

ЕПИДЕМИОЛОГИЯ НА ВИСОКОРИСКОВИТЕ HPV (HR-HPV) ГЕНОТИПИ И ТЯХНАТА КЛИНИЧНА КОРЕЛАЦИЯ С ЦЕРВИКАЛНАТА ЦИТОЛОГИЯ В ИЗТОЧНА БЪЛГАРИЯ: РЕТРОСПЕКТИВНО ПРОУЧВАНЕ

Е. Исмаил^{1, 2}, П. Добрев³, Д. Пайчу^{1, 2}

¹Катедра "Акушерство и гинекология", Медицински университет "Проф. д-р Параскев Стоянов" – Варна

²СБАГАЛ "Проф. д-р Димитър Стаматов" – Варна

³Бургаски държавен университет "Проф. д-р Асен Златаров"

EPIDEMIOLOGY OF HIGH-RISK HPV GENOTYPES AND THEIR CLINICAL CORRELATES WITH CERVICAL CYTOLOGY IN EASTERN BULGARIA: A RETROSPECTIVE STUDY

E. Ismail^{1, 2}, P. Dobrev³, D. Paychu^{1, 2}

¹Department of Obstetrics and Gynecology, Medical University – Varna

²SHOGAT "Prof. Dimitar Stamatov" – Varna

³Burgas State University "Prof. Asen Zlatarov"

Резюме. Въведение: Ракът на маточната шийка остава сериозен обществено-здравен проблем, като е четвъртата по честота злокачествена локализация сред жените в световен мащаб. Персистиращата инфекция с високорискови генотипи на човешкия папиломен вирус (HR-HPV) е основният етиологичен фактор за развитието на цервикална интраепителна неоплазия (CIN) и цервикален карцином. Идентифицирани са над 200 генотипа на човешкия папиломен вирус (HPV), от които поне 13 са класифицирани като висококанцерогенни. Само HPV 16 и 18 са отговорни за приблизително 70% от случаите на цервикален рак в световен мащаб. Честотата и разпределението на HPV генотипите се различават значително в зависимост от географския регион, възрастта, социално-икономическите фактори и практиките за скрининг. Регионалната характеристика на епидемиологията на HPV е от съществено значение за адаптиране на ваксинационните програми, стратегиите за скрининг и насоките за проследяване. **Цел:** Да се оценят честотата и асоциацията между инфекцията с високорискови щамове на човешкия папиломен вирус и абнормните резултати от цервикалната цитология и да се опише разпределението на HPV генотипите в скрининговата група. **Материал и методи:** В ретроспективния анализ бяха включени 190 жени на възраст между 15 и 60 години, подложени на рутинен скрининг за рак на маточната шийка. Пациентки с непълни медицински данни или с анамнеза за лечение на цервикална интраепителна неоплазия (CIN) бяха изключени. При всички пациентки бе направена точно базирана цитология и HPV генотипиране (като са тествани само високоонкогенните щамове HR-HPV и не са включени пациентки с нискоонкогенни LR-HPV типове). **Резултати:** От 190 пациентки, включени в проучването, при 65 се констатира положителен резултат за HPV, което представлява обща честота на инфекцията от 34.2%. Нашият анализ установи, че честотата на броя изследвани пациенти за HPV се увеличава с годините. От общо 22 изследвани пациентки за HPV през 2022 г. броят им нараства до 58 през 2025 г. От 190 пациентки в проучването 125 (65.8%) имаха отрицателен, а 65 (34.2%) – положителен резултат за HPV. Честотата на абнормна цитология е 26.32% (50/190), а общата честота на позитивни HR-HPV пациентки е 34.2% (65/190). В нашата клинична група от 50 пациентки с абнормна цитология 38 бяха HR-HPV позитивни, а от 140 жени с нормална цитология 113 бяха HR-HPV негативни. Засечените HR-HPV в нашата клинична група бяха предимно от типове 16, 66, 45, 51, 52 и 53. Честотното им разпределение бе следното: HPV 16 – 10% (19/190), HPV 66 – 4.74% (9/190), HPV 45 – 4.74% (9/190), HPV 52 – 4.21% (8/190), HPV 51 и HPV 53 – по 3.68%. От 65 HPV позитивни пациенти 61.54% (40/65) бяха инфектирани с единичен HR-HPV тип, а 38.46% (25/65) – с множествен HR-HPV. Във възрастовата група 20-29 г. две пациентки бяха позитивни за 5 различни HR-HPV типа. За проверка на асоциацията между единичните и множествените инфекции бе използван хи-квадратен тест. Множествени инфекции бяха регистрирани, когато в пробата беше открит повече от един позитивен HR-HPV генотип. **Заключение:** Настоящото проучване потвърждава силна асоциация между инфекцията с HPV и абнормната цервикална цитология, като подкрепя утвърдената роля на HPV като основен фактор за възникване на цервикална интраепителна дисплазия. Жените с положителен резултат за HPV имат шесткратно повишен риск от цитологични аномалии, което съответства на данните от глобални метаанализи. На базата на анализа на HR-HPV инфекцията в експлирани цервикални клетки от 190 гинекологични пациенти в нашата клиника в Източна България стигахме до следните заключения: От 2022 до 2025 г. общата честота на HR-HPV инфекции показва възходяща тенденция. Нивата на единична и множествена HR-HPV инфекция имат пикове при млади жени. Единичните инфекции остават преобладаващата форма на HPV инфекцията, като най-често срещаните високорискови генотипи са HPV 16, 66, 45, 52, 53 и 51. В изследваната популация не беше открит HR-HPV тип 33, който е включен в настоящата HPV ваксина. В нашето проучване HR-HPV позитивните жени бяха с 6.5 пъти по-висока вероятност да имат абнормна цервикална цитология.

