

İNSAN PAPİLLOMA VİRUSUNUN REPRODUKTİV SAĞLAMLIĞA TƏSİRİ, SONSUZLUĞUN YARANMASINDA ROLU

C.F. Qurbanova, K.Q. Qarayeva, A.S. Həsənova, N.B. Məcidova, Ü.R. Quliyeva, İ.N. Niftəliyeva

Elmi Tədqiqat Mamalıq və Ginekologiya İnstitutu, Bakı, Azərbaycan

Açar sözlər: HPV, sonsuzluq, reproduktiv sağlamlıq, 9HPV-peyvəndi, göstərişlər

İnsan papilloma virusu (İPV – Human Papilloma Virus (HPV)) qadın və kişi sağlamlığı üçün ciddi risklər yarada bilən, cinsi yolla keçən ən geniş yayılmış viruslardan biridir. Papivaviridae ailəsinə aid, dairəvi DNT mollekulundan ibarət və 5 cinsə (alfa, betta, qamma, mü və nyu papillomavirus) ayrılan heterogen bir virus qrupudur. 200 dən çox tipi müəyyən edilmişdir. Ön böyük qrupu olan alfa cinsi kondilomaları törədən tipləri və kanserogen potensialı malik virusları əhatə edir [1].

İPV tipləri dəri (kutanöz) və selikli qişa (mukozal) tipi olaraq 2 əsas qrupa bölünür. Bundan əlavə İPV tipləri onkogen riskə görə aşağıdakı kimi təsnif edilir: Aşağı riskli İPV-lər: HPV 6,11,40,42,43,44,54,55 və 62. Orta riskli İPV-lər : HPV 26,53,66. Yüksək riskli İPV-lər: Ön başlıcası 16 olmaqla, HPV 18,31,33,35, 39,45,51,56,58,59,68,73 və 82 [2].

İPV -nin orqanizmə təsir mexanizmi: virus hüceyrəyə zərər vermədən daxil olur, bu da immun sistemin onu tanımasını çətinləşdirir. Hüceyrədə ya sərbəst (sitoplazmada), ya da hüceyrə genomuna inteqrasiya olunmuş şəkildə mövcud ola bilər. Qadınların 90%-i 2 il ərzində virusu öz immun sisteminin köməyi ilə aradan qaldıra bilər. Reproduktiv yaşda olan qadınların təxminən 50-80% nin həyatları boyunca HPV ilə yoluxa biləcəyi mümkündür. Qlobal HPV yayılma nisbəti təxminən 11,7% olaraq qiymətləndirilmişdir. Məqalənin məqsədi – kişilər və qadınlarda insan papilloma virusu infeksiyasının reproduktiv sağlamlığa təsiri ilə bağlı bəzi elmi məlumatların ümumiləşdirilməsi və 9valentli-HPV peyvəndi haqqında ətraflı məlumatın verilməsidir.[1]

HPV və sonsuzluq: Uşaqlıq boynu xərçəngi ilə HPV-nin əlaqəsi çoxdan öyrənilmiş olsa da, HPV-nin qadın və kişi fertilliyinə mümkün təsiri haqqında məlumatlar çox azdır və əksəriyyəti ziddiyyətlidir. Bununla belə, bu sahədəki tədqiqatlar maraqlı doğurur, ona görə də HPV və sonsuzluq arasında əlaqə mövzusu getdikcə daha çox tədqiqatçıların diqqətini cəlb edir. Son illərdə HPV-nin reproduktiv sağlamlığa, xüsusilə də sonsuzluğa təsiri araşdırılmaqdadır,

bu təsir virusun cinsiyyət orqanlarında yaratdığı struktur və funksional dəyişikliklərə görə qaynaqlanır [3].

Bəzi müəlliflərin araşdırmalarına görə, sonsuzluqdan əziyyət çəkən qadınlarda yüksək onkogen riskli HPV- nin daşıyıcılığı, anormal sitoloji nəticələrin tezliyi ümumi əhali ilə müqayisədə daha yüksəkdir. Məsələn, L.D.Zhang və həmkarlarının (2007) araşdırmalarına görə, sonsuz qadınlarda virusa yoluxma səviyyəsi 25,38% olmuşdur, nəzərət qrupunda isə bu göstərici 11,33% təşkil etmişdir [4].

Bu tədqiqatların aparıldığı dövrdə (2006-2013) müəlliflər HPV-ni sonsuzluğun müstəqil amil kimi qiymətləndirməmişdilər. Onlar ehtimal edirdilər ki, HPV-nin sonsuz qadınlarda yüksək yayılma tezliyi bu infeksiyanın tez-tez digər cinsi yolla keçən xəstəliklərlə, xüsusi ilə boru sonsuzluğuna səbəb olan xlamidiazla birlikdə rast gəlinməsi ilə əlaqədardır. Lakin, nəticələrin təhlili göstərdi ki, HPV ilə əlaqəli uşaqlıq boynu zədələri əsasən qeyri-müəyyən mənşəli və kişi faktoru olan sonsuzluq hallarında rast gəlinmişdir. Bu da onu göstərir ki, virusun yüksək yayılma tezliyi sadəcə təsadüfi deyil, bu məlumatlar virusun həm qadınlarda, həm də kişilərdə sonsuzluğun yaranmasında rolu ilə bağlı tədqiqatlara təkan verdi. Bəzi tədqiqatçılar hesab edirlər ki, HPV-nin mövcudluğu «naməlum mənşəli sonsuzluq» adlandırılan halların (bütün sonsuzluq hallarının 30-40% ni təşkil edir) bir hissəsini izah edə bilər [5].

