

СВЪРЗАНИ С HPV ЗАБОЛЯВАНИЯ И ВАКСИНИ ЗА ТЯХНАТА ПРОФИЛАКТИКА

В ОБЗОРА СЕ РАЗГЛЕЖДА ЗАБОЛЕВАЕМОСТТА И СМЪРТНОСТТА ОТ КАРЦИНОМ НА МАТОЧНАТА ШИЙКА в световен мащаб и у нас. Обсъжда се ролята на онкогенните HPV вируси в етиопатогенезата на премалигнените и малигнени лезии, свързани с тази инфекция както при жената, така и при мъжете. Обръща се внимание на ваксините, които могат да намалят риска от развитие на свързани с HPV карциноми с различна локализация. Рутинната ваксинация на 12-годишни момичета и момчета е „cost-effective“, с осигуряване на краткотрайни и дълготрайни здравни ползи.



проф. д-р Мария Малинова, гм

Катедра „Акушерски грижи“, ФОЗ-МУ-Пловдив

Инфекцията с човешки папиломен вирус (ЧПВ) е най-честата полово-предавана инфекция. Ролята на някои човешки папиломни вируси, като причинители на рака на маточната шийка (РМШ), е доказана през 80^{те} години на миналия век от изтъкнатия немски учен проф. Цурхаузен. Заедно със своите сътрудници той идентифицира ЧПВ типове, причиняващи РМШ, вулвата и пениса. В световен мащаб през 2018 г. РМШ е четвъртият най-често срещан рак при жени след рака на гърдата, колоректалния рак и рака на белия гроб, и четвърти по честота като причина за смърт след рака на гърдата, рака на белия гроб и колоректалния рак^[1]. РМШ е вторият по честота след рака на гърдата, сред жените между 15 и 44 години в Европа. Орофарингеалният карцином (карцином на фаринкса, вкл. на основата на езика и тонзилите), както и аналният карциноми са най-често срещани при мъжете^[2,3]. Освен с РМШ, ЧПВ се свързва в 90-93% от случаите с рак на ануса, орофарингеален рак

(12-63%), рак на пениса (36-40%), рак на влагалището (40-64%) и рак на вулвата (40-51%). Персистиращата инфекция с тези типове ЧПВ може да доведе до развитието на цервикална интраепителна неоплазия (CIN) и РМШ, вулварна интраепителна неоплазия (VIN) и рак на вулвата, пенисна интраепителна неоплазия (PIN) и съответен рак, или анална интраепителна неоплазия (AIN) и рак на ануса. При РМШ най-голям дял имат ЧПВ 16 и 18 (причинители на 71.5% от РМШ в Европа), следвани от ЧПВ 45, 31 и 33. ЧПВ 6 и 11 са причина за 90% от случаите с аногенитални кондилиоми^[2].

Анализ на ситуацията в Република България

Данните на Националния раков регистър показват, че годишно новите случаи с РМШ в България са между 1100 и 1200. За малко под 400 жени изходът е смърт. Това означава, че всеки ден в България умира

средно по една жена от РМШ, а се диагностицират три нови случая^[1]. Заболеваемостта и смъртността от РМШ се увеличават съответно с 2.6% и с 1.7% средногодишно. Резултатите потвърждават, че най-често срещани и в България са високорисковите типове ЧПВ 16 и 18, отговорни за 80% от предраквите и ракови изменения^[1].

Малко история

У нас масовият скрининг с ПАП тест се въвежда през 1974 г. Още в следващите години благодарение на масовите профилактични гинекологични прегледи страната ни постига изключително ниска заболеваемост и смъртност от РМШ. Години наред България има галеч по-добри резултати от повечето развити европейски държави^[2]. За съжаление, в последните 30 г. данните са повече от тревожни (Фиг. 1). Заедно с увеличаване на новооткритите случаи у нас големият проблем е откриването на заболяването в ранен стадий.

