

e-ISSN: 2345-0592

Online issue

Indexed in *Index Copernicus*

Medical Sciences

Official website:
www.medicisciences.com



HPV infection: etiopathogenesis, epidemiology, clinical manifestations, prevention

Paulius Blažauskas¹, Beatričė Bugenytė¹, Ugnė Karneckaitė¹, Lina Raišytė¹

¹ *Lithuanian University of Health Sciences, Medical Academy, Faculty of Medicine, Kaunas, Lithuania*

Abstract

Background: human papillomavirus is one of the most common sexually transmitted infections. Most of the HPV infections are asymptomatic and more than 90% of them regress spontaneously. Remaining part of cases persist and have potential to progress to cancer. Depending on HPV genotype and other risk factors HPV infection can manifest as skin and mucous membranes warts, upper respiratory tract papillomatosis, precancerous lesions, cervical or anogenital cancer. These conditions can be prevented in the whole world by taking preventive measures.

Aim: to review the HPV infection etiopathogenesis, epidemiology, clinical manifestations, prevention and its effectiveness.

Methods: a literature research was conducted based on the following medical databases Pubmed/MedLine and UpToDate. We searched relevant articles of HPV etiopathology, clinical manifestations and new prevention tendencies. Last day of the research 19th of February, 2021.

Results: persistent HPV infection can cause benign and malignant conditions. Every year 570 000 women are diagnosed with cervical cancer worldwide. The main etiological factor of cervical cancer is HPV infection. One of the most effective primary prevention methods is early vaccination against high-risk HPV genotypes before the onset of an active sex life. The most widespread measure of secondary prevention for women aged from 25 to 59 years in Lithuania is Pap smear cytology test. All women aged 35 will be additionally tested for primary HPV DNA from 2022 in Lithuania.

Conclusions: depending on the HPV genotype, the infection can affect different parts of the body and cause a variety of diseases. Usually HPV infection is asymptomatic or cause lesion of mucous membranes. To prevent HPV infection and other related diseases primary measures should be taken before the start of active sexual life and regular secondary measures in later stages of life.

Keywords: HPV, warts, respiratory papillomatosis, precancerous conditions, cervical cancer, anogenital cancer, HPV vaccine, Pap smear.

ŽPV infekcija: etiopatogenezė, epidemiologija, klinikinės išraiškos, prevencija

Paulius Blažauskas¹, Beatričė Bugenytė¹, Ugnė Karneckaitė¹, Lina Raišytė¹

¹ Lietuvos sveikatos mokslų universitetas, Medicinos akademija, Medicinos fakultetas

Santrauka

Anotacija: viena dažniausių lytiniu keliu plintančių infekcijų yra žmogaus papilomos viruso (ŽPV) sukeliama infekcija. Dažniausiai ŽPV infekcijos yra besimptomės ir daugiau nei 90% regresuoja savaime, tačiau likusi dalis infekcijų gali lėtai progresuoti ir sukelti vėžinius susirgimus. Be gimdos kaklelio vėžio ŽPV infekcija gali pasireikšti odos ir gleivinių karpomis, viršutinių kvėpavimo takų papilomomis, ikivėžinėmis būklėmis bei anogenitaliniu vėžiu, priklausomai nuo viruso genotipo ir kitų rizikos veiksnių. Kadangi šių susirgimų galima išvengti, pasaulyje ir Lietuvoje yra taikomos prevencijos priemonės.

Tikslas: apžvelgti ŽPV infekcijos etiopatogenezę, epidemiologiją, klinikinės išraiškas, vykdomą prevenciją bei jos efektyvumą.

Metodika: literatūros apžvalga atlikta remiantis „Pubmed/MedLine“ ir „UpToDate“ mokslinėmis duomenų bazėmis. Atrinkome ir nagrinėjome straipsnius, susijusius su ŽPV etiopatogeneze, klinikinėmis išraiškomis ir prevencijos priemonėmis. Paskutinės paieškos data 2021-02-19.

Rezultatai: ŽPV gali sukelti gerybinius ir piktybinius susirgimus. Kiekvienais metais pasaulyje 570 000 moterų diagnozuojamas gimdos kaklelio vėžys, kurio formavimąsi dažniausiai lemia ŽPV infekcija. Vienas efektyviausių pirminės profilaktikos būdų - ankstyva vakcinacija nuo aukštos rizikos ŽPV genotipų prieš prasidedant aktyviam lytiniam gyvenimui, antrinės - ankstyva ikivėžinių būklių diagnostika, iš kurių Lietuvoje plačiausiai vykdoma gimdos kaklelio vėžio prevencinė programa, atliekant Pap tyrimą moterims nuo 25 iki 59 metų. Nuo 2022 metų Lietuvoje visoms 35 metų ir vyresnėms moterims bus papildomai tiriama ir ŽPV DNR.

Išvados: priklausomai nuo ŽPV genotipo, infekcija gali pažeisti skirtingas organizmo vietas ir sukelti įvairias ligas. ŽPV infekcija dažniausiai nesukelia jokių simptomų arba gali pasireikšti odos ir gleivinių pažeidimais. Siekiant išvengti ŽPV infekcijos ir su ja susijusių ligų iki prasidedant aktyviam lytiniam gyvenimui yra taikomos pirminės ir vėlesniuose gyvenimo etapuose - reguliarios antrinės prevencijos priemonės.