2014-2020-cı illərdə aparılan tədqiqatlar virusun spermanın hərəkətiliyini azaltdığı, spermatozoidlərin morfologiyasını pozduğu, ümumi hüceyrə sayını və sağlam hüceyrələrin faizini azaltdığı, habelə antisperm anticislərin səviyyəsini artırdığı göstərilmişdir. Süni mayalanma üçün istifadə olunan sperma emalı isə HPV-ni tam aradan qaldırmır [6].

Bununla belə, virusun sperma fertilliyinə təsiri və spermatozoidin virusun daşıyıcısı kimi rolu hələ tam öyrənilməyib. C.Foresta və həmkarlarının (2011) FİSH texnologiyası ilə apardıkları araşdırmada HPV-nin spermatozoidə daxil olmasının mexanizmi - virusun L1 zülalının spermatozoidin baş hissəsindəki

reseptorla (syndecan-1) qarşılıqlı təsiri nəticəsində baş verdiyi göstərilmişdir. Bu zülallar oositə daxil ola bilmiş, lakin mayalanma prosesi pozulmuşdur. Bu eksperimentdə spermatozoid virusu oositə ötürən daşıyıcı rolunu oynamışdır [7].

Bununla belə digər tədqiqatçılar bu nəticələri şübhə altına alır və qeyd edirlər ki, bu nəticələr süni şəraitdə əldə olunub və real həyatda təkrar edilə bilməz.

İn vitro araşdırmalar göstərmişdir ki, HPV-nin genetik materialı mayalanmadan sonra blastosistdə də müəyyən edilə bilər. J.A. Tolen və həmkarlarının (2015) araşdırmasında isə HPV-nin trofoblast hüceyrələrinin nüvəsinin ölçüsünü azaltdığı, hüceyrələrin yaşama qabiliyyətini aşağı saldığı və daxili hüceyrə kütləsinin (blastosist daxilindəki embriogenetik hüceyrələr) yaşama faizini 60 % azaltdığı göstərilmişdir. HPV infeksiyası nəticəsində trofoblast hüceyrələrində DNT fraqmentasiyası və apoptoz artmış, onların invazivliyi isə azalmışdır. Bu isə plasentasiyanın pozulmasına və erkən hamiləlik itkilərinə səbəb ola bilər. [8]

Tədqiqatlar göstərir ki, trofoblast hüceyrələri də uşaqlıq boyunun epitel hüceyrələri kimi HPV-yə yüksək dərəcədə həssasdır. HPV-nin 16, 18 və 31-ci tipləri ilə yoluxdurulmuş trofoblast hüceyrələrində virus genomunun aktivliyi müşahidə olunmuşdur (2020) [9].

Baxmayaraq ki, bu sahədə tədqiqatlar hələ davam edir və bir çox araşdırmaların məhdudiyyətləri mövcuddur (məsələn, in vivo məlumatların az olması), artıq virusun erkən hamiləlik mərhələsində mənfi təsiri və idiopatik sonsuzluqda rolu haqqında daha aydın təsəvvür yaranır. Bu kontekstdə bəzi tədqiqatçılar HPV-ni yalnız «qadın problemi» kimi deyil, cütlüyün ümumi reproduktiv sağlamlığının pozulması kimi qiymətləndirməyi təklif edirlər [10].

2023-cü ildə aparılan bir araşdırmada idiopatik sonsuzluğu olan cütlülərdə süni mayalanma nəticələri təhlil edilmiş və iştirakçılar yoluxmalarına görə qruplaşdırılmışdır. Nəticədə, kişi və ya hər iki partner HPV ilə yoluxduqda, ümumi hamiləlik faizi (14,2%) və hamiləliyin pozulması (yoluxmayanlarda 16,7 %, yoluxanlarda 62,5 %) olmuşdur.

Bu nəticələr göstərir ki, HPV-nin varlığı sonsuzluqla üzləşən cütlülərdə nəzərə alınmalıdır. Hazırda isə HPV ilə yoluxmuş kişilər üçün konkret müalicə üsulları yoxdur. Mövcud yanaşmalar virusun özbaşına yox olmasını gözləməyi, ya da spermanın virus yükünü azaltmaq üçün emalını əhatə edir.

Ən perspektivli tədbirlərdən biri kimi oğlanların yeniyetmə yaşlarında HPV-yə qarşı peyvənd

olunması nəzərdən keçirilir. ABŞ-da 2011-ci ildən etibarən, Avstraliyada isə 2013-cü ildən oğlanların da peyvənd olması rəsmi olaraq təklif olunur. Avropa Səhiyyə Agentliyi və Avropa Xəstəliklərə Nəzarət Mərkəzi hələ oğlanların peyvəndini tövsiyə etməsə də, bəzi ölkələr (İtaliya, Avstriya) artıq bununla bağlı konsensus əldə etmişdir.

Bütün bunlar gələcəkdə təkcə qadınlarda uşaqlıq boynu xərçəngi və digər HPV ilə əlaqəli xəstəliklərin deyil, həm də sonsuzluq hallarının azalacağına ümid verir.

Nəticə olaraq, praktik həkimin ixtiyarında HPV ilə əlaqəli patologiyaların diaqnostikası və müalicəsi üçün geniş imkanlar mövcuddur. HPV-yə qarşı profilaktik və müalicə tədbirləri yalnız onkoloji xəstəliklərinin deyil, eyni zamanda reproduktiv sağlamlığın qorunmasında da mühüm rol oynayır.

HPV- nin qadın sonsuzluğunda rolu: HPV infeksiyası genital traktın zədələnməsinə, xüsusilə uşaqlıq boynunun hüceyrə dəyişikliklərinə, həmçinin fallop borularının və yumurtalıqların fəaliyyətinə təsir edə bilər. Bu vəziyyətlərə səbəb olan HPV tipinin yüksək riskli olması (xüsusilə, HPV 16,18,31,33) çox vacibdir, çünki bu tiplər xərçəngə səbəb olan genetik dəyişikliklərə yol açır və bu dəyişikliklər fertillik problemləri yaradır.