Ключови думи:

ЧПВ, рак на маточната шийка, рак на ануса, ЧПВ-ваксини

Близо 27% от новооткритите случаи са диагностицирани със стадии III или IV^[1]. Смъртността от РМШ в България е близо два пъти по-висока от средната за ЕС и докато средната стойност за ЕС е с тенденция към намаляване на смъртността от РМШ, в България е с тенденция към нарастване. Петгодишната преживяемост в България също е по-ниска от средната за Европа, 55% при 63% за ЕС. В рамките на Европа България е на трето място по смъртност след Румъния и Молдова.

Данните са изключително тревожни поради липсата, или ако трябва да сме точни, поради разрушената изградена стройна система на съществуващите масови профилактични гинекологични прегледи в страната.

Бавното прогресиране от CIN (дисплазия) до инвазивен карцином позволява с профилактичните цитонамазки да се открият преканцерозните лезии преди да прогресират до РМШ. От персистираща HPV инфекция до развитие на предрак (CIN) минават средно 1.5-3 г., а до появата на инвазивен рак – от 6 до 15 г.^[2]

Human papillomavirus (HPV) инфекция

Human papillomavirus (HPV) е най-честата полово-предавана инфекция (ППИ) с 10-20% честота сред мъжете и жените. Кумулативният риск от инфектиране с HPV е 45% на 3-мама година след първия сексуален контакт. Повечето инфекции са субклинични и временни^[1]. Инфекцията с HPV се осъществява лесно и може да се предаде и без сексуален контакт. Тя най-често се разпро-

странява чрез генитално-генитален контакт, оро-генитален и мануално-генитален контакт. По-рядко заразяването може да стане чрез медицински манипулации (биопсия, конизация на маточната шийка или вагинална ехография) и вертикално предаване при раждане от майката на новороденото (респираторни папиломатози)^[2]. Проучвания в уро-гинекологични клиники намират мукозна HPV ДНК върху гинекологичните столове, леглата, инструменти и в банята на пациентите. Дори след щателни дезинфекционни процедури, HPV ДНК все още се намира по повърхността на медицински инструменти, ползвани при пациенти с доказана HPV генитална инфекция. *Ma и съавт.* намират 7.5% положителни проби с HPV ДНК върху трансвагинална сонографска (ТВС) сонда в спешното отделение. Нужно е почистване и щателна дезинфекция на сондата след всяка вагинална ехография^[3]. *Casalegno и съавт.* откриват ДНК на HPV при 18% проби след преглед и при 28% от пробите преди преглед. След дезинфекция на сондата със слаби дезинфектанти (LLD), 3.0% от пробите отново съдържат HPV типове (16, 31, 53 и 58)^[4]. Кондомите предоставят ~60% протекция срещу инфектиране с HPV^[4]. Най-засегнатата възрастова група са младите жени и младежи до 25 год. Инфектиране е възможно по всяко време от живота както на жените, така и на мъжете.

Патогенетична роля на HPV 6, 11, 16 и 18

HPV вирусът е двойно-верижен ДНК вирус без обвивка. Идентифицирани са над 100 типа, като около 30-40 са



