

# ЧОВЕШКИЯТ ПАПИЛОМА ВИРУС, РАКЪТ НА МАТОЧНАТА ШИЙКА И ПЪРВИЧНАТА МУ ПРОФИЛАКТИКА ЧРЕЗ ИМУНИЗАЦИЯ



доц. д-р Йорданка  
Узунова, гм

Медицински  
факултет, СУ „Св.  
Климент Охридски“,  
МБАЛ „Лозенец“,  
гр. София

## ОЩЕ ПРЕДИ ПОВЕЧЕ ОТ 40 ГО- ДИНИ Е ДОКАЗАНА РОЛЯТА НА ЧОВЕШКИЯ ПАПИЛОМА ВИРУС

за появата на рака на маточната шийка (РМШ), който продължава да е на първите места сред гинекологичните ракови заболявания. В наши дни РМШ до голяма степен е предотвратима болест и елиминирането му се превърна в глобален приоритет на общественото здраве. Първичната профилактика и скринингът са най-ефективните начини за намаляване на заболеваемостта и смъртността, дължащи се на това заболяване. Днес има много скринингови тестове за точна диагноза, а от 2006 г. се прилагат ваксини срещу човешкия папилома вирус. В повечето страни от Европейския съюз ваксините са включени в националните имунизационни програми.

## Въведение

Ракът на маточната шийка (РМШ) продължава да е на първите места сред гинекологичните ракови заболявания. Според публикувани данни той се класира на 14<sup>то</sup> място сред всички видове рак и е четвъртият по честота рак сред жените по све-

та<sup>[1]</sup>. Още преди повече от 40 години е доказана ролята на човешкия папилома вирус (ЧПВ) за появата на цервикалния карцином. До 99.7% от случаите на РМШ са свързани с ЧПВ<sup>[2]</sup>. Въпреки че повечето ЧПВ инфекции преминават спонтанно, без да причиняват симптоми, персистиращата инфекция може да доведе до рак на шийката на матката при жените, както и до други заболявания като анален рак, генитални брадавици и рак на орофарингеалния канал<sup>[3]</sup>. В съвременното РМШ до голяма степен е предотвратима болест. По-бързото елиминирание на РМШ се превърна в глобален приоритет на общественото здраве<sup>[4]</sup>. Първичната профилактика и скринингът са най-ефективните начини за намаляване на заболеваемостта и смъртността, дължащи се на това заболяване. Днес има много скринингови тестове за точна диагноза, а от 2006 г. се предлага ваксина срещу ЧПВ. Ваксината намалява случаите на РМШ с приблизително 70%<sup>[5]</sup>. Жените трябва да бъдат изследвани за РМШ на всеки 5-10 години, като се започне от 30-годишна възраст. Глобалната стратегия на Световната здравна организация (СЗО) за елиминирание на рака на маточната шийка насърчава минимум два скрининга

през целия живот с високоефективен ЧПВ тест на възраст 35 и 45 год., дори ако жената е ваксинирана.