HPV və uşaqlıq boynu xərçəngi: HPV və uşaqlıq boynu xərçəngi arasında çox güclü bir əlaqə vardır. Yüksək riskli HPV tipləri uşaqlıq boynunda displaziyalara, uzun müddət davam edərsə xərçəngə yol aç bilər. Uşaqlıq boynu xərçəngi, qadınlarda fertillik problemləri yarada biləcək ən ciddi nəticələrə səbəb olur.

Həmçinin xərçəngin müalicəsində istifadə olunan metodlar (cərrahi müdaxilələr, şüa terapiyası, kimyəvi müalicə) uşaqlıq boynunun heç bir funksiyasını qoruya bilmir və bu da qadın fertilliyinə mənfi təsir göstərir. Bəzi hallarda aparılan radikal total histerektomiya da sonsuzluğa səbəbdır. HPV fallop borularının zədələnməsi və yumurtalıqların fəaliyyətinin dəyişikliyinə, bununla da dolayı yolla sonsuzluğa səbəb ola bilər. Servikal dəyişikliklər və infeksiyalar: Yüksək riskli HPV tipləri serviksdə displaziyaları və son nəticədə servikal xərçəng riskini artırır. Bu patologiyaların müalicəsində istifadə olunan LEEP, konizasiya və ya digər müdaxilələr bəzi hallarda uşaqlıq boyununun zədələnməsinə və erkən doğuşlara və ya düşüklərə səbəb ola bilər. Embriounun implantasiyası: HPV-nin uşaqlıq boynu və endometrimun mikrofllorasına təsir göstərərək embriounun uşaqlığa implantasiyasına mane ola biləcəyi düşünülür, dolayı yolla

sonsuzluğa səbəb olur. Süni mayalanma texnologiyalarına (ART) təsiri: HPV-yə yoluxmuş qadınların suni mayalanma (intrauterin inseminasiya) yolu ilə hamilə qalmaq ehtimalı yoluxmayan qadınlara nisbətən 6 dəfə azdır. HPV ilə yoluxmuş cütüklərdə süni mayalanma uğuru da aşağı olur (20% əvəzinə 9,5%). Kişilərdə HPV və sonsuzluq:

Sperma keyfiyyətinə təsir: Bəzi tədqiqatlar virus hissəciklərinin spermatozoidlərə birləşərək (baş hissəsində yerləşən müəyyən zülallarla birləşərək hüceyrəyə daxil olma qabiliyyəti var) onların hərəkətliyini və mayalandırma qabiliyyətini azalda biləcəyini, bəzi HPV tipləri (məsələn 16 və 31) isə onların DNT-sinin zədələnməsinə və apoptozuna gətirib çıxaracağını müəyyən edib. HPV pozitiv sperma nümunələrində fertillik dərəcəsinin daha aşağı olduğu müşahidə edilir, bundan əlavə orqanizmin digər infeksiyalara qarşı tolerantlığını azaldır.

İmmun sistemin zədələnməsi. HPV-yə qarşı immün cavab, adətən digər virus infeksiyalarına nisbətən daha gec yaranır, bunun əsas səbəbi, virusun orqanizmin immün sisteminin nəzarətindən yayınmasıdır. Belə hal immün sistemin zəifləməsinə və infeksiyadan tam sağalmanın daha uzun müddət davam etməsinə səbəb ola bilər. HPV-nin immün sistemdən yayınmaq üçün bir çox mexanizmi mövcuddur. Ön önəmlilərdən biri virusun replikasiya dövrüdür - bu zaman virus viremia fazasını keçmir. Həmçinin epitel hüceyrələrinin parçalanmasına səbəb olmur və viral zülallar yalnız epitelin yuxarı qatlarında, yəni immün sistem hüceyrələrindən uzaqda adgeziya olunur bu isə təbii immün cavabın yaranmasını ləngidir. Bundan əlavə HPV genotipləri zəif antigen təqdim etdiyi üçün, adaptiv immün sistemin aktivləşməsi gecikir, həmçinin təbii immunitetə qarşı da bəzi maneə mexanizmlərinə malikdir. Yüksək riskli HPV tiplərində aşkarlanan E6 və E7 proteinləri hüceyrə səthində MHC 1 ekspresiyasını azaldır, Tip-1 interferon ekspresiyasını və siqnal ötürülməsini pozur. Reproduktiv orqanların başqa infeksiyalara qarşı həssaslığını artırır və iltihab nəticəsində zədələnməsinə, fertilliyinə pozulmasına və sonsuzluğa gətirib çıxarır [11,12,13,].

HPV və sonsuzluq riskini azaltmaq üçün skrininq və erkən aşkarlama aparıla bilər. HPV-yə qarşı peyvənd və immün sistemin gücləndirilməsi, sağlam həyat tərzinin aparılması da məsləhət olunmalıdır. Son zamanlar HPV-dən qorunmaq üçün ən effektiv metod kimi HPV -yə qarşı peyvənd təklif edilir. Bu peyvəndlərdən ən çox istifadə olunanı hal -hazırda 9valentli HPV peyvəndidir. Davamedici təsir fəaliyyəti:

9-valent insan papilloma virusu(HPV) peyvəndi (9vHPV) ikinci nəsil, qeyri-infeksiyon, rekombinant peyvənddir, həm aşağı riskli, həm də yüksək riskli HPV tipləri, o cümlədən 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 və 58 tərəfindən törədilən xəstəliklərin və uşaqlıq boyunu xərçənginin qarşısının alınması və idarə olunması üçün nəzərdə tutulub.

