

HPV ИНФЕКЦИИ НА МАТОЧНАТА ШИЙКА ПРИ ЖЕНИ С РЕВМАТИЧНИ ЗАБОЛЯВАНИЯ

Н. Николов¹, Т. Тотев²

¹Клиника по ревматология, УМБАЛ “Д-р Георги Странски” – Плевен

²Акушеро-гинекологично отделение, МБАЛ “Надежда” – София

Резюме. Връзката между системните автоимунни заболявания, засягащи жените в репродуктивна възраст, и неоплазмите на долния генитален тракт, предизвикани от високоонкогенни HPV е обект на много проучвания. Изследванията са фокусирани основно към пациентки със системен lupus erythematosus, подложени на терапия с глюкокортикостероиди и имunosупресори. При тях е установен повишен риск от персистиране на HPV инфекции и образуване на премалигнени и малигнени лезии на маточната шийка. Подобни, макар и по-оскъдни, данни има и за други системни ревматични заболявания – ревматоиден артрит, синдром на Sjögren и системна склероза. Предполага се, че този факт е обусловен както от специфичните особености на автоимунния възпалителен процес, така и от въздействието на имunosупресивната терапия, спомагащо за персистенцията на HPV и интеграцията им в цервикалните клетки. Обект на интерес при тези пациентки е приложението на HPV ваксини, които се оказват сигурни и доказано ефикасни.

Ключови думи: автоимунна ревматична болест, системен лупус еритематозус, HPV инфекция, рак на маточната шийка

ВЪВЕДЕНИЕ

Зависимостта между системните автоимунни заболявания и премалигнените и малигнените лезии на долния генитален тракт, обусловени от инфекция с онкогенни човешки папиломни вируси (HPV), е обект на много проучвания. Системните възпалителни ревматични заболявания засягат жени предимно в репродуктивна възраст. Повечето изследвания в тази област са свързани със системния lupus erythematosus (SLE), но обект на внимание са и пациентки с ревматоиден артрит (RA), синдром на Sjögren (SS) и системна склероза (SSc) [1, 2].

Съществуват две основни групи фактори, повишаващи онкогенния риск при пациентки с тези автоимунни заболявания. Първата е свързана с хроничния възпалителен процес, а втората е ятрогенна – резултат от имunosупресивната терапия.

Human papillomavirus (HPV) е най-широко разпространената сексуално-трансмисивна инфекция. Тя е основен етиологичен фактор за преканцерозите и карциномите на долния генитален тракт (lower genital tract) при жената. На първо място по честота сред тях е карциномът на маточната шийка, следван от тези на влагалището, вулвата и ануса. Установени са 40 типа HPV, предизвикващи аногенитални лезии, 15

типа се определят като високоонкогенни. В повечето случаи тези инфекции са транзиторни и се самоизчистват в 90% спонтанно, в кратък период от време – обикновено 1-3 години [3]. Персистирането на високоонкогенни HPV щамове създава условия за интеграция на вирусния геном в цервикалните клетки и стартирането на неопластичен процес. Имunosупресията и възпалението са едни от съществени кофактори за възникването и прогресията на този процес. При имунокомпрометирани пациентки рискът от персистиране и клинична проява на HPV инфекция е много по-голям спрямо останалата популация [4]. Установен е повишен риск от премалигнени и малигнени лезии на маточната шийка при пациентки със системен lupus erythematosus. Подобни, макар и по-оскъдни, данни има и за другите споменати автоимунни заболявания [5, 6].

ЦЕРВИКАЛНА ИНТРАЕПИТЕЛНА НЕОПЛАЗИЯ И ЦЕРВИКАЛЕН ИНВАЗИВЕН РАК

Канцерогенезата на маточната шийка преминава от нискостепенни и високостепенни дисплазии до Ca in situ и инвазивен рак. Те се индуцират предимно от високоонкогенните щамове HPV (15 типа), като 70% от случаите се причиняват от тип 16 и тип 18. Нискостепенните сквамозни интраепителни лезии (low-grade squamous intraepithelial

lesion – LSIL) представляват лека дисплазия, обхващаща горната 1/3 от дебелината на епитела. Високостепенните лезии (high-grade squamous intraepithelial lesion – HSIL) са умерена и тежка дисплазия, засягаща и по-дълбоките слоеве на епитела. Спонтанната регресия на LSIL е $\geq 70\%$, а за HSIL е 30-70% при млади жени [7, 8]. Една малка част от тях прогресира до инвазивен рак, като освен типа HPV роля имат още множество други кофактори. Това са: по-висока възраст, тютюнопушене, заболявания с намален имунитет, придружаващи генитални инфекции, продължителен прием на орални контрацептиви и имуносупресори.