Raktiniai žodžiai: ŽPV, karpos, kvėpavimo takų papilomatozė, ikivėžinės būklės, gimdos kaklelio vėžys, anogenitalinis vėžys, ŽPV vakcina, Pap tepinėlis.

Įvadas

Žmogaus papilomos viruso (ŽPV) sukelta infekcija dažniausiai yra besimptomė, tačiau veikiant įvairiems kofaktoriams gali sukelti kliniškai reikšmingus įvairių organizmo sistemų pažeidimus. Skirtingi ŽPV genotipai yra asocijuoti su įvairiais odos, viršutinių kvėpavimo takų, lytinių organų, gleivinių pažeidimais bei ikivėžiniais ar vėžiniais susirgimais [1]. JAV ligų kontrolės ir prevencijos centro teigimu, ŽPV infekcija yra taip paplitusi, kad beveik visi vyrai ir moterys kažkuriuo savo gyvenimo etapu susiduria su šia infekcija. ŽPV plinta intymaus oda-oda kontakto būdu, pavyzdžiui, vaginalinių, analinių ar oraliųjų lytinių santykių metu, kai vienas iš partnerių yra infekuotas ŽPV [2].

Pasauliniu mastu ŽPV sukelia 5% vėžinių susirgimų [3]. Kasmet apytiksliai 570 000 moterų yra diagnozuojamas gimdos kaklelio vėžys ir nuo šio vėžio miršta 310 000. Gimdos kaklelio vėžys yra trečias pagal dažnumą vėžys pasaulyje tarp moterų [4]. ŽPV infekcija Europoje susijusi su 85% visų gimdos kaklelio vėžio atvejų. 16 ir 18 genotipų ŽPV kartu yra asocijuojami su 73% gimdos kaklelio vėžio atvejų Europoje, likę kiti genotipai sukelia mažiau nei 5% atvejų [5].

Lietuva pasižymi vienu didžiausiu ŽPV infekuotumu Europoje. Epidemiologinių tyrimų metu tarp atsitiktinai parinktų sveikų moterų ŽPV infekcijos dažnis urogenitaliniuose tepinėliuose nustatytas 47,8%, burnos epitelio mėginiuose 9,2%. Labiausiai paplitęs ŽPV genotipas yra 16 (42,3% ŽPV teigiamų mėginių), toliau mažėjančia tvarka ŽPV 31 (10,1%), ŽPV 33 (8,2%) ir ŽPV 56 (5,7%) genotipai [6].

Etiopatogeneze

Žmogaus papilomos virusas (ŽPV) - dvigubos grandinės DNR virusas, priklausantis papilomos virusų šeimai ir išskirtinai infekuojantis tik žmones. Šiuo metu yra nustatyta daugiau nei 200 ŽPV genotipų [7], kurie yra didelio epiteliotropiškumo, todėl produktyvus ŽPV reprodukcinis ciklas gali vykti tik plokščiajame daugiasluoksniame epitelyje.

Replikacijos ciklas:

1. ŽPV infekuoja pamatines endotelio ląsteles ir prasideda ankstyvųjų genų (E1, E2, E4, E5, E6, E7) ekspresija ir iš epizominės deoksiribonukleininės rūgšties (DNR) replikuojama virusinė DNR;
2. Vėlyvi genai L1, L2 ir E4 ekspresuojami paviršiniuose epitelio sluoksniuose;
3. L1 ir L2 ekspresija lemia virusinio genomo enkapsuliavimą, kuomet ląstelės branduolyje susidaro viruso kopijos;
4. Atsisluoksniavus paviršiniams keratocitams subrendęs ŽPV patenka į aplinką ir infekuoja aplinkines ląsteles [8].

ŽPV infekcijos lokalizacija ir sukeltos ligos priklauso nuo genetinio ŽPV genotipo (žr. 1 lentelę). Daugiau nei 90% infekcijų regresuoja per 2 metus, tačiau tik 50-60% moterų, turėjusių ŽPV infekciją, susidaro antikūnų titras [9].

| ŽPV sukeliama liga | ŽPV genotipas |
|---|-----------------------------------|
| Odos karpas | 1, 2, 4, 3, 10, 7 |
| Boweno liga | 2, 3, 4, 16 |
| Epidermidisplazija (Epidermodysplasia verruciformis) | 2, 3, 5, 8, 9, 10, 12, 14, 15, 17 |
| Anogenitalinės karpas (Condyloma acuminatum) | 6, 11 |
| Plokščiojo epitelio pažeidimai: mažos rizikos didelės rizikos | 16, 31, 6, 11 16, 31, 52, 18 |
| Orofaringinis vėžys | 16 |
| Išangės vėžys | 16 |
| Kvėpavimo takų papilomatozė | 6, 11 |

1 lentelė. ŽPV genotipai ir su ŽPV infekcija susijusios ligos (7).