HPV-lər prekanseroz və xərçəngi törədən yaralara (lezyonlara) səbəb olan, əsasən cinsi yolla ötürülən viruslardır. Bu viruslara qarşı 9vHPV-peyvəndi ABŞ Qida və Dərman Administrasiyası (FDA) tərəfindən 2014-cü ildən bəri lisenziyalashdırılmış və profilaktik immunizasiya kimi təsnif edilmişdir.

9vHPV peyvəndinin dəqiq təsir mexanizmi hələ tam aydın deyil, çünki HPV yalnız insanları yoluxdurur, və bu da araşdırmalarda çətinliklər yaradır. Bununla belə tədqiqatçılar peyvəndin humoral cavabı aktivləşdirərək fəaliyyət göstərdiyini fərz edirlər.

Bu tədqiqat - 9vHPV peyvəndinin göstərişlərini əhatəli şəkildə araşdırır və onun HPV infeksiyasının və əlaqəli xəstəliklərin idarə olunması və qarşısının alınmasında mühüm bir vasitə olduğunu vurğulayıb. Bundan əlavə bu tədqiqat peyvəndin təsir mexanizmini, mənfi hadisə profilini və digər vacib məqamları ön plana çıxarır ki, bu da klinisistlər üçün HPV imumizasiyasını effektiv şəkildə tətbiq etmədə mühüm rol oynayır [14].

Məqsədlər: Mövcud təlimatlara əsaslanaraq yaş, cinsiyyət və digər müvafiq amilləri nəzərə alaraq insan papilloma virus (HPV) peyvəndi (9vHPV) üçün uyğun olan şəxsləri müəyyən etmək. İstifadə göstərişləri, dozaj cədvəlləri və hədəf HPV tiplərinə əsaslanaraq mövcud insan papilloma virusu (HPV) peyvəndlərini, o cümlədən bivalent, kvadrivalent və 9-valent formulalarını fərqləndirmək. Tövsiyyə olunan dozaj cədvəlləri və tətbiq yollarına riayət olunmasını təmin edərək, insan papilloma virusu peyvəndinin tətbiqi üçün sübuta əsaslanan protokolları həyata keçirmək.

İnsan papilloma virusu peyvəndi təşəbbüslərini təşviq etmək və cəmiyyət daxilində geniş peyvənd əhatəsini təmin etmək üçün əczaçılar, tibb bacıları və ictimai səhiyyə rəsmiləri kimi digər səhiyyə işçiləri ilə əməkdaşlıq.

FDA tərəfindən təsdiqlənmiş göstərişlər: Müxtəlif sayda HPV tiplərinə qarşı qorunma təmin etmək üçün FDA tərəfindən təsdiqlənmiş 3 fərqli peyvənd aşağıda göstərilmişdir: 2 vHPV (bivalent peyvənd): HPV 16 və 18 tiplərinə qarşı qoruma təmin edir. Bu peyvənd: ABŞ-da mövcud olmasa da digər ölkələrdə hələ də istifadə olunur. 4vHPV (kvadrivalent

peyvənd): HPV 6,11,16,18 tiplərinə qarşı qoruma təmin edir. 9vHPV (9-valent peyvənd): HPV 6,11,16,18, 31,33,45,52,58 tiplərinə qarşı qoruma təmin edir. 9vHPV peyvəndi 9-45 yaş arası kişilər və qadınlar üçün HPV-nin törədiyi müxtəlif xəstəliklərin və displastik lezyonların qarşısını almaq məqsədiylə rutin olaraq tövsiyə edilir. Bu xəstəliklərə aşağıdakılar daxildir: HPV 16,18,31,33,45,52 və 58 tiplərinin törədiyi anal, orofaringeal, servikal, vulvar, vaginal və digər baş-boyun xərçəngləri. HPV 6,11 tiplərinin səbəb olduğu kandidoma akuminata (genital ziyyəllər). HPV 16,18,31,33,45,52 və 58 tiplərinin törədiyi servikal adenokarsinoma in situ, anal, servikal, vulvar və vaginal intraepitelial neoplaziyalar.

9vHPV ilə rutin peyvənd tövsiyyə olunan pasiyent qrupları: 9-45 yaş arası kişilər və qadınlar, əvvəllər peyvənd olunmamış və ya hazırda tövsiyə edilən 3 dozalı rejimi tamamlamamış şəxslər, 26 yaş və daha yuxarı olan kişi ilə cinsi əlaqədə olan kişilər (MSM), immun çatışmazlığı olan pasiyentlər, əvvəllər peyvənd olunmamış və ya 3 dozalı rejimi tamamlamamış şəxslər. Cinsi istismar və ya zorakılıq qurbanları. Transgender şəxslər. 9vHPV peyvəndi servikal, vulvar, vaginal, anal, orofaringeal və digər baş-boyun xərçənglərinin skrining ehtiyacını əvəz etmir [15].

Təsir mexanizmi: 9vHPV peyvəndinin dəqiq təsir mexanizmi məlum deyil. Bununla belə, tədqiqatçılar peyvəndin humoral immun cavabı aktivləşdirərək təsir etdiyini düşünürlər. 9vHPV, HPV 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 və 58 serotiplərinin əsas kapsid (L1) zülalından əldə edilən təmizlənmiş virusabənzər hissəciklər (VLPs) ehtiva edən qeyri-infeksiyon rekombinant peyvənddir. L1 zülalları rekombinant *Saccharomyces cerevisiae* vasitəsi ilə ayrılır və VLP-lərə öz özünə yığılır. Peyvəndin hər 0,5 ml dozasında aşağıdakı komponentlər mövcuddur: Alüminium, NaCl, l-histidin, polisorbate, Na borat 7mk az maya proteini, su. Məhsul konservantlar və ya antibiotiklər ehtiva etmir.