Ключови думи: цервикална цитология, абнормна цервикална цитология, PAP тест, HPV скрининг, високоонкогенни HPV щамове

Abstract. Cervical cancer (CC) remains a major public health problem, ranking as the fourth most common malignancy among women worldwide. Persistent infection with high-risk (HR) human papillomavirus (HPV) (HR-HPV) genotypes is the principal etiological factor in the development of cervical intraepithelial neoplasia (CIN) and cervical carcinoma. More than 200 HPV genotypes have been identified, of which at least 13 are classified as HR (highly oncogenic). HPV 16 and 18 alone account for approximately 70% of the CC cases globally. The prevalence and distribution of HPV genotypes vary substantially by geographic region, age, socioeconomic factors, and screening practices. Regional characterization of HPV epidemiology is therefore essential for tailoring vaccination programs, screening strategies, and follow up guidelines. **Objective:** To evaluate the frequency and association between HR-HPV infection and cervical cytological abnormalities and to describe HPV genotype distribution in a screened population. **Materials and Methods:** The retrospective analysis included 190 women aged 15-60 years who underwent routine CC screening. Patients with incomplete medical records or a history of treatment for CIN were excluded. All the patients underwent liquid-based cytology and HPV genotyping (only HR oncogenic HPV strains were tested; patients with low risk HPV types were not included). **Results:** Of the 190 patients included in the study, 65 tested positive for HPV, yielding

an overall infection rate of 34.2%. Our analysis found that the number of patients tested for HPV increased over the years: from 22 tests in 2022 to 58 in 2025. Among 190 patients, 125 (65.8%) were HPV-negative and 65 (34.2%) HPV-positive. The rate of abnormal cytology was 26.32% (50/190), and the overall prevalence of HR-HPV positivity was 34.2% (65/190). In our cohort, of the 50 patients with abnormal cytology, 38 were HR-HPV-positive, while among 140 patients with normal cytology, 113 were HR-HPV-negative. The HR-HPV types detected in our cohort were mainly 16, 66, 45, 51, 52 and 53. The frequency distribution was as follows: HPV 16 – 10% (19/190), 66 – 4.74% (9/190), 45 – 4.74% (9/190), 52 – 4.21% (8/190), and HPV 51 and 53 – 3.68% (7/190) each. Of the 65 HPV-positive patients, 61.54% (40/65) had a single HR-HPV type infection and 38.46% (25/65) had multiple HR-HPV infections. In the 20-29-year age group, two patients were positive for five different HR-HPV types. A chi-square test was used to assess the association between single and multiple infections. Multiple infections were recorded when more than one HR-HPV genotype was detected in the sample. **Conclusion:** The present study confirms a strong association between HPV infection and abnormal cervical cytology, supporting the established role of HPV as a major factor in the development of CIN. Women with a positive HPV result had a six-fold increased risk of cytological abnormalities, consistent with findings from global meta-analyses. Based on the analysis of HR-HPV infection in exfoliated cervical cells from 190 gynecological patients in our clinic in Eastern Bulgaria, we draw the following conclusions: from 2022 to 2025, the overall prevalence of HR-HPV infections showed an increasing trend. Rates of single and multiple HR-HPV infections peaked among young women. Single infections remain the predominant form of HPV infection, with the most common HR genotypes being HPV 16, 66, 45, 52, 53 and 51. HR-HPV type 33, which is included in current HPV vaccines, was not detected in the studied population. In our study, HR-HPV-positive women were 6.5 times more likely to have abnormal cervical cytology.

Key words: cervical cytology, abnormal cervical cytology, PAP smear test, HPV screening, high-risk HPV genotypes

ВЪВЕДЕНИЕ

Ракът на маточната шийка остава сериозен обществено-здравен проблем, като е четвъртата по честота злокачествена локализация сред жените в световен мащаб. Персистиращата инфекция с високорискови генотипи на човешкия папиломен вирус (HR-HPV) е основният етиологичен фактор за развитието на цервикална интраепителна неоплазия (CIN) и цервикален карцином [1, 2, 3]. Идентифицирани са над 200 генотипа на човешкия папиломен вирус (HPV), от които поне 13 са класифицирани като висококанцерогенни. Само HPV 16 и 18 са отговорни за приблизително 70% от случаите на цервикален рак в световен мащаб [4, 5, 6, 7]. Честотата и разпределението на HPV генотипите се различават значително в зависимост от географския регион, възрастта, социално-икономическите фактори и практиките за скрининг [4]. Регионалната характеристика на епидемиологията на HPV е от съществено значение за адаптиране на ваксинационните програми, стратегиите за скрининг и насоките за проследяване.