РИСК ОТ HPV ИНФЕКЦИЯ И РАЗВИТИЕ НА ПРЕМАЛИГНЕНИ И МАЛИГНЕНИ ЗАБОЛЯВАНИЯ НА МАТОЧНАТА ШИЙКА ПРИ ЖЕНИ С РЕВМАТИЧНИ БОЛЕСТИ

HPV инвазията се контролира чрез системния и локалния имунен отговор. Счита се, че тези вируси обичайно не навлизат в кръвообращението и липсва сигнификантен имунен отговор [9]. Антитела могат да се открият 3-9 месеца след инфекцията, но наличието им сочи минала експозиция и не означава протекция срещу нова инфекция. Поради това единственият сигурен диагностичен метод е откриването на HPV (чрез PCR) в инфектирани цервикални клетки.

Счита се, че съществуват два основни фактора, повишаващи онкогенния риск при пациентки с ревматични аутоимунни заболявания. Активирането на автореактивни Т- и В-лимфоцити с продукция на проинфламаторни цитокини за продължителен период може да отключи канцерогенезата [10]. Ролята на хроничното възпаление като онкогенен фактор е описана още през XIX век от Rudolf Virchow. Пациентките с имуносупресия – генетична, инфекционна (например HIV) или ятрогенна, са с висок риск от персистенция на HPV инфекция. Терапията с глюкокортикостероиди и имуносупресори намалява противотуморния имунитет. В този аспект жените с аутоимунни ревматични болести са предразположени към персистираща HPV инфекция и развитие на преинвазивни и рак на маточната шийка [11].

Тези предположения се потвърждават от редица изследвания. Установено е наличие на повече от два типа HPV, както и преобладаващо носителство на високоонкогенни типове при болни със SLE в сравнение със здравата популация [12].

При жените със SLE се откриват сигнификантно по-често абнормни цитологични находки от PAP тест в сравнение със здравата популация [11, 13]. Аналогични данни има и за болни от RA [14]. Сигнификантни разлики между изследваната и контролната група не са открити при болни със синдром на Sjögren.

В няколко проучвания се потвърждава повишеният риск от образуване на преинвазивни (SIL), асоциирани с HPV инфекция, при жени със SLE [6, 12]. Аналогични резултати за по-често наличие на премалигнени лезии спрямо здравата популация е докладвано сред пациентки с други ревматични заболявания – RA и SS [15, 16].

В голямо кохортно проучване ($n = 4976$) в Швеция е установено, че SLE е рисков фактор за развитие на SIL, но не и на инвазивен рак [12]. Аналогично кохортно проучване в същата страна регистрира 40-50% повишен риск за LSIL и HSIL за болни с RA и също няма зависимост за развитие на инвазивен рак на маточната шийка [17]. Тези резултати вероятно се дължат на добре организиран масов скрининг и адекватно лечение на преинвазивните лезии.

Интерес представлява съчетанието на системно ревматично заболяване с други рискови фактори за предракови и ракови лезии на маточната шийка. Наличието на няколко рискови фактора значително повишава риска при тези пациентки. Проучване сред болни от RA е установило при 29% абнормна цитонамазка, като другите отчетени рискови фактори са трима и повече сексуални партньори, анамнеза за прекарана друга сексуално-трансмисивна инфекция и предишен прием на орални контрацептиви [18].

В мултивариантен анализ Klumb et al. показват, че при пациентките със SLE се регистрират 7-кратно повече LSIL и 11-кратно повече HSIL в сравнение с контролите. Това представлява независим фактор за абнормен PAP тест при 3 и повече сексуални партньори (OR 2.44) и при диагноза SLE (OR 7.08) [11].

Skare et al. намират повишена честота на цервикален рак спрямо общата популация при жени със SLE ($p < 0.0001$), (OR 10,4), както и връзка с продължителността на заболяването ($p = 0.006$) [19].