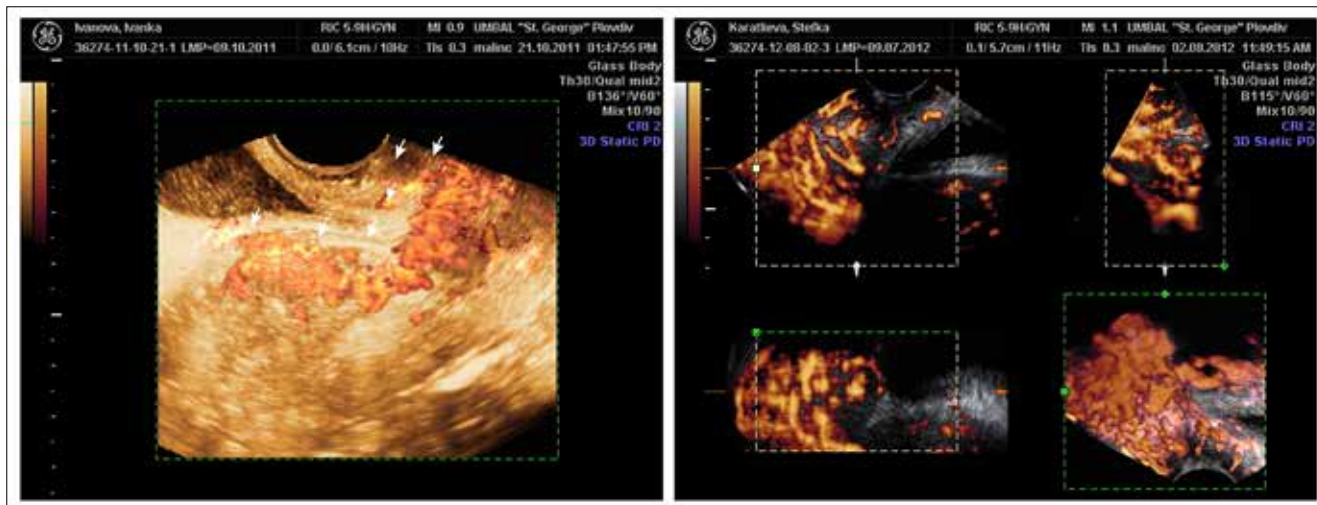
свързани с аногенитални промени (нискорискови) и около 15-20 са онкогенни (високорискови). Онкогенните HPV 16 и HPV 18 тип причиняват по-голямата част (>70%) от случаите с РМШ по света. Неонкогенните (нискорискови) HPV 6 и 11 тип са най-честите (>90%) причинители на външните аногенитални брадавици. Проучване в България при жени с инвазивен карцином на шийката на матката показва присъствие на ЧПВ 16 в 67.7% от случаите, ЧПВ 18 в 6.3% и ЧПВ 16+18 в 3.2%^[2]. Още няколко типа карциноми са свързани с HPV: карцином на вулвата: около 40% са свързани с HPV; карцином на влагалището: около 70% са свързани с HPV; карцином на пениса: около 40% са свързани с HPV; анален карцином: около 85% са свързани с HPV. В зависимост от епидемиологичната им връзка с развитието на РМШ полово-предаваните типове ЧПВ се категоризират като:

- Нискорискови (неонкогенни) типове ЧПВ, напр. ЧПВ 6, 11, които причиняват доброкачествени или нискостепенни лезии на цервикалния епител и аногенитални брадавици (Condylomata acuminata).
- Високорискови (онкогенни) типове ЧПВ – само за няколко се приема, че съществуват достатъчно доказателства да се класифици-

фигура 1: Стандартизирана смъртност от РМШ в някои европейски държави и България

фигура 2:

3D ехография със спектрален доплер
а) на жена с карцином на маточната шийка с инвазия към пикочен мехур;
б) при пациентка след венозно приложение на контраст SonoVue



рат като онкогенни: ЧПВ 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 53, 56, 58, 59, 66, 68, 73, 81 и 82. Персистиращата инфекция с тези типове ЧПВ може да доведе до развитието на преканцерози и рак на съответните органи. Те се установяват в 99.7% от случаите на РМШ, като най-голям дял имат ЧПВ 16 и 18 (причинители на 71.5% от РМШ в Европа), следвани от ЧПВ 45, 31 и 33. ЧПВ 6 и 11 са причина за 90% от случаите с аногенитални кондиломи. Полиинфекцията с няколко от най-често срещаните ЧПВ типа може да увеличи риска от развитие на РМШ до 94.1%^[1].

Макар карциномите на главата и тила най-често да са свързани с тютюнопушенето и алкохола, проучванията напоследък доказват, че около 25% от карциномите на устата и 35% от карциномите на фаринкс/ларинкс са свързани с HPV^[5].

Специалистите, дори студентите по дентална медицина, са лидери по предпазване от свързани с ЧПВ карциноми. В обучението по дентална медицина влиза и запознаване с възможността за разпространение на инфекция с ЧПВ при орален секс и

развитие на орален карцином. Те не само препоръчват, а даже и прилагат ваксини срещу ЧПВ^[6,7].

Резултатите от публикувани проучвания доказват, че HPV скрининг е икономически по-изгоден от PAP теста. С него не само по-ефективно се намалява рискът от премалигнени лезии CIN2, отколкото с профилактичния PAP тест, но може да се удължи времево интервалът на профилактичните прегледи на 6 години^[1].