2006-cı ildə aparılan immunogenlik tədqiqatı göstərir ki peyvənddəki inaktiv HPV L1 VLP-ləri HPV tiplərinə qarşı neytrallaşdırıcı antikorlar yaradır və HPV nin törədiyi displastik lezyonlara qarşı güclü humoral immun cavab əmələ gətirir.

Həmin tədqiqatlarda bildirilib ki, 9vHPV peyvəndinin yaratdığı antikor titrləri təbii infeksiya ilə yaranan antikor titrlərindən 10-100 dəfə yüksəkdir. Buna görə də, peyvəndin effektivliyi əsasən humoral immun cavab mexanizmləri vasitəsilə təmin edilir. [16,17]

Tətbiq qaydası. Mövcud Dozaj Formaları və Gücü: 9vHPV peyvəndi deltavari əzələ bölgəsinə (çiyin əzələsi) və ya anterolateral bud nahiyyəsinə

(intramüskulyar – İM inyeksiya) vasitəsilə tətbiq edilir. Yetkin şəxslər və pediatrik pasiyentlər üçün tək doza 0.5 mL-lik süspenziyadan ibarətdir.

Peyvənd, ilkin peyvənd zamanı xəstənin yaşına görə 2 və ya 3 dozalı rejimlə tətbiq edilir. Dozaj cədvəli üzrə ilkin peyvənd zamanı 9-14 yaş arası pasiyentlər üçün 2 dozalı cədvəl: 0, 6-12 ay: Dozalar arasında minimum 5 ay fasilə olmalıdır. 0, 2, 6 ay: Əgər ikinci doza 5 aydan əvvəl vurularsa, o zaman ikinci dozadan ən gec 4 ay sonra üçüncü doza tətbiq olunmalıdır. İlkin peyvənd zamanı 15-45 yaş arası pasiyentlər üçün 3 dozalı cədvəl: 0, 2, 6 ay. Vacib qeyd: Əgər peyvəndin tətbiq cədvəli hər hansı səbəbdən pozularsa, seriya əvvəlki cədvələ uyğun davam etdirilə bilər və yenidən başlamağa ehtiyac yoxdur.

Digər peyvəndlərlə birgə tətbiq 9vHPV peyvəndi digər rutin peyvəndlərlə, məsələn: meningokok peyvəndi (A, C, Y, W-135 qrupları), polisaxarid difteriya toksoid konjuge peyvəndi, tetanus toksoidi, azaldılmış difteriya toksoidi və asellülar göyöskürək peyvəndi (Tdap) ilə eyni vaxtda tətbiq oluna bilər. Bu peyvəndlərin birlikdə istifadəsi yaxşı tolerə edilir və onların effektivliyinə təsir etmir, lakin fərqli bədən nahiyyələrinə inyeksiya olunması tövsiyə edilir.

Mövcud Peyvənd Tövsiyələri. Peyvəndlə bağlı tövsiyələr ABŞ Xəstəliklərə Nəzarət və Qarşısının Alınması Mərkəzi (CDC) və Peyvəndlə Bağlı Məsələlər Komitəsi (ACIP) tərəfindən müəyyən edilir. Rutin peyvənd: 11-12 yaş arası bütün şəxslər üçün tövsiyə edilir, lakin 9 yaşdan etibarən başlanıla bilər. Amerika Pediatriya Akademiyası (AAP) 9-12 yaş arası pasiyentlər üçün HPV peyvəndinə erkən başlamağı tövsiyə edir. 11-12 yaşda eyni vaxtda 3 və ya daha çox peyvənd vurmaq istəməyən valideynlər və ya yeniyetmələr peyvəndə 9-10 yaşda başlaya bilərlər. AAP siyasəti peyvəndə erkən başlanmasını təşviq edərək HPV peyvəndinin başlanma və tamamlanma faizlərini artırmağı hədəfləyir. ACIP tövsiyələrinə görə 26 yaşa qədər peyvənd olunmamış hər kəsin peyvənd olunması tövsiyə edilir. ACIP, 27-45 yaş arası şəxslər üçün fərdi klinik qərar verməyi tövsiyə edir [18,19,20,21,22,23].

Əks təsirlər: 9vHPV peyvəndi ilə əlaqəli ən çox rast gəlinən əks-təsirlər aşağıdakılardır: İnyeksiya yerində reaksiyalar (peyvənd vurulduqdan sonra ilk 5 gün ərzində): ağrı, şişkinlik, eritema (qızartı), həssaslıq. Sistemik reaksiyalar (peyvənd vurulduqdan sonra ilk 15 gün ərzində): baş ağrısı, qızdırma (pyrexia), yorğunluq, ürəkbulanma.

2016-cı ildə aparılan bir araşdırma göstərib ki, bütün yaş qruplarında əks-təsirlərin tezliyi eynidir.

Həmçinin, 9vHPV peyvəndinin təhlükəsizlik profili 4vHPV (kvadivalent peyvənd) ilə müqayisə edilə bilər. 9vHPV inyeksiya yerində daha çox reaksiya törədə bilər, çünki bu peyvənddə daha çox HPV virusabənzər antigenlər və immun cavabı gücləndirən alüminium hidrokisfosfat sulfat adyuvantları var.

Peyvənddən sonra bildirilən digər əks-təsirlər üzrə müşahidələr göstərilib ki, 9vHPV peyvəndindən sonra aşağıdakı əks-təsirlər baş verə bilər: qarın ağrısı, senkop (bayılma), başgicəllənmə, huşun itirilməsi, alopesiya (saç tökülməsi), amenoreya (menstruasiyanın dayanması), anemiya, diskineziya (hərəkət pozğunluğu), miqren, tetanik və ya epileptik tutmalar.