Iš visų infekuotų ŽPV moterų tik maža dalis infekcija progresuoja iki gimdos kaklelio vėžio. Tai lemia daugybė sąlygų ir kofaktorių, kurie yra asocijuojami su padidėjusia rizika progresuoti ŽPV infekcijai iki gimdos kaklelio vėžio. Juos galima suskirstyti į:

1. Su ŽPV susiję (viruso genotipas, viruso dozė, infekcija skirtingais didelės rizikos ŽPV genotipais) [10];
2. Su žmogumi susiję (imunosupresija, didelis gimdymų skaičius) [11];
3. Išoriniai faktoriai (rūkymas, peroralinių kontraceptikų vartojimas ilgiau nei 5 metus, koinfekcija kitomis lytiškai plintančiomis infekcijomis (LPI) [12].

Klinikinės išraiškos

Dažniausiai ŽPV sukeltos infekcijos yra besimptomės ir apie 90% atvejų praeina savaime per 2 metus nuo užsikrėtimo. Tačiau kartais ŽPV infekcijos persituoja organizme ir, priklausomai nuo ŽPV genotipo, gali progresuoti sukeldamos įvairius sveikatos sutrikimus. Žemos vėžio rizikos ŽPV genotipai (ypač 6 ir 11) yra sietini su lyties organų karpomis ir viršutinių kvėpavimo takų papilomatoze [13]. Aukštos vėžio rizikos ŽPV genotipai (ypač 16 ir 18) ilgainiui gali sukelti lytinių organų, išangės, burnos ir ryklės ikivėžines būkles ar vėžį [14].

Karpos

Karpos - tai viruso sukeltos gerybinės eigos šiurkštaus paviršiaus odos išaugos. Karpos gali atsirasti bet kurioje odos srityje, tačiau dažniausiai būna ant rankų ir pėdų [15]. Dauguma karpų nesukelia jokių simptomų, tačiau kartais galimas niežėjimas, spaudimo jausmas ar skausmingumas. Kai kurios karpos dėl iš kapiliarų nutekėjusio ir sukrešėjusio kraujo turi mažus rusvus ar juodus taškelius. Karpos gali augti pavienės arba grupėmis, taip padengdamos didesnius odos plotus. Yra išskiriami šie karpų tipai: paprastosios, padų, plokščiosios, anogenitalinės.

Paprastąsias ir padų karpas sukelia 1, 2 ir 4 ŽPV genotipai. Paprastosios karpas gali būti bet kurioje odos srityje, tačiau dažniausiai auga ant rankų pirštų ar aplink nagus. Padų karpas gali būti gana didelės ir, skirtingai nei kitų rūšių karpas, jos neauga į išorę. Dėl spaudimo einant ar stovint, padų karpas gali būti skausmingos.

Plokščiąsias karpas sukelia 3 ir 10 ŽPV genotipai. Šio tipo karpas būna mažos (iki 2 mm), šiek tiek iškilusios virš odos paviršiaus, gali turėti rusvą atspalvį. Jos dažniausiai auga ant veido, ypač kaktos ir skruostų srityse [16].

90% atvejų lyties organų ir išangės srities karpas sukelia 6 ir 11 ŽPV genotipai. Nuo užsikrėtimo iki karpų atsiradimo gali praeiti nuo 3 savaičių iki 8 mėnesių [17]. Po lytinio kontakto su infekuotu

partnerių dviems trečdaliams asmenų išsivysto lyties organų karpos [18]. Anogenitalinės karpos dažniausiai yra besimptomės, tačiau, priklausomai nuo dydžio ir anatomicinės vietos, gali sukelti skausmą ir niežulį. Moterims karpos dažniausiai išsivysto makšties prieangyje, mažųjų ir didžiųjų lytinių lūpų srityse, o vyrams apyvarpės ir varpos galvutės srityse [19]. Klinikinė eiga gali būti įvairi – karpos gali didėti, atsirasti naujų arba galima spontaniškas regresija (iki 30% atvejų regrsuoja per pirmus 4 infekcijos mėnesius) [20].

Kvėpavimo takų papilomatozė

Papilomatozė yra gerybinės eigos būklė, labiau būdinga vaikams ir jauniems suaugusiems. Papilomos dažniausiai pasireiškia kaip daugybiniams gerklų egzofitiniai mazgeliai, kurie ligai progresuojant gali plisti link ryklės arba link trachėjos ir bronchų (iki 5%). Ligos eiga gali būti įvairi - nuo savaiminės remisijos iki atsinaujinančių papilomų. Papilomos dažniausiai sukelia nespecifinius kvėpavimo takų pažeidimo simptomus – lėtinį kosulį, užkimimą, balso pokyčius, švokštimą, stridorą ir lėtinį dusulį [8]. Retais atvejais (<1% vaikams ir 3-7% suaugusiems) papilomos gali supiktybėti ir ilgai išsivystyti plokščialąstelinė karcinoma [21].

Ikivėžinės būklės

Su ŽPV susijusios ikivėžinės būklės dar vadinamos intraepiteline neoplazija ir yra skiriamos pagal lokalizaciją: gimdos kaklelio intraepitelinė neoplazija (CIN) - dažniausiai atpažįstama ir plačiausiai tiriama persistuojančios ŽPV infekcijos pasekmė [22].