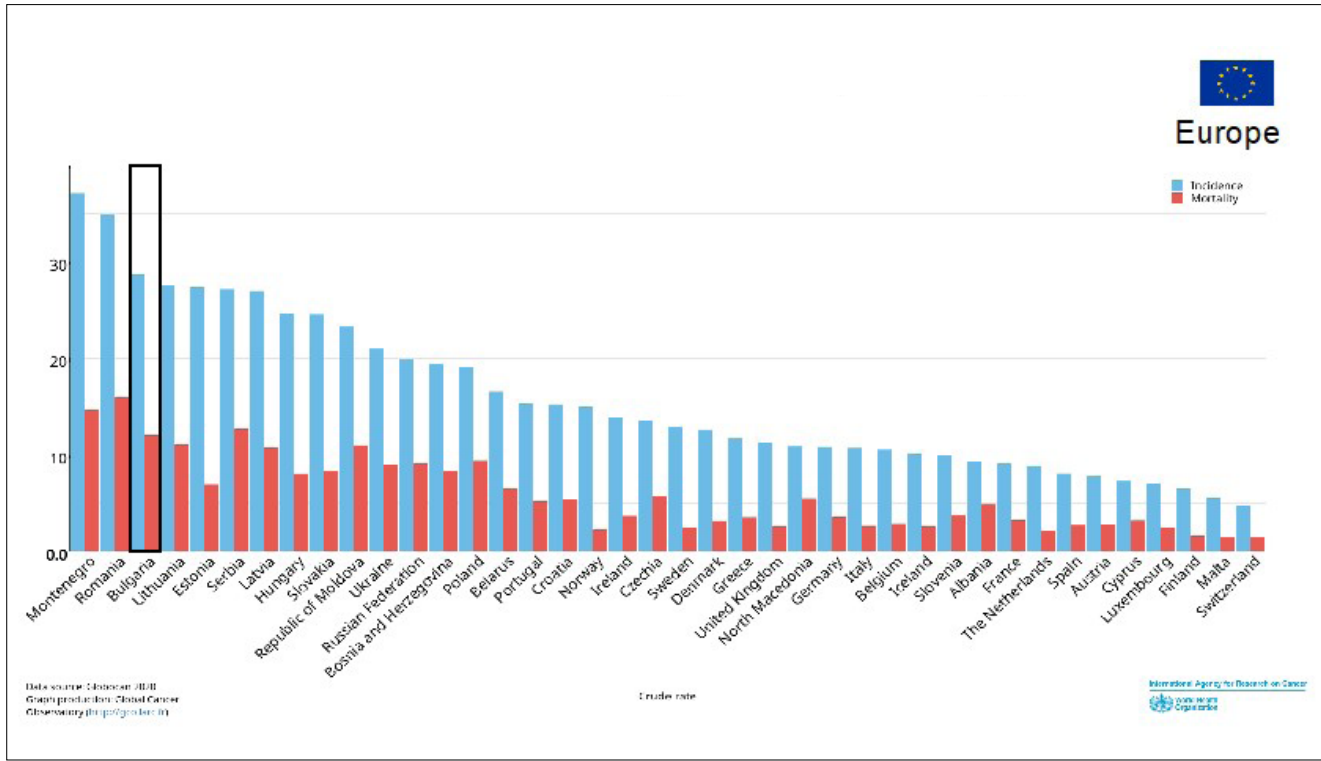
## Епидемиология

През 2020 г. се регистрират приблизително 604 000 нови случая на РШМ и 342 000 смъртни случая в световен мащаб<sup>[6]</sup>. Най-големият процент от случаите на РМШ (84%) са в региони с ограничени ресурси (в Африка и в Централна Америка), където РМШ е вторият най-често срещан вид рак и третата най-честа причина за смъртност от рак<sup>[7]</sup>.

По данни на центъра Information Centre on HPV and Cancer, публикувани на 10 март 2023 г., в България се диагностицират около 1000 нови случая на РМШ годишно. Изчислената честота е 28.2 на 100 000 български жени годишно. За сравнение, в световен мащаб честотата е 15.6 на 100 000 жени. РМШ е второто по честота раково заболяване при жените на възраст от 15 до 44 год. в България. Годишно в България се регистрират около 500 смъртни случая от РМШ, като според изчисления за 2020 г. РМШ се нарежда на 6<sup>та</sup> позиция като причина за смърт от рак при жените в България, но е на

**Ключови думи:**  
човешки папилома  
вирус, рак на  
маточната шийка,  
ваксина

**Фигура 1:**  
Честота и смъртност от РМШ през 2020 г. при жени на възраст 0-74 год.



2<sup>по</sup> място при жените на възраст от 15 до 44 години<sup>[8]</sup>. България е на 3<sup>мо</sup> място по заболяемост (след Черна гора и Румъния) и на 4<sup>мо</sup> място по смъртност сред 40 европейски държави по оценките на GLOBOCAN 2020, представени на *Фиг. 1*.

**Рискови фактори**

- Свързани с човешки папилома вирус – ранни полови контакти; много и/или високорискови сексуални партньори; анамнеза за полово-предавани заболявания; ранна възраст при първо раждане (по-млади от 20 години) и нарастващ брой доносени раждания (три или повече); анамнеза за сквамозна интраепителна неоплазия или рак на вулва или вагина<sup>[9]</sup>; имunosупресия.
- Други – нисък социален статус; продължителна употреба на орални контрацептиви<sup>[10]</sup>; тютюнопу-

шене – свързано е с повишен риск от плоскоклетъчен РМШ, но не и от аденокарцином<sup>[9,11]</sup>; генетични фактори – има данни за връзка между РМШ с някои генетични вариации<sup>[12]</sup>.