Персистираща инфекция с високорискови щамове на човешкия папиломавирус (HPV), особено HPV 16 и HPV 18, е причина за основната част от случаите на рак на шийката на матката [8, 9]. Предаването на HPV е предимно по полов път, включително вагинален, чрез контакт ръка-към-гениталии и орален секс. Рискови фактори, допринасящи за персистенцията на вируса и карциногенезата на шийката на матката, включват ранно начало на сексуалния живот, множество сексуални партньори, голям брой раждания (висок паритет), тютюнопушене, коинфекции (HSV-2, Chlamydia trachomatis, HIV) и имunosупресия [10, 11, 12]. Скринингът за рак на шийката на матката представлява процес на ранно откриване на предракови и ракови лезии чрез цитология (Папаниколау тест), която идентифицира аномални клетки, и чрез HPV тест, който

установява високорисковите щамове на вируса, отговорни за заболяването. Скринингът открива предракови състояния преди появата на симптоми (като интерменструално кървене, необичайно течение или болка), които са показателни за напреднало заболяване. Редовните прегледи са от съществено значение, тъй като ракът на шийката на матката е сред най-честите злокачествени заболявания при младите жени.

Към настоящия момент методите за скрининг за рак на маточната шийка включват предимно: вземане на цитологично изследване от маточната шийка (конвенционална или точно базирана цитонамазка) и визуална инспекция на маточната шийка с микроскоп (колпоскопия). В България все по-често започва да се прилага и скрининг, основан на диагностика на високоонкогенни щамове на HPV (DNA и E6/E7 mRNA), както и тестове за биомаркери (метиране на ДНК и двойно оцветяване p16/Ki-67). От тези методи нуклеиново-киселинните тестове показват най-висока степен на откриване и най-висока положителна прогностична стойност за високостепенна интраепителна неоплазия и за скрининг на цервикален рак [13, 14].

Цитологичното изследване на маточната шийка остава широко използван метод поради лесното изпълнение и ниската цена. Тестът допринася значително за намаляване на заболяемостта от рак на шийката на матката, но не изключва заболяването 100%. Неговата чувствителност остава умерена, варираща между 51 и 60% за откриване на лезии CIN II-III [15, 16]. Вследствие на това абнормната цитология – особено PAP IIB, PAP IIC и PAP III – налага допълнителна оценка чрез колпоскопия и хистопатологично потвърждение [11]. Колпоскопията, подпомогната от Рийд колпоскопския индекс (RCI), подобрява откриваемостта на цервикалната интраепителна неоплазия на шийката (CIN). Характерни колпоскопски образи – оцетно бял епител, мозаицизъм и пунктуация – корелират силно със степента на тежест на CIN [17, 18].

Световната здравна организация (СЗО) продължава да препоръчва ДНК теста за откриване на високоонкогенни щамове на HPV като първичен метод за скрининг за рак на маточната шийка при жени над 30-годишна възраст, с редовен интервал на скрининг на всеки 5-10 години [19]. В България генотипирането на HPV все още не се използва като рутинен скринингов тест поради високата си цена, то се препоръчва при пациенти с абнормни резултати от цитологичното изследване и/или колпоскопията или по препоръка на специалист-акушер-гинеколог.

Въз основа на онкогенния риск при човешките папиломи вируси Международната агенция за изследване на рака (IARC) класифицира HPV щамове в няколко групи. Група 1 включва типове: 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58 и 59, които са канцерогенни за човека, HPV 68 като вероятно канцерогенен за човека е в група 2A. HPV 26, 53, 66, 67, 70, 73 и 82 са в група 2B с възможна високорискова канцерогенност за човека. HPV типове 6 и 11 не са класифицирани по отношение на канцерогенността им за човека и са в група 3 [20].

HPV типове се делят също на нискорискови (LR-HPV) и високорискови (HR-HPV) според потенциала им да причинят доброкачествени или злокачествени лезии на женските полови органи [21]. LR-HPV предизвикват брадавични лезии и нискостепенна интраепителна неоплазия на маточната шийка, като най-често срещаните типове са 6, 11, 40, 42, 43, 44, 55, 61, 81 и 83.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

Проучването обхваща жени, посетили нашата гинекологична клиника в град Варна в периода м. юни 2022 г. – м. септември 2025 г. и преминали генотипиране на HPV върху ексфолирани клетки от шийката на матката за 21 щам. Общо бяха включени 190 пациентки на възраст от 15 до 60 години, със средна възраст 36 години. Това е ретроспективно проучване, всички пациентки бяха анонимизирани и не бяха разкривани идентифицируеми данни, поради което информирано съгласие не бе изисквано.