5 illik genişmiqyaslı müşahidə tədqiqatı (1.8 milyon doz peyvənd tətbiq edilən 9-26 yaş arası şəxslər arasında) göstərilib ki, 9vHPV peyvəndindən sonra Guillain-Barré sindromu, xroniki iltihabi demiyelinizasiya polineuropatiyası və ya insult riskində statistik olaraq əhəmiyyətli artım müşahidə edilməyib. Uzunmüddətli tədqiqat nəticələri 9vHPV peyvəndinin təhlükəsiz olduğunu sübut edir.

9vHPV peyvəndinin əks-göstərişlər: Anafilaktik reaksiyalar nadir hallarda baş versə də, peyvəndin hər hansı inqrediyentinə qarşı anafilaksiya peyvənd olunmağa qarşı mütləq əks göstərişdir. 9vHPV peyvəndi aşağıdakı şəxslər üçün əks-göstəriş sayılır: maya göbələyinə (*Saccharomyces cerevisiae* – pivə mayası) qarşı allergiyası olan şəxslər çünki 9vHPV rekombinant peyvənddir və *S. cerevisiae* istifadə edilərək hazırlanır. 9vHPV və ya 4vHPV (kvadivalent HPV peyvəndi) dozalarından hər hansı birinə qarşı əvvəlki allergik reaksiyaları olan şəxslər. Müvəqqəti əks-göstərişlər (CDC tövsiyələri): orta və ya ağır kəskin xəstəliyi olan şəxslərdə peyvənd tətbiqi təxirə salınmalıdır və peyvənd yalnız xəstəliyin əlamətləri yaxşılaşdıqdan sonra vurulmalıdır. Hamiləlik zamanı 9vHPV peyvənd tətbiqi tövsiyə edilmir. 9vHPV-nin hamilə qadınlar üzərində təhlükəsizliyi öyrənilməmişdir.

2018-ci ildə aparılan heyvan tədqiqatlarında (Sprague-Dawley siçovulları üzərində) aşağıdakı nəticələr qeydə alınıb: peyvənd siçovulların reproduktiv qabiliyyətinə təsir etməyib. Dölün inkişafında

anormallıqlar müşahidə olunmayıb. Kişi siçovulların fertilitetinə (reproduktiv qabiliyyətinə) təsir etməyib.

Mövcud tədqiqatlar göstərir ki, 9vHPV heyvanlarda hamiləlik nəticələrinə mənfi təsir göstərmir, lakin hamilə qadınlarda əlavə araşdırmalara ehtiyac var. Standart protokola əsasən, əgər pasiyent hamilədirsə, peyvənd seriyası dayandırılmalı və doğuşdan sonra davam etdirilməlidir. Dərman-Peyvənd Qarşılıqlı Təsirləri - immunsupressiv müalicələr (məsələn, şüa terapiyası, antimetabolitlər, sitotoksik dərmanlar və kortikosteroidlər) HPV peyvəndinə qarşı immun cavabın zəifləməsinə səbəb ola bilər. [24,25,26,27,28, 29,30,31]

HPV infeksiyası həm qadınların, həm də kişilərin reproduktiv sisteminə mənfi təsir göstərir və beləliklə, sonsuzluğa, düşük riskinə, vaxtından əvvəl doğum təhlükəsinə səbəb ola bilər, ona görə də HPV-nin bəzi tiplərinin bədxassəli şişlərlə və spermanın keyfiyyətində dəyişikliklərlə əlaqəsi nəzərə alınaraq, geniş spektrli vaksinlər yalnız HPV ilə əlaqəli xəstəliklərin yayılmasının qarşısını almaqla kifayətlənməyərək, həm də idiopatik sonsuzluq hallarında spermanın pozğunluqları zamanı tətbiq edilməsinə əsas yarada bilər. Bundan əlavə, nəzəri baxımdan HPV-yə qarşı vaksinasıya trofoblast hüceyrələrinin apoptozunu, və nəticədə yaranan özbaşına düşük riskini azalda, beləliklə də reproduktiv texnologiyalarla daha yaxşı nəticələr əldə edilməsinə kömək edə bilər. Bu virusun insan sağlamlığına geniş təsirini nəzərə alaraq, həm qadınların, həm də kişilərin peyvənd olunması gələcək nəsillərin sağlamlığı üçün həyati əhəmiyyət daşıyır. HPV nin 6,11,16,18,31,33,45,52 və 58 növlərinin səbəb olduğu xəstəliklərin və displastik dəyişikliklərin qarşısının alınmasını global səviyyədə genişləndirmək üçün klinisistlər xəstələrə HPV peyvəndinin vacibliyi barədə məlumat verməlidirlər. Həmçinin müxtəlif ixtisaslardan olan tibb işçiləri xəstələri müxtəlif xərçəng növləri, və xərçəngönü proseslər haqqında maarifləndirməlidirlər. Xəstələrə 9vHPV peyvəndinin tövsiyə edilən üç doza ardıcılığını tamamlamağın vacibliyi izah edilməlidir, protokola riayət etmə səviyyəsini artırmaq üçün mütəmadi təqib görüşləri təşkil edilməlidir.