Особености на инфекцията

Патогенезата не включва виремична фаза. Липсват системни прояви на инфекцията. Вирусът остава "скрит" в епидермиса. Той не "убива" клетките, в които се развива. Може да настъпи „САМООЧИСТВАНЕ“ в над 90%! При някои хора обаче след няколко седмици до месеци, могат да възникнат първични лезии (CIN – цервикална интраепителиална неоплазия, кондиломи) и може да се идентифицира вирусната ДНК. Организмът реагира с клетъчно медиран имунен отговор. Вирусната ДНК персистира в организма на

"гостоприемника" и при 10 до 20% от случаите може да доведе до развитие на заболяване. За разлика от много други инфекции, инфекцията с HPV не води до възпаление. Клетъчно медираният имунен отговор е от основно значение за "очистването" на инфектираните с вируса клетки и за развитието на имунна памет. Повечето (80 до 90%) от гениталните HPV инфекции се "очистват" след време, като нискорисковите HPV типове се "очистват" по-бързо (за 5-6 месеца), докато "очистването" на високорисковите типове е по-бавно (8-14 месеца)^[8]. При около 20% от инфекциите, вирусната ДНК не се "очиства" и инфекцията преминава в "персистираща". Персистиращата инфекция се асоциира с висок риск от прогресиране до неоплазия^[8].

Особености на имунитета при HPV инфекция

Естественият имунен отговор на HPV инфекцията е бавен и слаб, появяващ се 6-12 месеца след заразяването и то не при всички жени. Антителата срещу един тип HPV могат

да предпазват срещу реинфекция със същия или близък тип. Иmunният отговор варира в зависимост от типа на вируса^[9].

Какво можем да направим срещу рака на маточната шийка и другите HPV заболявания?

Основните варианти са два: лечение, когато вече заболяването се е развило и профилактика. Профилактиката е първична (с ваксинация) и вторична (с редовни гинекологични прегледи и т.нар. "онкопрофилактична цитонамазка"). Комбинацията от двата метода редуцира честотата на РМШ до над 94%. Ранното откриване на премалигнени лезии и точната диагноза са ключови! Ранната диагноза е възможна с регулярни профилактични прегледи, включващи ПАП тест (цитонамазка), ДНК тестове за HPV, колпоскопия с прицелна биопсия. Като диагностични методи при РМШ допълнително може да се прилага образна диагностика, включваща КАТ и МЯР. Все по-голямо приложение намира трансвагинална ехография с Доплерова велосиметрия, съчетана със софтуерната програма VOCAL (ангио-хистограма). Методът позволява визуализация на интензивна ангиогенеза при жени с РМШ в сравнение със същите показатели при жени с нормална маточна шийка. 3D Power Doppler ехография определя интратуморната васкуларизация, обема на РМШ (Фиг. 2)^[2]. 3D ехография с контраст SonoVue дава възможност за по-точно предоперативно стадирание на карцинома. Това има значение за преценка на

терапевтичното поведение. За предоперативното стадирание на КМШ при съмнение за напреднал РМШ, влияе в съображение извършването на цистоскопия и ректоскопия.

Профилактични ваксини срещу РМШ

В Европа са регистрирани три ваксини срещу ЧПВ: HPV4 Gardasil (въведена през 2006 г.) и Gardasil 9 (въведена през 2014 г.) с производител Merck Sharp & Dohme и HPV2 Cervarix[®] (въведена през 2007 г.) с производител GlaxoSmithKline Biologicals. Gardasil съдържа вирусоподобни частици от ЧПВ 6, 11, 16 и 18, Gardasil 9 от ЧПВ 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 и 58, а Cervarix от ЧПВ 16 и 18^[8]. Ваксините срещу човешки папиломен вирус (ЧПВ) са разрешени в Европейския съюз от 2006 г. за предотвратяване на рак на маточната шийка и различни други видове рак, причинени от ЧПВ инфекция. Тенденцията в последните години е за ваксиниране и на момчета. Препоръките са за включване на момчетата от 11 до 12 г. за рутинна имунизация с 3 дози HPV4 или HPV2. Десет държави в Европа включват и момчетата от същата възрастова група.