През м. май 2018 г. СЗО предложи „Инициатива за премахване на рака на маточната шийка“, която има за цел да изкорени РМШ в световен мащаб чрез по-строги мерки за ваксиниране и скрининг<sup>[13]</sup>.

**Човешки папилома вирус**

ЧПВ принадлежи на семейство Papillomaviridae, които са малки вируси без капсула. През 1983 г. проф. Харалд Цурхаузен открива ЧПВ в предракови лезии и през 1985 г. описва активна транскрипция на вируса в

ракови клетки, за което е удостоен с Нобелова награда за медицина през 2008 г. ЧПВ е 20-гонална структура, съставена от протеини, обграждащи генетичния материал на вируса, който е кръгла двойноверижна ДНК. Геномът е разделен на два региона „ранен“ или „късен“. „Ранният“ регион съдържа шест протеина, които са отговорни за репликацията на ЧПВ генома и имуномодулацията. „Късният“ регион се състои от два капсидни протеини, за които се знае, че играят роля в трансмисията на вируса. Не всички типове ЧПВ имат онкогенен потенциал. Идентифицирани са повече от 200 типа, които могат да се разглеждат като ниско или високорискови въз основа на степента им на онкогенност. Нискорисковите, като ЧПВ 6, 11, 42, 43, 44, 40, 61, 54, 55, 70, 57, 71, 72, 84 и 26, причиняват доброкачествени или нискостепенни лезии на церви-

калния епител и аногенитални брадавици. От друга страна, високорисковите ЧПВ 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 53, 56, 58, 59, 66, 68, 73, 81 и 82 са тясно свързани с развитието на цервикалния, аналния, орофарингеалния рак, на рака на вулвата, вагината и пениса. Приблизително 40 типа са специфично свързани с аногениталната област, а ЧПВ 16 и 18 са отговорни за 71.5% от РМШ в Европа. Едновременната инфекция с няколко типа може да увеличи риска от поява на РМШ до 94%<sup>[12,14,15]</sup>.

ЧПВ се разпространява предимно чрез директен контакт между кожа и кожа или между кожа и лигавица. Сексуалният контакт (включително вагинален, анален или орален) с индивид, който има активна ЧПВ инфекция, е най-честият начин на предаване. Освен това има несексуално хоризонтално предаване на ЧПВ чрез кожата, устата или при контакт с „фомити“ – предмети, съдържащи патогенни микроорганизми, които са по-рядко срещани.

*Ковачев и сътр.* публикуват проучване през 2017 г., при което се установява, че българските жени на възраст между 16 и 55 год. са положителни за ЧПВ инфекция в 37%, а отрицателни са 63%. Най-голям процент положителни за ЧПВ жени (28.1%) има във възрастова група 25-34 год. Най-ниска е честотата на инфекцията след 45 год. Най-често изолираният генотип ЧПВ в изследваните български жени е ЧПВ 16<sup>[16]</sup>.

Освен с рак на шийката на матката, ЧПВ се свързва с 90-93% от случаите с рак на ануса, орофарингеален рак (12-63%), рак на пениса (36-40%), рак на вагината (40-64%) и рак на вулвата (40-51%)<sup>[15]</sup>.

## Патоанатомия и патофизиология на РМШ

Маточната шийка е изградена от две части и е покрита с два различни вида клетки: ендоцервикс – покрит с жлезисти клетки, и екзоцервикс (или ектоцервикс) – покрит с плоскоклетъчни клетки. Мястото, където тези два типа клетки се срещат в шийката на матката, се нарича зона на трансформация, чието място се променя с напредването на възрастта и раждането. Повечето видове рак на шийката на матката започват в клетките в тази зона. Плоскоклетъчният карцином и аденокарциномът са най-честите хистологични варианти, като плоскоклетъчният карцином е много по-чест. Аденокарциномът съставлява приблизително 5% от инвазивните ракови заболявания на маточната шийка по света, въпреки че този процент нараства в някои страни<sup>[17]</sup>. По-рядко РМШ има характеристики както на плоскоклетъчен карцином, така и на аденокарцином. Те се наричат аденосквамозни карциноми или смесени карциноми.