Atlikus gimdos kaklelio ląstelių citologinį tyrimą - PAP testą, galima nustatyti gimdos kaklelio ikivėžinius pokyčius. Jie apibūdinami pagal Bethesda klasifikacijos sistemą kaip nežymūs plokščialąsteliniai intraepiteliniai pokyčiai (LSIL) ir žymūs plokščialąsteliniai intraepiteliniai pokyčiai (HSIL). Jei atlikus PAP testą nustatomi LSIL ar HSIL pokyčiai, atliekama gimdos kaklelio biopsija [23]. Biopsijos metu gauti rezultatai apibūdina gimdos kaklelio intraepitelinės neoplazijos (CIN) laipsnį: pakitusios ląstelės užima ne daugiau kaip trečdali (1/3) epitelio storio - CIN1, pakitusios ląstelės užima ne daugiau kaip du trečdalius (2/3) epitelio storio - CIN2, pakitusios ląstelės užima daugiau kaip du trečdalius (2/3) epitelio storio, įskaitant ir viso jo storio pakitimą – CIN3 [24]. Adenokarcinoma in situ (AIS) yra ikivėžinė

gimdos kaklelio adenokarcinomos būklė. 55% pacientų kartu su AIS aptinkami ir plokščiųjų ląstelių pokyčiai [25].

Kitos ikivėžinės būklės, susijusios su persistuojančia ŽPV infekcija, yra vulvos intraepitelinė neoplazija (VIN), makšties intraepitelinė neoplazija (VAIN), varpos intraepitelinė neoplazija (PIN) ir išangės intraepitelinė neoplazija (AIN). Tinkamu laiku atliktos intervencijos gali užkirsti kelią šių susirgimų progresavimui į invazinį vėžį [22].

Gimdos kaklelio vėžys

Persistuojanti onkogeninių genotipų ŽPV infekcija yra pagrindinis rizikos veiksnys gimdos kaklelio vėžio išsivystymui. 16 ŽPV genotipas siejamas su greičiau išsivystančiais gimdos kaklelio gleivinės pažeidimais bei padidėjusia invazinio gimdos kaklelio vėžio rizika. Kiti ŽPV genotipai, įskaitant 18, 45, 31 ir 33, taip pat yra dažnai aptinkami, tačiau manoma, kad jų svarba gimdos kaklelio vėžio išsivystymui nėra tokia didelė kaip 16 ŽPV genotipo [26].

Dažniausiai gimdos kaklelio vėžys išsivysto transformacijos zonoje, kur liaukinis epitelis metaplazuoja į plokščiąjį. Apie 80-90% gimdos kaklelio vėžio atvejų yra plokščialąstelinės karcinomos ir 10-20% adenokarcinomos, pastarųjų procentas kasmet vis didėja. Kartais gimdos kaklelio vėžys turi abiejų tipų bruožų, tada jis vadinamas mišriu. Ankstyvoji ligos stadija gali būti besimptomė, tačiau vėlesnėse stadijose gali atsirasti nenormalus kraujavimas ir išskyros iš makšties, dubens skausmas ar skausmas lytinių santykių metu [22].

Anogenitalinis vėžys

Lytiniu keliu plintantys onkogeniniai ŽPV gali sukelti anogenitalinės srities - vulvos, makšties, varpos, išangės - onkologines ligas [27]. Vulvos, makšties ir varpos vėžys yra retas. Manoma, kad taip yra todėl, kad šiose vietose nėra ląstelių transformacijos zonos, priešingai nei gimdos kaklelyje ir išangėje [22].

Su onkogeniniais 16, 18 ir 33 ŽPV genotipais susijęs vulvos vėžys apibūdinamas kaip klasikinis, karpinis ar Boweno tipo plokščiųjų ląstelių vėžys ir dažniau yra nustatomas jaunesnėms pacientėms. Dauguma pacientų simptomų nejaučia, tačiau kai kuriais atvejais galimas vulvos niežėjimas ar kraujavimas [28].

Tyrimo metu nustatyta, jog trys ketvirtadaliai pacienčių, sergančių makšties vėžiu, yra infekuotos ŽPV [29]. Skaičiuojama, kad apie 20% pacienčių nejaučia jokių simptomų, kai yra diagnozuojamas makšties vėžys, tačiau likusiai daliai dažniausiai pasireiškia postkoitalinis ir pomenopauzinis kraujavimas iš makšties. Dėl šios priežasties, prasidėjus bet kokiam disfunkciniam kraujavimui, turi būti įvertinama, ar nekraujuoja iš makšties [30].

Vyrams, sergantiems varpos vėžiu, dažniausiai aptinkami 16 ir 18 ŽPV genotipai. Apie 95% visų atvejų diagnozuojama plokščialąstelinė karcinoma. Dažniausiai varpos vėžys išsivysto varpos galvutėje (48%), apyvarpėje (21%), galvutėje ir apyvarpėje (9%), rečiau - varpos kūno srityje [31]. Pradžioje simptomų nebūna, vėliau gali atsirasti neskausmingas gumbas, opa, bėrimas, kraujavimas ar balanitas [32].