В ретроспективния анализ бяха включени 190 жени на възраст 15-60 години, подложени на рутинен скрининг за рак на маточната шийка. Пациентки с непълни медицински данни или с анамнеза за лечение на цервикална интраепителна неоплазия бяха изключени. При всички пациентки бе направена течна базирана цитология и HPV генотипиране (като са тествани само високоонкогенните щамове HR-HPV и не са включени пациентки с нискоонкогенни LR-HPV типове).

Цитологично изследване на маточната шийка (PAP тест)

Използва се спекулум, за да се разтвори влагалището и да се визуализира маточната шийка, чрез специална четка, с нежно завъртане по

посока на часовниковата стрелка 4-5-кратно, се вземат клетки от екзо- и ендоцервикса. След това четката се изтегля бавно и материалът се поставя в контейнер със специален буферен разтвор за запазване на клетки (ThinPrep Preserve Cyt Collection Vials, Hologic UK). За да няма загуба на цитологичен материал, четката бе отчупвана при съвката на дръжката, като главичката остава в контейнера. Пробите се съхраняваха на стайна температура и бяха изследвани в рамките на седем дни. PAP цитологията беше класифицирана като: нормална: PAP I-II и патологична: PAP IIB-III (класификация по Papanicolaou).

Извличане на HPV ДНК или PCR амплификация

Детекцията на HPV се осъществява от същите проби, чрез комплект за извличане на нуклеинови киселини. Извършва се мултиплексна PCR амплификация с използване на универсални праймери, а генотипирането се провежда чрез хибридизация. Комплектът позволява генотипиране на 21 типа, като включва HR-HPV и LR-HPV (среднорискови щамове): 16, 18, 26, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 53, 56, 58, 59, 66, 68, 70, 71, 73, 81 и 84. Множествена инфекция се регистрира, когато се открие повече от един позитивен генотип.

Статистически анализ

Статистическите анализи бяха извършени с помощта на софтуера SPSS версия 29.0. Всички участници бяха групирани по възраст в следните категории: < 18 години, 19-29 години, 30-39 години, 40-49 години и ≥ 50 години, с цел оценка на статуса на HPV инфекцията. Данните бяха изразени в проценти, като за сравнения беше използван хи-квадратен (χ^2) тест. $P < 0.05$ се смяташе за статистически значимо.

РЕЗУЛТАТИ

Честота на изследваните за HPV пациенти по години

От 190 пациенти, включени в проучването, при 65 бе получен положителен резултат за HPV, което представлява обща честота на инфекцията от 34.2%. Нашият анализ установи, че честотата на броя изследвани пациенти за HPV се увеличава с годините (табл. 1).

Таблица 1. Разпределение на HPV от месец юни 2022 до месец септември 2025 г.

Тест/година	2022	2023	2024	2025
HPV тест (n)	22	35	46	87

Данните от табл. 2 показват как честотата на скрининговите изследвания за HPV в нашата клиника се е увеличила през годините. От общо 22 изследвани пациентки за HPV през 2022 г. броят им нараства до 58 през 2025 г.

Таблица 2. Разпределение на HPV позитивни и HPV негативни пациенти по години

Тест/година	2022	2023	2024	2025
HPV негативни (n)	17	22	28	58
HPV позитивни (n)	5	13	18	29

От 190 пациентки в проучването 125 (65.8%) имаха отрицателен, а 65 (34.2%) – положителен резултат за HPV. Резултатите от PAP тестовете на тези пациенти са представени в табл. 3.

Таблица 3. Сравнение на HPV статуса и цитологичните резултати на пациентите

Цитология	HPV негативни	HPV позитивни
Абнормна	12 (9.6%)	38 (58.5%)
Нормална	113 (90.4%)	27 (41.5%)
Общо	125	65

От 50 пациентки с абнормна цитология 38 бяха HR-HPV позитивни, а от 140 пациенти с нормална цитология 113 бяха HR-HPV негативни.

Този резултат показва, че HR-HPV позитивните жени имат 6.5 пъти по-висока вероятност да бъдат с абнормна цитология ($p < 0.001$; OR = 6.48; 95% CI: 3.02-13.87).

Разпределение на HPV генотипите по възрастови групи

Засечените HR-HPV в нашата клинична група бяха предимно от типовете 16, 66, 45, 51, 52 и 53. Честотното им разпределение бе следното: HPV 16 – 10% (19/190), HPV 66 – 4.74% (9/190), HPV 45 – 4.74% (9/190), HPV 52 – 4.21% (8/190), HPV 51 и HPV 53 – по 3.68% (7/190) (табл. 4).