SUMMARY

The impact of human papillomavirus on reproductive health, its role in the development of infertility. Human papillomavirus (9vHPV) vaccine

*J.F. Gurbanova, K.G. Garayeva, A.S. Hasanova,
N.B. Majidova, U.R. Guliyeva, I.N. Niftaliyeva*
Scientific Research Institute of Obstetrics and
Gynecology, Baku, Azerbaijan

Keywords: HPV, infertility, reproductive health,
9vHPV, vaccine, indications

HPV infection negatively affects the reproductive system of both women and men and can thus cause infertility, risk of miscarriage, and the threat of premature birth, therefore, taking into account the association of some types of HPV with malignant tumors and changes in sperm quality, broad-spectrum vaccines can not only prevent the spread of HPV-related diseases, but also provide a basis for their application in cases of idiopathic infertility - sperm disorders. In addition, HPV vaccination may theoretically reduce apoptosis of trophoblast cells and the resulting risk of spontaneous abortion, thus contributing to better outcomes with assisted reproductive technologies. Given the broad impact of this virus on human health, vaccination of both women and men is vital for the health of future generations. To expand the global prevention of diseases and dysplastic changes caused by HPV types 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, and 58, clinicians should educate patients about the importance of HPV vaccination. Healthcare professionals from various specialties should also educate patients about the different types of cancer and precancerous processes. Patients should be explained the importance of completing the recommended three-dose series of HPV 9v vaccine, and regular follow-up appointments should be organized to increase compliance.

РЕЗЮМЕ

Влияние вируса папилломы человека на репродуктивное здоровье, его роль в развитии бесплодия. Вакцина против вируса папилломы человека (9vHPV)

*Дж.Ф. Курбанова, К.Г. Гараева, А.С. Гасанова,
Н.Б. Маджидова, У.Р. Кулиева, И.Н. Нифталиева*
Научно-исследовательский Институт Акушерства
и Гинекологии, Баку, Азербайджан

Ключевые слова: ВПЧ, бесплодие, репродуктивное
здоровье, 9 валентная вакцина против ВПЧ,
вакцина, показания

ВПЧ-инфекция негативно влияет на репродуктивную систему как женщин, так и мужчин и может вызывать бесплодие, выкидыш и угрозу преждевременных родов. Поэтому, учитывая связь некоторых типов ВПЧ со злокачественными новообразованиями и изменениями качества спермы, вакцины широкого спектра действия могут не только предотвратить распространение заболеваний, связанных с ВПЧ, но и обеспечить основу для их применения в случаях идиопатического бесплодия – нарушений сперматогенеза. Кроме того, вакцинация против ВПЧ теоретически может снизить апоптоз трофобластных клеток и связанный с этим риск самопроизвольного аборта, тем самым способствуя улучшению результатов вспомогательных репродуктивных технологий. Учитывая широкое влияние этого вируса на здоровье человека, вакцинация как женщин, так и мужчин имеет жизненно важное значение для здоровья будущих поколений. Для расширения глобальной профилактики заболеваний и диспластических изменений, вызванных типами ВПЧ 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 и 58, врачи должны информировать пациентов о важности вакцинации против ВПЧ. Медицинские работники различных специальностей также должны информировать пациентов о различных типах рака и предраковых состояниях. Пациентам следует объяснить важность прохождения рекомендованного трехдозового курса вакцинации против ВПЧ, а для повышения приверженности вакцинации следует организовать регулярные контрольные осмотры.

1. Башмакова Н.В,Осипенко.А.А.,Литовская.Т.В,Макутина.В.А.Классические и новые аспекты папилломавирусной инфекции: ее влияние на репродуктивную функцию. Акушерство и гинекология 2017;12 89-96
2. Alp Avcı G. İnsan papillomavirusunun Genomik Yapısı ve Proteinleri, Mikrobiyol Bul.2012,46;507-15.
3. Munoz N, Bosch FX, de Sanjose S, et al. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. N. Engl J Med 2023;348;518-27.
4. Zhang L.D, Zhang H.M, Pei J, He G.R, Sun X.F, Ki B. Investiqation on HPV viral load and high risk HPV tipes infection among patients with infertility. Zhonghua Shi Yan He Lin Chuang Bing Du Xue Za Zhi.2007;21(2):159-61.
5. Abdull Gaffar B, Kamal M.O., Hasoub A. The prevalence of abnormal cervical cytology in women with infertility. Diagn Cytopathol. 2010;38(11):791-4.
6. Pereira N, Kucharzyk KM, Estes JL. Human palillomavirus infection, infertility, and assisted reproductive outcomes. Journal of Pathogens 2015(4):1-8 doi:10.1155/2022/578423
7. Foresta C, Pizzol D, Bertoldo A, Menegazzo M, Barzon L, Garolla A. Semen washing procedures do not eliminate human papilloma virus sperm infection in infertile patients. Fertillity and sterility. 2011; 96:1077.
8. Tolen J, A., Duerksen-Hughes P., Lau K, Chan P.J. Selenium attenuates HPV-18 associated apoptosis in embryo – derived trophoblastic cells but not inner cell mass in vitro. Int. J. Reprod. Med. 2015; 2015: 562567.doi 10.1155/2015/562567.
9. Souho T, Benlemilh M, Bennani B, Human papillomavirus infection and fertility alteration; a systematic review. PloS One. 2020;10(5):e 0126936.doi: 10.1371/journal.pone.0126936.
10. Garolla A., Lenzi A., Palù G, Pizzol D., Bertoldo A., De Toni L, Spontaneus fertility and in vitro fertilization outcome: new evidence of human papillomavirus sperm infection. Fertil. Steril. 2016; 105(1):65-72 e:1 fertnstert.2015.09.018.
11. Jersoviene V, Gulevisiene Ž, Rimienė J, Butkauskas D. Human palillomavirus and infertility. Medicina (Kaunas) 2019;55(7):377, doi,10.3390/medicina505070377.
12. Noventa M., Andrisani A., Gizzo S., Nardelli G.B., Ambrisonni G. Is it time to shift the attention on early stages embryo development to avoid in conclusive evidence on HPV-related infertility: debate and proposal? Reprod. Biol. Endocrinol. 2014; 12: 48. Doi. 10.1186/1477-7827-12-48.
13. Garolla A., Engl B., Pizzol D., Ghezzi M., Bertoldo A., Bottacin A. et al. Spontaneus fertility and in vitro fertilization outcome: new evidence of human papillomavirus sperm infection. Fertil. Steril. 2016; 105(1): 65-72. E1. Doi: 10.1093/humrep/des009.
14. Petrosky E, Bocchini JA, Hariri S, Chesson H, Curtis CR, Saraiya M, Unger ER, Markowitz LE., Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Use of 9-valent human papillomavirus (HPV) vaccine: updated HPV vaccination recommendations of the advisory committee on immunization practices. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2015 Mar 27;64(11):300-4. [PMC free article] [PubMed]
15. Moreira ED, Block SL, Ferris D, Giuliano AR, Iversen OE, Joura EA, Kosalaraksa P, Schilling A, Van Damme P, Bornstein J, Bosch FX, Pils S, Cuzick J, Garland SM, Huh W, Kjaer SK, Qi H, Hyatt D, Martin J, Moeller E, Ritter M, Baudin M, Luxembourg A. Safety Profile of the 9-Valent HPV Vaccine: A Combined Analysis of 7 Phase III Clinical Trials. Pediatrics. 2016 Aug;138(2) [PubMed]
16. Meites E, Szilagyi PG, Chesson HW, Unger ER, Romero JR, Markowitz LE. Human Papillomavirus Vaccination for Adults: Updated Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2019 Aug 16;68(32):698-702. [PMC free article] [PubMed]
17. O'Leary ST. Why the American Academy of Pediatrics recommends initiating HPV vaccine at age 9. Hum Vaccin Immunother. 2022 Nov 30;18(6):2146434. [PMC free article] [PubMed]
18. American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Adolescent Health Care, American College of Obstetricians and Gynecologists' Immunization, Infectious Disease, and Public Health Preparedness Expert Work Group. Human Papillomavirus Vaccination: ACOG Committee Opinion, Number 809. Obstet Gynecol. 2020 Aug;136(2):e15-e21. [PubMed]