Epidemiologinių tyrimų metu nustatyta, kad iki 96% išangės vėžių yra susiję su ŽPV infekcija, iš jų - 87% yra susiję su 16 ir 18 ŽPV genotipais. Nors pasaulyje išangės vėžys yra pasiskirstęs tolygiai tarp vyrų ir moterų, tačiau tyrimo metu pastebėta, kad išangės vėžys dažniau pasitaiko vyrams mažiau išsivysčiusiose šalyse, o moterims - labiau išsivysčiusiose šalyse [33]. Pacientams ankstyvoje išangės vėžio stadijoje gali atsirasti įtrūkimai, hemorojus, dermatitas, skausmas išangės srityje, žarnyno kontrolės praradimas ir anorektalinės fistulės, daugiau nei 50% atvejų stebimos išskyros, o apie 20% pacientų būna besimptomiai [34].

ŽPV prevencija

Yra išskiriami pirminiai ir antriniai profilaktikos metodai, padedantys išvengti ŽPV infekcijos ar su infekcija susijusių ligų. Pirminėmis profilaktinėmis priemonėmis laikomos – rizikingo seksualinio elgesio mažinimo priemonės bei vakcinacija. Antrine profilaktika laikomas ankstyvas ikivėžinių pakitimų nustatymas [35].

Pirminė ŽPV infekcijos profilaktika nesiskiria nuo kitų lytiškai plintančių infekcijų prevencinių metodų. Rekomenduojamas susilaikymas ir kuo vėlyvesnė lytinių santykių pradžia. Pradėjus lytiškai santykiauti riziką užsikrėsti mažina pastovaus partnerio turėjimas ir barjerinė kontracepcija. Nors ir vyriškas prezervatyvas neuždengia visų odos vietų, tačiau įrodyta, kad pastovus ir tinkamas prezervatyvų naudojimas reikšmingai sumažina riziką užsikrėsti ŽPV infekcija ir susirgti jos sukeliomomis ligomis

(genitalinėmis karpomis ar gimdos kaklelio vėžiu) [36].

Vakcina nuo ŽPV infekcijos prieinama jau daugiau nei dešimtmetį. Dėl savo efektyvumo vakcinacija nuo didelės rizikos ŽPV genotipų visada bus laikoma kritiniu sveikatos stiprinimo elementu tiek berniukams, tiek mergaitėms [37]. ŽPV vakcina negydo jau esančios ŽPV infekcijos, todėl norint pasiekti geresnių infekcijos prevencijos rezultatų, siūloma skiepyti mergaites prieš lytinių santykių pradžią. Pagal PSO rekomendacijas, mergaitės turėtų būti skiepijamos 9-13 metų amžiaus [38]. Lietuvoje nuo 2016 metų vakcinacija ŽPV skiepu įtraukta į LR Vaikų skiepimų kalendorių, skiepijamos tik mergaitės nuo 11 metų dviejų ŽPV vakcinacijos dozėmis schema ne mažesniu nei 6 mėnesių laikotarpiu [39]. Daugėjant rekomendacijų ir saugumo įrodymų, skiepimas pasaulyje ŽPV vakcina kasmet auga, tačiau išlieka žemas. Jungtinėse Amerikos Valstijose 2019 metų duomenimis visiškai paskiepytų 13-17 metų amžiaus jaunuolių skaičius tesiekia 54,2% [40]. Remiantis ULAC duomenimis, Lietuvoje situacija nuo 2017 metų iki 2019 metų reikšmingai pagerėjo – abejomis vakcinacijos dozėmis paskiepytų mergaičių skaičius pakilo nuo 27,2% iki 65,7% [41].

Gimdos kaklelio vėžio įmanoma išvengti arba nustatyti ankstyvoje vystymosi stadijoje, kadangi gimdos kaklelis yra lengvai pasiekiamas klinikiniam įvertinimui. Mirtingumas nuo gimdos kaklelio vėžio gali būti sumažinamas laiku diagnozuojant ir gydant ikivėžines būkles. Siekiant sumažinti gimdos kaklelio vėžio atvejų skaičių, vykdomos profilaktinės patikros programos [42]. Vienas seniausių ir plačiausiai naudojamų patikros metodų - gimdos kaklelio citologinis tyrimas (Pap tepinėlis). Lietuvoje ši prevencinė programa skirta 25-59 metų amžiaus moterims imtinai. Citologinis tepinėlis atliekamas kartą per tris metus ir jeigu sulaukiamas teigiamas rezultatas, diagnozei patikslinti atliekama biopsija [43]. Taikant citologinę patikrą pastebėtas ryškus gimdos kaklelio vėžio ir mirčių atvejų sumažėjimas.

Siekiant dar labiau pagerinti profilaktinių patikros programų rezultatus, sukurtas molekulinis ŽPV DNR tyrimas. ŽPV DNR testavimas pasižymi didesniu jautrumu aptinkant CIN+, 95% lyginant su 55% citologinio tyrimo jautrumu. ŽPV DNR testavimas užtikrina didesnę patikimumą neigiamiems rezultatams lyginant su citologiniu tyrimu. Taip pat, apibendrinta analizė iš atliktų tyrimų Europoje nustatė, kad neigiamus

ŽPV DNR rezultatas gavę tiriamieji, turėjo mažesnę riziką turėti žymius plokščialąstelinius intraepitelinius pokyčius, nei tie, kuriems citologiniu tyrimu nustatytas neigiamas rezultatas [35]. Daugelyje šalių pradėtos diegti ŽPV DNR pirminės patikros programos, tuo tarpu likusios nesiima didelių žingsnių įvedant šį metodą [44]. Nuo 2022 metų Lietuvoje bus įvestas ŽPV DNR tyrimas į prevencinę kaklelio vėžio patikros programą 35-60 metų amžiaus moterims atliekant jį kartą per 5 metus [45].