Таблица 4. Разпределение на HPV генотипите по възрастови групи

HPV генотип	< 18 n = 7	19-29 n = 73	30-39 n = 59	40-49 n = 42	> 50 n = 9
16	1	7	6	5	0
18	1	3	2	0	0
31	0	4	1	0	0
35	0	3	1	0	0
45	0	3	3	2	1
51	0	5	2	0	0
52	0	7	1	0	0
53	0	4	2	1	0
56	0	3	0	1	0
59	0	2	0	0	0
66	0	8	1	0	0
68	0	2	1	0	1
73	0	1	0	0	0
81	0	1	3	0	0
84	0	0	1	0	0

От 65 HPV позитивни пациенти 61.54% (40/65) бяха инфектирани с единичен HR-HPV тип, а 38.46% (25/65) – с множествен HR-HPV. Във възрастовата група 20-29 г. две пациентки бяха позитивни за 5 различни HR-HPV типа. За проверка на асоциацията между единичните и множествените инфекции бе използван хи-квадратен тест. Множествени инфекции бяха регистрирани, когато в пробата се откриваше повече от един позитивен HR-HPV генотип (табл. 5).

Таблица 5. Разпределение на пациентите с единична и множествена HR-HPV инфекция

Инфекционен статус	Наблюдаван брой	Очакван брой
Единична инфекция	40	32.5
Множествена инфекция	25	32.5
Общо	65	65

Наблюдаваната разлика 61.5% (40/65) с единичен позитивен щам и 38.5% (25/65) с два и повече позитивни щамове е умерена, но статистически не е доказано, че се различава от 50:50 при дадения $n = 65$ ($p \approx 0.063$). При по-голяма извадка това отклонение може да стане значимо.

Наблюдаваното разпределение на единични (40/65, 61.5%) спрямо множествени (25/65, 38.5%) HR-HPV инфекции не е статистически значимо ($\chi^2(1) = 3.46$, $p \approx 0.063$). Интервал на доверие за дела единична инфекция: $p^* = 40/65 = 0.615$ (61.5%); приблизителен 95% CI ≈ 0.497 -0.733. Този CI включва 0.5 (или е много близо), което подкрепя незначимостта при $\alpha = 0.05$.

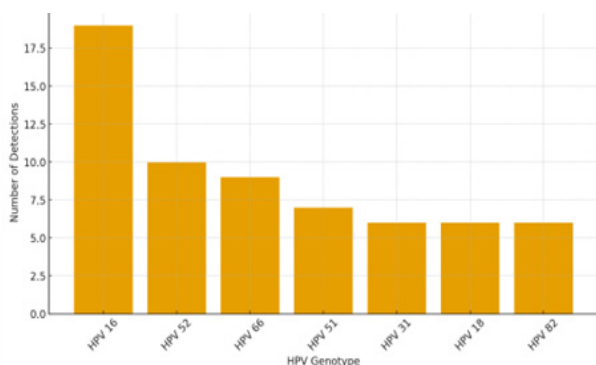
Таблица 6. Честота на HPV инфекцията в различните възрастови групи n (%).

Възрастова група	HR-HPV единична	HR-HPV множествена	Общ брой тествани пациенти (n)
< 18	1 (14.29%)	1 (14.29%)	7 (100%)
19-29	16 (21.92%)	15 (20.55%)	73 (100%)
30-39	14 (23.73%)	8 (13.55%)	59 (100%)
40-49	7 (16.67%)	1 (2.38%)	42 (100%)
> 50	2 (22.22%)	0 (0%)	9 (100%)

Няма статистически значими доказателства, че честотата на HPV инфекцията се различава между отделните специфични възрастови групи ($p \approx 0.117$).

Разпределение на HPV генотипите по брой

При 65 HR-HPV положителни жени бяха идентифицирани 15 различни генотипа, като HPV 16 беше най-често откриваният. Разпределението на по-често установяваните HR-HPV генотипи е показано на фиг. 1.



Фиг. 1. Честотно разпределение на HR-HPV генотипите

ОБСЪЖДАНЕ

В нашето проучване честотата на абнормна цитология е 26.32% (50/190), а общата честота на позитивни HR-HPV пациентки е 34.2% (65/190). Като сравнение, установената от нас честота е по-ниска от честотата на HPV позитивните пациентки в Турция. При 201 изследвани пациентки, 72 са имали нормален цитологичен резултат и 129 – абнормен резултат от PAP тест. HPV ДНК е била открита при 91 (45.2%) от 201 изследвани жени. От 35-те HPV позитивни жени с нормален PAP тест при 25 (75%) са открити високорискови HPV (HR-HPV) генотипи. При жените с ASCUS, LSIL и HSIL честотите на HR-HPV генотипите са съответно 94%, 89% и 100%. Най-често идентифицираните HPV типове са били HPV 58, HPV 16, HPV 31, HPV 33, HPV 11 и HPV 35. В нашата извадка най-често засечени HPV щамове са: HPV 16, HPV 66, HPV 45 и HPV 52 [22]. В нашата клинична група от 50 пациентки с абнормна цитология 38 са HR-HPV позитивни, а от 140 пациенти с нормална цитология 113 са HR-HPV негативни. Настоящото проучване потвърждава силна асоциация между инфекцията с HPV и абнормната цервикална цитология, като подкрепя утвърдената роля на HPV като основен фактор за възникване на цервикална интраепителна дисплазия. Жените с положителен резултат за HPV имат шесткратно повишен риск от цитологични аномалии, което съответства на данните от глобални метаанализи [1, 2, 3].