19. Drugs and Lactation Database (LactMed®) [Internet]. National Institute of Child Health and Human Development; Bethesda (MD): Aug 15, 2024. Human Papillomavirus Vaccines. [PubMed]
20. Brotherton JM, Gold MS, Kemp AS, McIntyre PB, Burgess MA, Campbell-Lloyd S., New South Wales Health HPV Adverse Events Panel. Anaphylaxis following quadrivalent human papillomavirus vaccination. *CMAJ*. 2008 Sep 09;179(6):525-33. [PMC free article] [PubMed]
21. Signorelli C, Odone A, Ciorba V, Cella P, Audisio RA, Lombardi A, Mariani L, Mennini FS, Pecorelli S, Rezza G, Zuccotti GV, Peracino A. Human papillomavirus 9-valent vaccine for cancer prevention: a systematic review of the available evidence. *Epidemiol Infect*. 2017 Jul;145(10):1962-1982. [PMC free article] [PubMed]
22. Neha R, Subeesh V, Beulah E, Gouri N, Maheswari E. Postlicensure surveillance of human papillomavirus vaccine using the Vaccine Adverse Event Reporting System, 2006-2017. *Perspect Clin Res*. 2020 Jan-Mar;11(1):24-30. [PMC free article] [PubMed]
23. Sundaram ME, Kieke BA, Hanson KE, Belongia EA, Weintraub ES, Daley MF, Hechter RC, Klein NP, Lewis EM, Naleway AL, Nelson JC, Donahue JG. Extended surveillance to assess safety of 9-valent human papillomavirus vaccine. *Hum Vaccin Immunother*. 2022 Dec 30;18(7):2159215. [PMC free article] [PubMed]
24. Wise LD, Wolf JJ, Plitnick LM. Evaluation of a 9-valent HPV vaccine in Sprague-Dawley rats: Nonclinical studies assessing general, reproductive, and developmental toxicity. *Vaccine*. 2018 Oct 15;36(43):6401-6407. [PubMed]
25. Markowitz LE, Dunne EF, Saraiya M, Chesson HW, Curtis CR, Gee J, Bocchini JA, Unger ER., Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Human papillomavirus vaccination: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep*. 2014 Aug 29;63(RR-05):1-30. [PubMed]
26. Clark EM, Pippin MM. StatPearls [Internet]. StatPearls Publishing; Treasure Island (FL): Aug 17, 2023. Safe and Effective Administration of Vaccines and Epinephrine Autoinjection. [PMC free article] [PubMed]
27. LoVerde D, Iweala OI, Eginli A, Krishnaswamy G. Anaphylaxis. *Chest*. 2018 Feb;153(2):528-543. [PMC free article] [PubMed]
28. Perkins RB, Legler A, Jansen E, Bernstein J, Pierre-Joseph N, Eun TJ, Biancarelli DL, Schuch TJ, Leschly K, Fenton AT, Adams WG, Clark JA, Drainoni ML, Hanchate A. Improving HPV Vaccination Rates: A Stepped-Wedge Randomized Trial. *Pediatrics*. 2020 Jul;146(1) [PubMed]
29. Sonawane K, Lin YY, Damgacioglu H, Zhu Y, Fernandez ME, Montealegre JR, Cazaban CG, Li R, Lairson DR, Lin Y, Giuliano AR, Deshmukh AA. Trends in Human Papillomavirus Vaccine Safety Concerns and Adverse Event Reporting in the United States. *JAMA Netw Open*. 2021 Sep 01;4(9):e2124502. [PMC free article] [PubMed]
30. Castle PE, Maza M. Prophylactic HPV vaccination: past, present, and future. *Epidemiol Infect*. 2016 Feb;144(3):449-68. [PubMed]
31. Printz C. FDA approves Gardasil 9 for more types of HPV. *Cancer*. 2021 Apr 15;121(8):1156-7. [PubMed]