Išvados

1. ŽPV infekcija yra viena labiausiai paplitusių infekcijų pasaulyje, kurios galima išvengti.
2. Virusų genotipo onkogeniškumas, dozės dydis, imunosupresija ir išoriniai veiksniai (rūkytas, ilgalaikis peroralinių kontraceptikų vartojimas, koinfekcija kitomis LPI) didina ŽPV infekcijos progresavimo tikimybę.
3. Priklausomai nuo ŽPV genotipo, infekcija gali pažeisti skirtingas organizmo vietas ir sukelti įvairias ligas. ŽPV infekcija dažniausiai nesukelia jokių simptomų arba gali pasireikšti odos ir gleivinių pažeidimais.
4. Gerybiniais ŽPV sukeltiems pažeidimams priskiriamos karpos, viršutinių kvėpavimo takų papilomos ir ikivėžinės būklės, o piktybiniais - gimdos kaklelio ir anogenitalinės srities vėžiai.
5. Siekiant išvengti ŽPV infekcijos ir su ja susijusių ligų iki prasidedant aktyviam lytiniam gyvenimui yra taikomos pirminės ir vėlesniuose gyvenimo etapuose - reguliarios antrinės prevencijos priemonės.

Literatūros sąrašas

1. Čaplinskienė I. Žmogaus papilomos viruso prevencijos metodinės rekomendacijos. Valius L, editor. 2014.
2. About HPV (Human Papillomavirus) | CDC [Internet]. [cited 2021 Feb 11]. Available from: <https://www.cdc.gov/hpv/parents/about-hpv.html>
3. De Martel C, Ferlay J, Franceschi S, Vignat J, Bray F, Forman D, et al. Chronic disease management in ageing populations. *Lancet*. 2012 Jun 1;379(9829):1851.
4. Human Papillomavirus and Related Diseases Report WORLD [Internet]. [cited 2021 Feb 11]. Available from: www.hpvcentre.net
5. GUIDANCE FOR THE INTRODUCTION

OF HPV VACCINES IN EU COUNTRIES. 2008.

6. Simanavičienė V. Žmogaus papilomos viruso molekulinė diagnostika ir paplitimo tyrimai: daktaro disertacija [book]. [Vilnius]: Vilniaus universitetas. Prieiga per eLABa – nacionalinė Lietuvos akademinė elektroninė biblioteka; 2017.
7. Palefsky JM. Human papillomavirus infections: Epidemiology and disease associations - UpToDate [Internet]. Hirsch MS, editor. UpToDate; 2020 [cited 2021 Feb 11]. Available from: [https://www.uptodate.com.ezproxy.dbases.lsmuni.lt/contents/human-papillomavirus-infections-epidemiology-and-disease-associations?sectionName=Cervical cancer&search=human papilloma virus etiology&topicRef=8031&anchor=H735670902&source=see_link](https://www.uptodate.com.ezproxy.dbases.lsmuni.lt/contents/human-papillomavirus-infections-epidemiology-and-disease-associations?sectionName=Cervical%20cancer&search=human%20papilloma%20virus%20etiology&topicRef=8031&anchor=H735670902&source=see_link)
8. Schiller JT, Day PM, Kines RC. Current understanding of the mechanism of HPV infection [Internet]. Vol. 118, *Gynecologic Oncology*. Elsevier; 2010 [cited 2021 Feb 12]. p. S12–7. Available from: <http://www.gynecologiconcology-online.net/article/S0090825810002908/fulltext>
9. Moscicki AB, Schiffman M, Kjaer S, Villa LL. Chapter 5: Updating the natural history of HPV and anogenital cancer. *Vaccine* [Internet]. 2006 Aug 21 [cited 2021 Feb 11];24(SUPPL. 3). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16950017/>
10. Schiffman MH, Brinton LA. The epidemiology of cervical carcinogenesis. *Cancer* [Internet]. 1995 [cited 2021 Feb 11];76(10 S):1888–901. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8634980/>
11. Muñoz N, Franceschi S, Bosetti C, Moreno V, Herrero R, Smith JS, et al. Role of parity and human papillomavirus in cervical cancer: The IARC multicentric case-control study. *Lancet* [Internet]. 2002 Mar 30 [cited 2021 Feb 11];359(9312):1093–101. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11943256/>
12. Castellsagué X, Muñoz N. Chapter 3: Cofactors in human papillomavirus carcinogenesis--role of parity, oral contraceptives, and tobacco smoking. [Internet]. *Journal of the National Cancer Institute. Monographs. J Natl Cancer Inst Monogr*; 2003 [cited 2021 Feb 11]. p. 20–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12807941/>
13. Human papillomavirus (HPV) and cervical cancer [Internet]. [cited 2021 Feb 11].