В проучване от други изследователи цитологичното изследване от маточната шийка идентифицира 57,5% от негативните за интраепителна лезия пациенти и 42,5% от пациентите с абнормни резултати. HPV позитивните пациенти имат по-високи нива на абнормна цитология. PCR тестът за HPV показва по-висока чувствителност (95,5%) и умерено по-ниска специфичност (67,4%), като положителната прогностична стойност за откриване на хистопатологични лезии е 94,6%, а отрицателната прогностична стойност е 96,9% [23].

Най-честият засичан генотип е HPV 16, съобразно световната епидемиология [5, 6, 7]. От-

носително високата честота на HPV 16, 52 и 58 съвпада с модели, описани в Югоизточен Китай, което подчертава регионалната вариабилност и нейното значение за стратегии за скрининг и ваксинация [24]. В изследваната популация от нас не беше открит HR-HPV тип 33, който е включен в настоящите HPV ваксини, това отново подчертава важността на мониторинга на статуса на пациентите и на индивидуализирането на ваксинационните подходи според региона.

Според някои автори HPV тестът с генотипиране за HPV 16/18 и триаж с точно базирана цитология е по-ефективен първичен скринингов метод в сравнение с конвенционалната цитонамазка [25]. Други изследователи предлагат по-нататъшно проучване на нов подход, тъй като той представлява алтернативна стратегия за скрининг на шийката на матката. Техните резултати показват, че пробите от урина, фиксирана с консервант, имат добра съвместимост с вагиналните проби за откриване на HR-HPV. Чувствителността за откриване на цервикална дисплазия е била 15/18 (83%) за уринния HR-HPV тест и 16/18 (89%) за цервикални и вагинални проби. Тестовите, базирани на урина, са били приемани добре от жените [26].

Наблюдаваната честота от 38,46% на множествена HPV инфекция съответства на резултати от международни скринингови кохорти, особено при по-млади жени или в популации с висока циркулация на HPV [27].

Общата честота на HPV сред амбулаторните пациентки е висока. Множествено инфектиране едновременно с няколко високорискови HPV щамове или позитивност за нискорискови и високорискови HPV типове (предимно при жени под 30 години) може да има усилващ ефект върху появата на цитологични аномалии и нискостепенни плоскоклетъчни интраепителни лезии (LSIL), което трябва да се вземе предвид при бъдещите диагностични и скринингови алгоритми [28]. Множествените инфекции са свързани с вирусна персистенция и евентуално с повишен онкогенен потенциал, въпреки че наличните данни все още не са категорични.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На базата на анализа на HR-HPV инфекцията в ексфолирани цервикални клетки от 190 гинекологични пациенти в нашата клиника в Източна България можем да направим следните заключения.

От 2022 г. до 2025 г. общата честота на HR-HPV инфекции показва възходяща тенденция. Нивата на единична и множествена HR-HPV инфекция имат пикове при млади жени. Единичните инфекции остават преобладаващата форма на HPV инфекцията, като най-често срещаните високорискови генотипи са HPV 16, 66, 45, 52, 53 и 51.

В изследваната популация не беше открит HR-HPV тип 33, който е включен в настоящата HPV ваксина. В нашето проучване HR-HPV позитивните жени имат 6.5 пъти по-висока вероятност да бъдат с абнормна цервикална цитология.