РОЛЯ НА ИМУНОСУПРЕСИВНАТА ТЕРАПИЯ

Няколко проучвания предоставят доказателства, че експозицията на prednisone и дългосрочната имуносупресивна терапия (cyclophosphamide) повишава риска от поява и

персистенция на предракови заболявания на маточната шийка [11, 13, 20]. В кохортно изследване, включващо различни автоимунни заболявания, е установена повишена честота на цервикален рак след лечение с azathioprine и зависимост от по-висока кумулативна доза (HR = 2.2) и продължителност на лечението (≥ 5 години след него HR = 3.3) [20]. При болни с RA, подложени на anti-TNF терапия, не е отбелязан повишен риск от поява и персистенция на HPV генитални инфекции [14].

ПРИЛОЖЕНИЕ НА HPV ВАКСИНИ ПРИ БОЛНИ С РЕВМАТИЧНИ ЗАБОЛЯВАНИЯ

Понастоящем се употребяват три ваксини, които са базирани на вирусоподобни частици, включващи L1 HPV протеин. Най-употребяваните са бивалентна (покриваща тип 16 и тип 18 HPV) и квадривалентна (типове 6, 11, 16 и 18 HPV). Съществува и 9-валентна (HPV 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 и 58). Препоръчителната възраст за ваксинация е 11-12 години, но е прието приложение в интервала 9-26 години. За ефективност на популационно ниво е необходимо обхващане на поне 75% от подлежащия контингент. Двувалентната и четиривалентната ваксина поддържат високо ниво на анти-HPV антитела поне 10 години [21].

Смята се, че няма контраиндикации за ваксинация при имунокомпрометирани пациентки по принцип, освен приложението на живи ваксини. По данни на CDC обаче 60% от момичетата приемат началната доза и едва 40% довършват имунизационната серия от три дози [22]. По-стари данни показват, че само 21% от пациентките с ревматични болести са стартирали имунизация за HPV инфекция.

Имунният отговор при жени с автоимунни ревматични заболявания като правило е адекватен. Сред пациентки със SLE, след 6-12 месеца нивото на антителата е аналогично със здравата популация. При приемащите стероиди, AZA, ciclosporin, tacrolimus и HCQ няма спад на нивото на антителата 18 месеца след ваксинация. Единствено, при лекуваните с mусорphenolate има едва 33% имунитет в този период [23].

Съществен е въпросът дали имунизацията с ваксини срещу HPV отключва автоимунни заболявания. Докладваните досега случаи на но-

вопоявили се заболявания след имунизация са единични [24]. В кохорно проучване сред ваксинирани с 4vHPV ваксина болни с автоимунно заболяване не се отбелязва повишен риск от новопоявило се друго автоимунно заболяване [25]. В систематичен обзор на пет проучвания на жени в репродуктивна възраст с автоимунни заболявания не се отбелязва екзацербация на заболяването след ваксинация [26].

ЦЕРВИКАЛЕН СКРИНИНГ ПРИ ЖЕНИ С АВТОИМУННИ РЕВМАТИЧНИ ЗАБОЛЯВАНИЯ

Съществува мнение, базирано на проучвания, че при жените със системни ревматични автоимунни заболявания не се извършва адекватно ранно откриване на предраковите и раковите образувания на маточната шийка. Липсват официално изработени препоръки, различни от тези при останалата популация (low risk), за масов цервикален скрининг при пациентките от тази група. Изхождайки от принципа, че при тях е налице дългосрочна медикаментозна имunosупресия, е препоръчително да се следват правилата за HIV-позитивни жени. Това означава ежегодни цитонамазки (PAP тест) три последователни години и ако те са нормални, периодът на изследване се удължава на три години. Към цервикалната цитология се добавя и HPV изследване (PCR от цервикален секрет) ≥ 30 -годишна възраст. Началото на скрининга е 21 г. или по-рано, при започване на сексуалния живот [21].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Жените с автоимунни ревматични заболявания, подложени на имunosупресивна терапия, са с повишен риск за персистираща HPV инфекция на долния генитален тракт. При тях по-често възникват премалигнени лезии, които са база за развитие на инвазивен рак. Има два ключови момента за намаляване на заболяемостта и смъртността от рак на маточната шийка. Първият е масовата и навременна ваксинация срещу HPV, като досега употребяваните ваксини са доказано ефикасни и безопасни за жени с ревматични заболявания. Вторият важен момент е провеждане на адекватен цитологичен скрининг и лечение на откритите преанцерози.