- Available from: [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/human-papillomavirus-\(hpv\)-and-cervical-cancer](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/human-papillomavirus-(hpv)-and-cervical-cancer)
14. Human Papillomavirus (HPV) Infection - 2015 STD Treatment Guidelines [Internet]. [cited 2021 Feb 11]. Available from: <https://www.cdc.gov/std/tg2015/hpv.htm>
 15. Loo SKF, Tang WYM. Warts (non-genital) [Internet]. Vol. 2014, BMJ clinical evidence. BMJ Publishing Group; 2014 [cited 2021 Feb 11]. Available from: www.clinicalevidence.com
 16. Warts: Overview. 2019 Nov 7 [cited 2021 Feb 11]; Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279586/>
 17. Patel H, Wagner M, Singhal P, Kothari S. Systematic review of the incidence and prevalence of genital warts. *BMC Infect Dis* [Internet]. 2013 Jan 25 [cited 2021 Feb 11];13(1):39. Available from: <https://bmcinfectdis.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2334-13-39>
 18. Monk BJ, Tewari KS. The spectrum and clinical sequelae of human papillomavirus infection. *Gynecol Oncol* [Internet]. 2007 Nov 1 [cited 2021 Feb 11];107(2 SUPPL.):S6-13. Available from: <https://escholarship.org/uc/item/5ct3d2td>
 19. Anogenital Warts - 2015 STD Treatment Guidelines [Internet]. [cited 2021 Feb 11]. Available from: <https://www.cdc.gov/std/tg2015/warts.htm>
 20. Yuan J, Ni G, Wang T, Mounsey K, Cavezza S, Pan X, et al. Genital warts treatment: Beyond imiquimod. *Hum Vaccin Immunother* [Internet]. 2018 Jul 3 [cited 2021 Feb 11];14(7):1815–9. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/21645515.2018.1445947>
 21. Katsenos S, Becker HD. Recurrent respiratory papillomatosis: A rare chronic disease, difficult to treat, with potential to lung cancer transformation: Apropos of two cases and a brief literature review [Internet]. Vol. 4, *Case Reports in Oncology*. Karger Publishers; 2011 [cited 2021 Feb 11]. p. 162–71. Available from: [/pmc/articles/PMC3081647/](http://pmc/articles/PMC3081647/)
 22. Cubie HA. Diseases associated with human papillomavirus infection. *Virology*. 2013 Oct 1;445(1–2):21–34.
 23. Crum CP, Huh WK. Cervical and vaginal cytology: Interpretation of results (Pap test report) - UpToDate [Internet]. Goff B, editor. UpToDate; 2020 [cited 2021 Feb 11]. Available from: <https://www.uptodate-com.ezproxy.dbazes.lsmuni.lt/contents/cervi>
 24. cal-and-vaginal-cytology-interpretation-of-results-pap-test-report?search=cervical intraepithelial neoplasia&topicRef=128059&source=related_link
 24. Wright JD. Cervical intraepithelial neoplasia: Terminology, incidence, pathogenesis, and prevention - UpToDate [Internet]. Goff B, editor. UpToDate; 2020 [cited 2021 Feb 11]. Available from: https://www.uptodate-com.ezproxy.dbazes.lsmuni.lt/contents/cervical-intraepithelial-neoplasia-terminology-incidence-pathogenesis-and-prevention?sectionName=TERMINOLOGY&search=cervical intraepithelial neoplasia&topicRef=3205&anchor=H1&source=see_link#H1
 25. Carmen MG del, Schorge JO. Cervical adenocarcinoma in situ - UpToDate [Internet]. Goff B, editor. UpToDate; [cited 2021 Feb 11]. Available from: https://www.uptodate-com.ezproxy.dbazes.lsmuni.lt/contents/cervical-adenocarcinoma-in-situ?search=cervical intraepithelial neoplasia&topicRef=3216&source=related_link#H852913
 26. de Sanjosé S, Brotons M, Pavón MA. The natural history of human papillomavirus infection. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2018 Feb 1;47:2–13.
 27. Cancers Associated with Human Papillomavirus (HPV) | CDC [Internet]. Center for Disease Control and Prevention. 2020 [cited 2021 Feb 11]. Available from: https://www.cdc.gov/cancer/hpv/basic_info/cancers.htm
 28. Berek JS, Karam A. Vulvar cancer: Epidemiology, diagnosis, histopathology, and treatment [Internet]. Goff B, Dizon DS, editors. UpToDate; 2021 [cited 2021 Feb 11]. Available from: <https://www.uptodate-com.ezproxy.dbazes.lsmuni.lt/contents/vulvar-cancer-epidemiology-diagnosis-histopathology-and-treatment/contributors>
 29. Sinno AK, Saraiya M, Thompson TD, Hernandez BY, Goodman MT, Steinau M, et al. Human Papillomavirus Genotype Prevalence in Invasive Vaginal Cancer From a Registry-Based Population. *Obstet Gynecol* [Internet]. 2014 Apr 1 [cited 2021 Feb 11];123(4):817–21. Available from: <http://journals.lww.com/00006250-201404000-00014>
 30. Karam A, Berek JS, Kidd EA. Vaginal cancer [Internet]. Goff B, editor. UpToDate; 2021 [cited 2021 Feb 11]. Available from: <https://www.uptodate-com.ezproxy.dbazes.lsmuni.lt/contents/vaginal-cancer>