Първичната профилактика на рака на шийката на матката се постига най-добре чрез ваксиниране на момичета с ваксина срещу човешкия папиломен вирус. Въпреки високата ефективност на тези ваксини скринингът за рак на шийката на матката остава необходим, тъй като настоящите ваксини не осигуряват пълна защита. Според Насоките на Hong Kong College of Obstetricians and Gynaecologists (2024) вторичната профилактика чрез скрининг на шийката на матката трябва да обхваща всички жени от 25-годишна възраст или от започване на сексуалната активност – в зависимост от това кое настъпи по-рано – до 64-годишна възраст. Препоръчва се скрининг на всеки 3 години след две поредни нормални годишни цитологии или на всеки 5 години при използване на HPV базирано изследване (котест HPV с цитология или самостоятелен HPV тест). Жени с положителен HPV тест и отрицателна цитология при котест трябва да подлежат на повторен котест след 12 месеца или на незабавно генотипиране за HPV 16/18. Непосредственото насочване за колпоскопия на жени с положителен самостоятелен HPV тест без допълнителен триаж не се препоръчва. Трябва да се извърши вторичен триаж с цитология, генотипиране за HPV 16/18 или двойно имунооцветяване p16/Ki-67, за да се идентифицират точно жените с висок риск от високостепенни лезии, които следва да бъдат насочени за колпоскопия. Жени с положителен HPV и положителна цитология при котест или с цитологични резултати, показващи високостепенна аномалия, следва да бъдат реферирани за колпоскопия на маточната шийка [29]. Нашите резултати допълнително подкрепят необходимостта от интегрирани подходи за скрининг. Докато PAP тестът остава важен, тестът за HPV детекция предлага по-висока чувствителност и отрицателна прогностична стойност и в много държави вече се препоръчва като основен метод за скрининг [30]. Предимствата на първичния HPV скрининг включват по-висока чувствителност за откриване на предракови лезии, по-голяма увереност при отрицателен резултат и възможност за безопасно удължаване на интервалите за скрининг. В държавите с ниски доходи, включително България, тестовете за HPV се заплащат от самите пациенти. Затова клиницистите трябва да гарантират наличието на клинично валидирани тестове за HPV и внедряването на протоколи за триаж при пациентите с положителен скрининг, преди да приложат първичен HPV скрининг. Това няма да наложи допълнително натоварване върху здравната система или върху пациента [31, 32].

Положителният статус за HPV е значимо свързан с аномална цервикална цитология, като преобладават високорисковите HPV генотипи. Тези резултати подкрепят въвеждането на HPV генотипиране в рутинния скрининг за рак на шийката на матката и подчертават важността на имунизацията и на стратификацията на риска въз основа на генотип.

В изследваната от нас група липсата на HR-HPV тип 33 (включен в настоящите ваксини) още веднъж акцентира върху необходимостта от регионален мониторинг и адаптиране на ваксинационните стратегии. От 2026 г. в България се разшири обхватът на ваксинацията срещу човешкия папиломен вирус. Право на безплатна имунизация вече имат момичета от 10 до 18 ненавършени години и момчета от 10 до 14 ненавършени години. При деца на възраст под 15 г. се прилагат две дози от HPV ваксината (с интервал 6-12 месеца между тях). При момичета на възраст 15 г. и нагоре се прилагат три дози от ваксината (с интервал 1-6 месеца между първата и втората доза и 3-6 месеца между втората и третата доза). Имунизацията се счита за завършена след поставяне на необходимия брой дози за съответната възраст [33].

Библиография

1. Schiffman M, Castle PE, Jeronimo J et al. Human papillomavirus and cervical cancer. *Lancet*. 2007 Sep 8;370(9590):890-907. doi: 10.1016/S0140-6736(07)61416-0.
2. Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM et al. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J Pathol*. 1999 Sep;189(1):12-9. doi: 10.1002/(SICI)1096-9896(199909)189:1<12::AID-PATH431>3.0.CO;2-F.
3. Bosch FX, de Sanjosé S. Chapter 1: Human papillomavirus and cervical cancer--burden and assessment of causality. *J Natl Cancer Inst Monogr*. 2003;(31):3-13. doi: 10.1093/oxfordjournals.jncimonographs.a003479.
4. Bruni L, Diaz M, Castellsagué M et al. Cervical Human Papillomavirus Prevalence in 5 Continents: Meta-Analysis of 1 Million Women with Normal Cytological Findings. *The Journal of Infectious Diseases*, 2010, 202, (12), 1789-1799. <https://doi.org/10.1086/657321>
5. de Sanjose S, Quint WG, Alemany L et al. Retrospective International Survey and HPV Time Trends Study Group. Human papillomavirus genotype attribution in invasive cervical cancer: a retrospective cross-sectional worldwide study. *Lancet Oncol*. 2010 Nov;11(11):1048-56. doi: 10.1016/S1470-2045(10)70230-8. Epub 2010 Oct 15.
6. Clifford GM, Smith JS, Plummer M et al. Human papillomavirus types in invasive cervical cancer worldwide: a meta-analysis. *Br J Cancer*. 2003 Jan 13;88(1):63-73. doi: 10.1038/sj.bjc.6600688.
7. Muñoz N, Bosch FX, de Sanjosé S et al. International Agency for Research on Cancer Multicenter Cervical Cancer Study Group. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *N Engl J Med*. 2003 Feb 6;348(6):518-27. doi: 10.1056/NEJMoa021641.
8. Rampuria S, Chandwaskar N. *J Reprod Contracept Obstet Gynecol* 2023;12(7):2113-2118.
9. Ahmed HG et al. Prevalence of HPV subtypes 16 and 18 among Yemeni patients with cervical cancer. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2017;18:1543-1548.
10. Manini I, Montomoli E. Epidemiology and prevention of human papillomavirus. *Ann Ig*. 2018;30(4 Suppl 1):28-32.