Промените в клетките на шийката на матката, индуцирани от ЧПВ, обикновено се възстановяват спонтанно и ЧПВ се изчиства от тялото без последици. При нарушен имуноотговор е възможно инфекцията с високорисковите типове ЧПВ да доведе до дискариоза и цервикална интраепителна неоплазия, а последната да прогресира до инвазивен карцином<sup>[18]</sup>. Патофизиологията не е напълно изяснена, но се смята, че чрез микроабразиите в епителната повърхност ЧПВ най-вероятно заразява базалния слой на епитела<sup>[19]</sup>. След взаимодействието на вирусна-

та ДНК с клетката гостоприемник, вирусът се транспортира в ядрото за по-нататъшна репликация. Следва геномна нестабилност, която води до злокачествена трансформация на ЧПВ-инфектираната клетка в инвазивна ракова клетка<sup>[20,21]</sup>.

## Симптоми и лечение

Началните промени в клетките на шийката на матката и преканцерозите обикновено не причиняват симптоми. След инфектиране с ЧПВ са необходими около 15-20-30 години, за да се развие РМШ. Клиничната симптоматика на РМШ включва кръвене между менструациите или след полов акт, или вагинално течение с неприятна миризма.

Понастоящем няма лечение за HPV инфекция. Аногениталните брадавици и доброкачествените или нискостепенни лезии на цервикалния епител, вагината, вулвата, ануса или пениса могат да бъдат отстранени или лекувани чрез аблация или чрез операция.

## Профилактика

РМШ е предотвратим и успешно лечим, ако бъде открит навреме. Почти всички видове рак на маточната шийка могат да бъдат предотвратени чрез ваксинация срещу ЧПВ, рутинен скрининг за РМШ и подходящо последващо лечение, ако е необходимо. Скринингът може да открие предраклови заболявания на шийката на матката, които могат да бъдат лекувани преди да се развият в рак. Понастоящем РМШ е единственият рак, причинен от ЧПВ, за който има налични скринингови тестове,

при които се изследват клетките от шийката на матката на жената. Ваксинирането е най-добрият начин за превенция на ЧПВ инфекция, а от тук и на РМШ и на другите ракови заболявания, свързани с ЧПВ.

Ваксините срещу човешки папилома вирус са разрешени в Европейския съюз (ЕС) от 2006 г., като сега са регистрирани три ваксини срещу ЧПВ. Всички ваксини съдържат вирусоподобни частици от ЧПВ 16 и 18, а деветвалентната ваксина съдържа типове, които заедно с ЧПВ 16 и 18 се свързват с 90% от случаите на ЧПВ причинена онкологична лезия. Ваксините са рекомбинантни – съдържат само един вирусен протеин на ЧПВ и не съдържат вирусен генетичен материал, следователно не са инфекциозни. Прилагат се в двудозова или тридозова схема в зависимост от възрастта на подлежащото на имунизация лице. Начинът на приложение е интрамускулна апликация на ваксината<sup>[15]</sup>.

Към 2020 г. в повечето страни от ЕС ваксините срещу ЧПВ са включени в националните имунизационни програми, като се обхващат момичета между 9 и 14 год. Десет държави са включили и момчетата от същата възрастова група.

През 2012 г. у нас е приета „Национална програма за първична профилактика на рака на маточната шийка в Република България 2012-2016“, която обхваща 12-годишните момичета при запазване на препоръчителния характер на имунизацията. Независимо от незадоволителния имунизационен обхват, програмата е продължена, като в момента тече пореден четиригодишен период 2021-2024 г.<sup>[15]</sup> Основна целева група са момичетата от 10 до 13 год. Целта е чрез повишаване на ваксиналното покри-

тие, да се снижи заболяемостта от рак на маточната шийка.

## Заключение

Човешкият папилома вирус е причинител на най-честата сексуално предавана инфекция и първичната профилактика и скринингът са най-добрите методи за намаляване на смъртността от рака на маточната шийка. Имунизацията срещу ЧПВ е сред най-успешните и икономически целесъобразни здравни интервенции в областта на общественото здравеопазване. В България има ниско ниво на информираност за профилактиката на РМШ и отрицателни нагласи в обществото към имунизацията, които трябва да бъдат преодолени. ■