Степента на кръстосана ефикасност е ключов елемент при избора на HPV ваксина за ваксинационни програми^[8]. Ваксините, които осигуряват дългосрочна защита, обичайно се характеризират с индуцирането на имунна памет^[9]. От първи юни 2014 г. HPV4 (Silgard) има нова индикация в ЕС – анален рак и премалигнени анални лезии. Тъй като ЧПВ в спермата влияе върху качеството ѝС и репродуктивните възможности на мъжа, се предполага, че вакси-

нирането на момчетата ще намали допълнително и риска от репродуктивни проблеми^[10].

Гениталните кондилиоми – само козметичен проблем?

В медицинските среди аногениталните кондилиоми се приемат само като козметичен проблем. Проучвания във Великобритания, а наскоро и в Мароко показват, че за тяхното лечение се изразходват значителни финансови средства. Гениталните кондилиоми влияят на разходите в здравеопазването и могат да се предотвратят с имунизация с HPV4 ваксина^[11].

Проучване в рамките на националната кохорта в Дания установява риска от ракови заболявания при мъже и жени с генитални кондилиоми. Анализът показва, че индивиди с генитални кондилиоми имат дългосрочен увеличен риск от аногенитални ракови заболявания и ракови заболявания на главата и врата. Повишеният риск от възникване на немеланомен кожен рак се асоциира с HPV генеза^[12]. Гениталните кондилиоми може би са маркер за по-голяма чувствителност към HPV и свързаните с тази инфекция злокачествени заболявания (Табл. 1)^[13].

В обзорна статия *Cheng и съавт.* анализират ползите от ваксините, като приемат, че следващата стъпка е ваксиниране с оглед предпазване от всички свързани с ЧПВ карциноми като тези на главата и тила, а така също и анален карцином. Трябва да продължи и търсенето на терапевтични ваксини в комбинация с лечението на другите карциноми^[14].

таблица 1

ОТНОСИТЕЛЕН РИСК ЗА РАЗВИТИЕ НА ВСИЧКИ СВЪРЗАНИ С НРВ ВИДОВЕ РАК ПРИ ПАЦИЕНТИ С ГЕНИТАЛНИ КОНДИЛОМИ

Всички, свързани с НРВ рак	Мъже (отн. риск) 7.2	Жени (отн. риск) 2.8
Мат. шийка	-	1.5
Влагалище	-	5.9
Анус	21.5	7.8
Вулва	-	14.8
Пенис	8.2	-
Устни	2.6	-
Език	1.7	2.0
Устна (без езика)	2.6	2.9
Тонзили	4.6	4.7
Фаринкс (без гонзили)	1.8	3.4
Ларинкс	2.4	2.9

Безопасност на ваксините. Има ли или не връзка с автоимунни заболявания?

Безопасността на двете ваксини срещу HPV се доказва от много проучвания^[15]. В проучване на *Chao и сътр.* се оценява честотата на автоимунни заболявания след ваксинация с HPV4 при рутинното ѝ прилагане. Заключениеето на авторите е, че няма доказателства за възникване автоимунни заболявания при момичета и жени, ваксинирани с HPV4 ваксина^[16]. Ново проучване за ползу-

те и вредите на ваксините срещу ЧПВ, четири години след ваксинирането, обръща внимание на повишен риск от разстройства на нервната система. Авторите правят извода, че са нужни нови проучвания, за да се докаже или отхвърли тази теза^[17].

Заклучение

HPV инфекцията е многофазов и относително бавен процес. HPV2 и HPV4 ваксините са силно имуногенни и осигуряват защита чрез стимулиране на образуването на неутрализиращи антитела. Постигнатият имунизационен обхват срещу ЧПВ в страната, през периода на Програмата 2012-2020 г. на МЗ е незадоволителен. През 2021 г. Министерският съвет на Република България прие удължаването на Националната програма за първична профилактика на РМШ до 2024 година. С удължаването на програмата е разширен и възрастният ваксинационен обхват от момичета на 12-13-годишна възраст до момичета на възраст от 10 до 13 години. ■

Книгопис:

1. Национална програма за първична профилактика на рака на маточната шийка 2021 – 2024 г. 9.03.2021, 1-21. file:///C:/Users/ADMINI~/1/AppData/Local/Temp/21RH183pr.pdf
2. Малинова М. HPV асоциирани заболявания и възможности за тяхната профилактика. *Акушерство и гинекология* 2015, 54:Suppl. 1; 1:25-31.