11. Peirson L et al. Screening for cervical cancer: a systematic review and meta-analysis. *Syst Rev*. 2013;2(35):1-14.
12. Koutsky LA et al. A cohort study of CIN 2-3 in relation to HPV infection. *N Engl J Med*. 1992;327(18):1272-1278.
13. Cohen PA, Jhingran A, Oaknin A et al. Cervical cancer. *Lancet*. 2019;393(10167):169. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32470-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32470-X)
14. Zhao Y, Bao H, Ma L et al. Real-world effectiveness of primary screening with high-risk human papillomavirus testing in the cervical cancer screening programme in China: a nationwide, population-based study. *BMC Med*. 2021;19:1-11. <https://doi.org/10.1186/s12916-021-02026-0>
15. Gavinski K, DiNardo D. Cervical cancer screening. *Medical Clinics of North America*. 2023, 107, (2), 259-269.
16. Mayrand MH et al. HPV DNA versus Pap screening tests for cervical cancer. *N Engl J Med*. 2007;357(16):1579-1588.
17. Solomon D et al. The 2001 Bethesda System: terminology for reporting results of cervical cytology. *JAMA*. 2002;287:2114-2119.
18. Ferris DG et al. Colposcopic accuracy and reliability: evaluation of the Reid Colposcopic Index. *Am J Obstet Gynecol*. 1998;178:1057-1061.
19. Reid R, Scalzi P. Genital warts and cervical cancer: an improved colposcopic index for differentiating benign from precancerous lesions. *Obstet Gynecol*. 1985;65:278-284.
20. WHO. WHO Guideline for Screening and Treatment of cervical pre-cancer lesions for Cervical Cancer Prevention, second edition: web annex A: syntheses of evidence. Switzerland: World Health Organization; 2021.
21. Cancer IAFRo. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. WHO; 2012, p. 499.
22. Wang R, Pan W, Jin L et al. Human papillomavirus vaccine against cervical cancer: opportunity and challenge. *Cancer Lett*. 2020;471:88-102. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2019.11.039>
23. Beyazit F, Silan F, Gencer M et al. The prevalence of human papillomavirus (HPV) genotypes detected by PCR in women with normal and abnormal cervico-vaginal cytology. *Ginekol Pol*. 2018;89(2):62-67. doi: 10.5603/GP.a2018.0011.
24. Saeed NK, Alshaikh S, Al-Beltagi M. Comparative study of pap smear and polymerase chain reaction tests for human papillomavirus screening in Bahrain. *East Mediterr Health J*. 2025 Aug 3;31(7):453-462. doi: 10.26719/2025.31.7.453.
25. Chen X, Xu H, Xu W et al. Prevalence and genotype distribution of human papillomavirus in 961,029 screening tests in south-eastern China (Zhejiang Province) between 2011 and 2015. *Sci Rep*. 2017, 7, 14813. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-13299-y>
26. Kiguradze E, Skhirtladze T, Chkhartishvili N et al. Comparison of cervical cancer screening models based on Pap and HPV tests in Tbilisi, Georgia. *Cent Eur J Public Health*. 2024 Sep;32(3):166-172. doi: 10.21101/cejph.a8014.
27. Sargent A, Fletcher S, Bray K et al. Cross-sectional study of HPV testing in self-sampled urine and comparison with matched vaginal and cervical samples in women attending colposcopy for the management of abnormal cervical screening. *BMJ Open*. 2019 Apr 29;9(4):e025388. doi: 10.1136/bmjopen-2018-025388.
28. Trottier H, Franco EL. The epidemiology of genital human papillomavirus infection. *Vaccine*. 2006 Mar 30;24 Suppl 1:S1-15. doi: 10.1016/j.vaccine.2005.09.054.
29. Meštrović T, Ljubin-Sternak S, Božičević I et al. Human Papillomavirus (HPV) Prevalence, Temporal Dynamics and Association with Abnormal Cervical Cytology Findings in Women from Croatia: Is there a Compounding Effect of Low-Risk/High-Risk HPV Co-Infection? *Clin Lab*. 2020 Dec 1;66(12). doi: 10.7754/Clin.Lab.2020.200406.
30. Ngu SF, Cheung ANY, Jong KK et al. 2024 Hong Kong College of Obstetricians and Gynaecologists Guidelines for cervical cancer prevention and screening. *Hong Kong Med J*. 2024 Dec;30(6):488-497. doi: 10.12809/hkmj2411547. Epub 2024 Dec 3.
31. Perkins RB et al. 2020 ASCCP risk-based management consensus guidelines. *J Low Genit Tract Dis*. 2020;24(2):102-131.
32. Bhatla N, Singhal S. Primary HPV screening for cervical cancer. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2020 May;65:98-108. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2020.02.008. Epub 2020 Mar 2.
33. <https://plusmen.bg/bg/national-programs/hpv>

✉ Адрес за кореспонденция:
Д-р Елис Исмаил
e-mail: elis.ismail@mu-varna.bg
ORCID: 0000 0002 8415 8424