### Книгопис:

1. Brisson M, Drolet M. Global elimination of cervical cancer as a public health problem. *Lancet Oncol.* 2019 Mar; 20(3):319-321.
2. Okunade, K.S. Human Papillomavirus and Cervical Cancer. *J. Obstet. Gynaecol.* 2020, 40: 602–608.
3. Human papillomavirus (HPV) and cervical cancer[EB/OL]. (11 Nov 2020). [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/human-papillomavirus-\(hvp\)-and-cervical-cancer](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/human-papillomavirus-(hvp)-and-cervical-cancer) .
4. World Health Organization. Global strategy to accelerate the elimination of cervical cancer as a public health problem [EB/OL]. (17 Nov 2020).
5. Markowitz LE et al. Declines in HPV vaccine type prevalence in women screened for cervical cancer in the United States: Evidence of direct and herd effects of vaccination. *Vaccine.* 2019; 37(29):3918–24.
6. Sung H et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin* 2021; 71:209.
7. Torre LA et al. Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin* 2015; 65:87.
8. Bruni L et al. ICO/IARC Information Centre on HPV and Cancer (HPV Information Centre). Human Papillomavirus and Related Diseases in Bulgaria. Summary Report 10 March 2023.
9. International Collaboration of Epidemiological Studies of Cervical

Cancer. Comparison of risk factors for invasive squamous cell carcinoma and adenocarcinoma of the cervix: collaborative reanalysis of individual data on 8,097 women with squamous cell carcinoma and 1,374 women with adenocarcinoma from 12 epidemiological studies. *Int J Cancer* 2007; 120:885.

10. International Collaboration of Epidemiological Studies of Cervical Cancer, Appleby P, Beral V, et al. Cervical cancer and hormonal contraceptives: collaborative reanalysis of individual data for 16,573 women with cervical cancer and 35,509 women without cervical cancer from 24 epidemiological studies. *Lancet.* 2007;370(9599):1609.
11. International Collaboration of Epidemiological Studies of Cervical Cancer; Appleby P, Beral V, Berrington de González A, Colin D, Franceschi S, Goodill A, Green J, Peto J, Plummer M, Sweetland S. Carcinoma of the cervix and tobacco smoking: collaborative reanalysis of individual data on 13,541 women with carcinoma of the cervix and 23,017 women without carcinoma of the cervix from 23 epidemiological studies. *Int J Cancer.* 2006 Mar 15;118(6):1481-95. doi: 10.1002/ijc.21493. PMID: 16206285.
12. Wen H et al. Prevalence and Landscape of Pathogenic or Likely Pathogenic Germline Variants and Their Association With Somatic Phenotype in Unselected Chinese Patients With Gynecologic Cancers. *JAMA Netw Open.* 2023 Jul 3;6(7):e2326437. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2023.26437. PMID: 37523182; PMCID: PMC10391307.
13. World Health Organization. Cervical Cancer Elimination Initiative. 2022. Available online: <https://www.who.int/initiatives/cervical-cancer-elimination-initiative> (accessed on 9 January 2023).
14. Choi S. et al. HPV and Cervical Cancer: A Review of Epidemiology and Screening Uptake in the UK. *Pathogens.* 2023; 12(2):298. <https://doi.org/10.3390/pathogens12020298>.
15. Национална програма за първична профилактика на рака на маточната шийка в Република България 2021 - 2024 г. Министерство на здравеопазването.
16. Ковачев С. „Епидемиология и клинично развитие на инфекцията с Човешки папиломен вирус в цервикални проби на български жени“. Дисертационен труд по научната специалност „Акушерство и Гинекология“ - ВМА, София, 2017.
17. Nowakowski A. et al. Cervical Cancer Histology, Staging and Survival before and after Implementation of Organised Cervical Screening Programme in Poland. *PLoS One.* 2016;11(5):e0155849.
18. Song D et al. Effect of human papillomavirus infection on the immune system and its role in the course of cervical cancer. *Oncol Lett.* 2015 Aug;10(2):600-606. doi: 10.3892/ol.2015.3295. Epub 2015 May 29. PMID: 26622540; PMCID: PMC4509451.
19. Horvath CA. et al. Mechanisms of cell entry by human papillomaviruses: an overview. *Virol J.* 2010 Jan 20;7:11. doi: 10.1186/1743-422X-7-11. PMID: 20089191; PMCID: PMC2823669.
20. Crosbie EJ. Et al. Human papillomavirus and cervical cancer. *Lancet.* 2013 Sep 7;382(9895):889-99. doi: 10.1016/S0140-6736(13)60022-7. Epub 2013 Apr 23. PMID: 23618600.
21. Graham SV. The human papillomavirus replication cycle, and its links to cancer progression: a comprehensive review. *Clin Sci (Lond).* 2017 Aug 10;131(17):2201-2221. doi: 10.1042/CS20160786. PMID: 28798073.