- com.ezproxy.dbazes.lsmuni.lt/contents/vaginal-cancer?search=vaginal-cancer&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1#H2
31. Iorga L, Marcu R, Diaconu C, Stanescu A, Stoian A, Mischianu D, et al. Penile carcinoma and HPV infection (Review). *Exp Ther Med* [Internet]. 2019 Nov 11 [cited 2021 Feb 11];20(1):91. Available from: [/pmc/articles/PMC7273896/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34812389/)
 32. Pettaway CA. Carcinoma of the penis: Clinical presentation, diagnosis, and staging - UpToDate [Internet]. Richie JP, editor. UpToDate; 2020 [cited 2021 Feb 11]. Available from: https://www.uptodate.com.ezproxy.dbazes.lsmuni.lt/contents/carcinoma-of-the-penis-clinical-presentation-diagnosis-and-staging?search=penile-cancer&source=search_result&selectedTitle=2~49&usage_type=default&display_rank=2#H282022446
 33. de Martel C, Plummer M, Vignat J, Franceschi S. Worldwide burden of cancer attributable to HPV by site, country and HPV type. *Int J Cancer* [Internet]. 2017 Aug 15 [cited 2021 Feb 11];141(4):664–70. Available from: [http://doi.wiley.com/10.1002/ijc.30716](https://doi.wiley.com/10.1002/ijc.30716)
 34. Krzowska-Firych J, Lucas G, Lucas C, Lucas N, Pietrzyk Ł. An overview of Human Papillomavirus (HPV) as an etiological factor of the anal cancer. Vol. 12, *Journal of Infection and Public Health*. Elsevier Ltd; 2019. p. 1–6.
 35. Rizzo AE, Feldman S. Update on primary HPV screening for cervical cancer prevention. Vol. 42, *Current Problems in Cancer*. Mosby Inc.; 2018. p. 507–20.
 36. Condom Fact Sheet In Brief | CDC [Internet]. [cited 2021 Feb 11]. Available from: <https://www.cdc.gov/condomeffectiveness/brief.html>
 37. Thomas TL. Cancer Prevention: HPV Vaccination [Internet]. Vol. 32, *Seminars in Oncology Nursing*. W.B. Saunders; 2016 [cited 2021 Feb 11]. p. 273–80. Available from: [/pmc/articles/PMC4992181/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2692181/)
 38. World Health Organization. Comprehensive Cervical Cancer Control: a guide to essential practice - Second edition [Internet]. Patten J, Ltd. GIPS, Kingdom U, editors. World Health Organisation. World Health Organization, Geneva, Switzerland; 2014 [cited 2021 Feb 11]. 8 p. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK269619/>
 39. V-8 Dėl Nacionalinės imunoprofilaktikos 2014-2018 metų programos patvirtinimo [Internet]. [cited 2021 Feb 12]. Available from: <https://e-seimas.lrs.lt/portal/legalAct/lt/TAD/d3e175107a7411e38df3da592f4236cc/asr>
 40. Elam-Evans LD, Yankey D, Singleton JA, Sterrett N, Markowitz LE, Williams CL, et al. National, Regional, State, and Selected Local Area Vaccination Coverage Among Adolescents Aged 13–17 Years — United States, 2019. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* [Internet]. 2020 Aug 21 [cited 2021 Feb 11];69(33):1109–16. Available from: http://www.cdc.gov/mmwr/volumes/69/wr/mm6933a1.htm?s_cid=mm6933a1_w
 41. Skiepijimai nuo ŽPV per porą metų reikšmingai padidėjo - ULAC [Internet]. [cited 2021 Feb 11]. Available from: <http://www.ulac.lt/naujienos/pranesimai-spaudai/skiepijimai-nuo-zpv-per-pora-metu-reiksmingai-padidejo>
 42. Nkwabong E, Laure Bessi Badjan I, Sando Z. Pap smear accuracy for the diagnosis of cervical precancerous lesions. *Trop Doct* [Internet]. 2019 Jan 1 [cited 2021 Feb 11];49(1):34–9. Available from: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0049475518798532>
 43. V-548 Dėl Atrankinės patikros dėl gimdos kaklelio patologijos programos atlikimo metodikos patvirtinimo [Internet]. [cited 2021 Feb 11]. Available from: <https://www.e-tar.lt/portal/lt/legalAct/TAR.3530D79A5856>
 44. Tota JE, Bentley J, Blake J, Coutlée F, Duggan MA, Ferenczy A, et al. Introduction of molecular HPV testing as the primary technology in cervical cancer screening: Acting on evidence to change the current paradigm. *Prev Med (Baltim)*. 2017 May 1;98:5–14.
 45. V-482 Dėl Gimdos kaklelio vėžio ankstyvosios diagnostikos programos patvirtinimo [Internet]. [cited 2021 Feb 11]. Available from: <https://e-seimas.lrs.lt/portal/legalAct/lt/TAD/TAIS.236681/CvRxzmiWDS>