL, Patterson W, Anderson BJ, Swain CA. Understanding the Risk of Human Immunodeficiency Virus (HIV) Virologic Failure in the Era of Undetectable Equals Untransmittable. *AIDS Behav.* 2021 Jan 13. doi: 10.1007/s10461-020-03154-z.
74. Chen YH, Guigayoma J, McFarland W, et al. Increases in Pre-exposure Prophylaxis Use and Decreases in Condom Use: Behavioral Patterns Among HIV-Negative San Francisco Men Who have Sex with Men, 2004-2017. *AIDS Behav.* 2019; 23(7): 1841-1845.
75. Pasipanodya EC, Li MJ, Jain S, et al. Greater Levels of Self-Reported Adherence to Pre-Exposure Prophylaxis (PrEP) are Associated with Increased Condomless Sex Among Men Who Have Sex with Men. *AIDS Behav.* 2020; 24(11): 3192-3204.
76. Newcomb ME, Moran K, Feinstein BA, et al. Pre-Exposure Prophylaxis (PrEP) Use and Condomless Anal Sex: Evidence of Risk Compensation in a Cohort of Young Men Who Have Sex with Men. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2018; 77(4): 358-364.

77. Crepaz N, Marks G, Liao A, et al. Prevalence of unprotected anal intercourse among HIV-diagnosed MSM in the United States: a meta-analysis. *AIDS*. 2009; 23: 1617-1629.
78. Abara WE, Hess KL, Neblett Fanfair R, et al. Syphilis Trends among Men Who Have Sex with Men in the United States and Western Europe: A Systematic Review of Trend Studies Published between 2004 and 2015. *PLoS One*. 2016; 11(7): e0159309.
79. Kirby Institute. HIV, viral hepatitis and sexually transmissible infections in Australia: annual surveillance report 2018. Sydney Kirby Institute, UNSW Sydney: 2018. <https://kirby.unsw.edu.au/sites/default/files/kirby/report/National-update-on-HIV-viral-hepatitis-and-STIs-2009-2018.pdf> [dane z 24.01.2021]
80. Bernstein KT, Marcus JL, Nieri G, et al. Rectal gonorrhea and chlamydia reinfection is associated with increased risk of HIV seroconversion. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2010; 53(4): 537-43.
81. Solomon MM, Mayer KH, Glidden DV, et al. Syphilis predicts HIV incidence among men and transgender women who have sex with men in a preexposure prophylaxis trial. *Clin Infect Dis*. 2014; 59(7): 1020-6.
82. Ucciferri C, Tamburro M, Falasca K, et al. Prevalence of anal, oral, penile and urethral human papillomavirus in HIV infected and HIV uninfected men who have sex with men. *J Med Virol*. 2018; 90: 358–66.
83. Ren X, Ke W, Zheng H, et al. Human Papillomavirus Positivity in the Anal Canal in HIV-Infected and HIV-Uninfected Men Who Have Anal Sex with Men in Guangzhou, China: Implication for Anal Exams and Early Vaccination. *Biomed Res Int*. 2017; 2017: 2641259.

84. Nagata N, Watanabe K, Nishijima T, et al. Prevalence of anal human papillomavirus infection and risk factors among HIV-positive patients in Tokyo, Japan. *PLoS One*. 2015; 10: e0137434.
85. Critchlow CW, Hawes SE, Kuypers JM, et al. Effect of HIV infection on the natural history of anal human papillomavirus infection. *AIDS*. 1998; 12: 1177–84.
86. Phanuphak N, Teeratakulpisarn N, Pankam T, et al. Anal human papillomavirus infection among Thai men who have sex with men with and without HIV infection: prevalence, incidence, and persistence. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2013; 63: 472–9.
87. Frisch M, Biggar RJ, Goedert JJ. Human papillomavirus-associated cancers in patients with human immunodeficiency virus infection and acquired immunodeficiency syndrome. *J Natl Cancer Inst*. 2000; 92(18): 1500-10.
88. Ji Y, Lu H. Malignancies in HIV-Infected and AIDS Patients. *Adv Exp Med Biol*. 2017; 1018: 167-179.
89. Lin CC, Hsieh MC, Hung HC, et al. Human papillomavirus prevalence and behavioral risk factors among HIV-infected and HIV-uninfected men who have sex with men in Taiwan. *Medicine (Baltimore)*. 2018; 97(45): e13201.
90. Alberts CJ, van Rooijen MS, Prins M, et al. HIV is an important risk factor for human papillomavirus types 16 and 18 seropositivity among sexually active men who have sex with men. *Sex Transm Dis*. 2015; 42: 129–34.
91. Sirera G, Videla S, Piñol M, et al. High prevalence of human papillomavirus infection in the anus, penis and mouth in HIV-positive men. *AIDS*. 2006; 20: 1201–4.

92. Rollo F, Latini A, Pichi B, et al. Prevalence and determinants of oral infection by Human Papillomavirus in HIV-infected and uninfected men who have sex with men. *PLoS One*. 2017; 12(9): e0184623.
93. Giuliano AR, Nyitray AG, Kreimer AR, et al. EUROGIN 2014 roadmap: differences in human papillomavirus infection natural history, transmission and human papillomavirus-related cancer incidence by gender and anatomic site of infection. *Int J Cancer*. 2015; 136(12): 2752-60.
94. Viens LJ, Henley SJ, Watson M, et al. Human papillomavirus-associated cancers - United States, 2008-2012. *Morb Mortal Wkly Rep*. 2016; 65: 661-6.
95. Lin CC, Hsieh MC, Hung HC, et al. Human papillomavirus prevalence and behavioral risk factors among HIV-infected and HIV-uninfected men who have sex with men in Taiwan. *Medicine (Baltimore)*. 2018; 97(45): e13201.
96. Cañadas MP, Darwich L, Sirera G, et al. Human papillomavirus 16 integration and risk factors associated in anal samples of HIV-1 infected men. *Sex Transm Dis*. 2010; 37: 311-5.
97. Wu PF, Hang JF, Strong C, et al. Anal human papillomavirus and its associations with abnormal anal cytology among men who have sex with men. *Sci Rep*. 2020; 10: 3165.
98. Reiter PL, McRee AL, Katz ML, Paskett ED. Human papillomavirus vaccination among young adult gay and bisexual men in the United States. *Am J Public Health*. 2015; 105: 96-102.
99. Sadlier C, Lynam A, O'Dea S, et al. HPV vaccine acceptability in HIV-infected and HIV negative men who have sex with men (MSM) in Ireland. *Hum Vaccin Immunother*. 2016; 12(6): 1536-1541.