3. Ma S.T.C., Yeung A.C., Chan P.K.S., et al. Transvaginal Ultrasound Probe Contamination by the Human Papillomavirus in the Emergency Department. *Emerg Med J.* 2013;30(6):472-475.
4. Casalegno J.S., Le Bail C.K., Eibach D., et al. High Risk HPV Contamination of Endocavity Vaginal Ultrasound Probes: An Underestimated Route of Nosocomial Infection? *PLOS One* 2012, 7:(10); 48137.
5. Brondani M.A., Siqueira A.B., Alves C.M.C. Exploring lay public and dental professional knowledge around HPV transmission via oral sex and oral cancer development. *BMC Public Health.* 2019;19(1):1529- 1536.
6. Alshehri A.M., Ahmed A.M.M., Mahdi A.A.A., et al. The Awareness of the Human Papillomavirus Infection and Oropharyngeal Cancer in People to Improve the Health Care System at Al Qunfudhah Region, Kingdom of Saudi Arabia. *J Healthc Eng.* 2021, 19:2021:5185075. doi: 10.1155/2021/5185075.
7. Guadiana D, Kavanagh NM, Squarize CH. Oral health care professionals recommending and administering the HPV vaccine: Understanding the strengths and assessing the barriers. *PLoS One.* 2021, 4:16(3):e0248047. doi: 10.1371/journal.pone.0248047.
8. Stanley M. Immunobiology of HPV and HPV vaccines. *Gynecol Oncol.* 2008;109(2 Suppl):S15–21.
9. Maldonado L, Teague J.E., Morrow M.P., et al. Intramuscular Therapeutic Vaccination Targeting HPV16 Induces T Cell Responses That Localize in Mucosal Lesions. *Sci Transl Med* 2014, 6:(221):221ra13
10. Moreno-Sepulveda J., Rajmil O. Seminal human papillomavirus infection and reproduction: a systematic review and meta-analysis. *Andrology.* 2021, 9:478-502. <https://doi.org/10.1111/andr.12948>
11. Berrada M., Holl R., Ndao T., et al. Healthcare resource utilization and costs associated with anogenital warts in Morocco. *Infect Agent Cancer.* 2021, 14;16(1):64 -73. doi: 10.1186/s13027-021-00403-1. PMID: 34775980
12. Blomberg M., Friis S., Munk C., et al. Genital warts and risk of cancer: a Danish study of nearly 50 000 patients with genital warts. *J Infect Dis.* 2012, 15;205(10):1544-1553.
13. Krüger S.K. Episodes of genital warts and the lifetime risk of HPV-related cancers. *Newsletter on Human Papillomavirus* 2014, 2:(30-31):1-34.
14. Cheng L., Wang Y., Du J.. Human Papillomavirus Vaccines: An Updated Review. *Vaccines (Basel).* 2020, 16;8(3):391-405. doi: 10.3390/vaccines8030391. PMID: 32708759; PMCID: PMC7565290.
15. Klein N.P., Hansen J., Chao C., et al. Safety of Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine Administered Routinely to Females. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2012, 166(12):1140-1148.
16. Chao C., Klein N.P., Velicer C.M., et al. Surveillance of autoimmune conditions following routine use of quadrivalent human papillomavirus vaccine. *J Int Med* 2012, 271(2):193-203.
17. Jørgensen L., Getzsche P.C., Jefferson T. Benefits and harms of the human papillomavirus (HPV) vaccines: systematic review with meta-analyses of trial data from clinical study reports. *Syst Rev.* 2020, 28;9(1):43. doi: 10.1186/s13643-019-0983-y. PMID: 32106879; PMCID: PMC7047375.