

Значение современных методов диагностики папилломавирусной инфекции на доклинической и ранней клинической стадии

В.А. Товстановская, В.Н. Воробей-Виховская, О.Ю. Крук

Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца, г. Киев

В статье рассмотрены вопросы социального значения папилломавирусной инфекции. Изложены основные биологические механизмы функционирования вируса в организме человека. Обсуждаются возможности современной лабораторной диагностики и диагностическая ценность методик исследования.

Ключевые слова: вирус папилломы человека, папилломавирусная инфекция, канцерогенез.

У каждого века свои болезни. В каждый исторический период развития человечества определенный инфекционный возбудитель занимал господствующее положение по распространенности и угрозе обществу. Чем более угрожающе заболевание, тем больше сил уделяют его исследованию. Со временем наука находит методы борьбы с болезнями, заболеваемость падает, и экологическую нишу занимают новые, неизученные возбудители инфекционных процессов.

В группе инфекций, передающихся половым путем (ИППП), также меняется распространенность различных возбудителей. Наблюдается увеличение доли микст-инфекций, условно-патогенных микроорганизмов и вирусных поражений. В последние десятилетия одной из самых распространенных ИППП стал вирус папилломы человека (ВПЧ). При скрининговых обследованиях установлено, что ВПЧ инфицированы более 34% женщин старше 19 лет, а среди пациенток гинекологических клиник доля инфицированных ВПЧ достигает 44,9%. Известно, что благоприятным условием для развития вирусной инфекции является снижение иммунитета и нарушение нормального биоценоза влагалища. Поэтому среди пациенток с бактериальным вагинозом этот показатель варьирует в пределах 60–90%.

Участие ВПЧ в этиологии и патогенезе раковых и предраковых заболеваний шейки матки в последнее время считается доказанным фактом. Известно, что инфицированность папилломавирусной инфекцией (ПВИ) увеличивает риск развития дисплазии в 10 раз [1]. По данным ряда авторов, при дисплазии средней и тяжелой степени тяжести в 62% случаев диагностируется вирусное поражение [21]. Многие исследования свидетельствуют, что этот вирус обнаруживается у 95–98% женщин с дисплазиями шейки матки, и, по представлениям современных ученых, он является пусковым фактором в развитии этой патологии [2, 3, 20]. В большинстве исследований в 80 – 100% случаев рака шейки матки был обнаружен ВПЧ. При этом существует грубая корреляция между частотой рака шейки матки и выявляемостью ВПЧ в популяции. Так, в странах с высокой частотой данного заболевания выявляемость ВПЧ находится в пределах 10–20%, а в странах с низкой частотой – 5–10% [4].

Ввиду доступности профилактики рак шейки матки является одним из самых предотвратимых онкологических заболеваний женского населения, но все-таки остается одним из самых распространенных среди них. Он занимает второе по частоте место после рака молочной железы среди онкологических причин смерти женщин до 45 лет. Ежегодно в мире регистрируется более 500 000 случаев этого заболевания [5].

Учитывая распространенность рака шейки матки в популяции, папилломавирусную инфекцию можно считать социальной проблемой. Широкое распространение ВПЧ в сумме с онкогенным потенциалом делают данную патологию одной из самых актуальных проблем современной гинекологии.

Для правильного применения современных методов диагностики ВПЧ, интерпретации полученных результатов и выработки адекватной тактики ведения пациенток с ВПЧ необходимо понимание биологических закономерностей функционирования вируса.

ВПЧ является ДНК-содержащим вирусом и принадлежит к семейству Papovaviridae. Все ВПЧ имеют кольцевую двунитчатую ДНК с молекулярной массой около 5×10^6 дальтон [5], состоящую из около 8 тыс. пар оснований [6]. ДНК ВПЧ включает 8 открытых рамок считывания (генов). Вирус имеет форму икосаэдра, состоящего из 72 капсомеров и содержит два капсидных белка (L1, L2), играющих важную роль в процессе инфицирования клеток человека. Диаметр вириона 55 нм. ВПЧ может длительно существовать на поверхности различных предметов, а также в воде и воздухе [7].

Вирус обладает тропностью к эпителиальным клеткам человека (клетки кожи и слизистых оболочек). Отличительной особенностью ВПЧ является его тканевая специфичность [7].

По нуклеотидной последовательности и антигенным свойствам капсидов различают порядка 100 типов ВПЧ [5]. ВПЧ включают пять эволюционных групп. Альфа-группа ВПЧ состоит более чем из 60 типов. Вирусы именно этой группы поражают эпителий шейки матки и чаще всего выявляются в опухолевых тканях больных раком шейки матки. Более 90% всех охарактеризованных на сегодня ВПЧ входят в альфа- и бета-группы. ВПЧ, входящие в бета-, гамма-, мю- и ню- группы, паразитируют в клетках кожи человека.

Значимые для акушера-гинеколога типы ВПЧ передаются преимущественно половым путем. Внедрение ВПЧ происходит на уровне незрелых клеток эпителия кожи и слизистых оболочек (базальный слой) [5, 6]. В норме базальный слой эпителия не имеет контакта с внешней средой. Следовательно, нарушение целостности и архитектоники эпителиального пласта (микротравмы) облегчает внедрение вируса. По-видимому, вирусу требуется два рецептора на эпителиальной клетке для эффективного проникновения внутрь последней. Полагают, что этими рецепторами являются гепарансульфат протеингликан и $\alpha 6$ -интегрин. Клетки, содержащие вирусы, пролиферируют, продолжая свой жизненный цикл. Однако пролиферирующие клетки эпителия не способны поддерживать полный жизненный цикл вирусов. Поэтому на начальных стадиях инфекционного процесса вирус существует в клетках базального слоя эпителия в виде устойчивых эписом (без интеграции генома вируса в геном клетки-хозяина). Зараженная клетка может содержать от 10 до 200 эписом [8]. Продукции вирусных частиц при этом не происходит.

При делении зараженных клеток базального слоя эпителия геном вируса передается в дочернюю клетку. После перемещения клеток в поверхностные слои эпителия начинается продукция новых вирусных частиц. Полный цикл развития вируса происходит только в дифференцированных кератиноцитах.

Однако транскрипция вирусной ДНК начинается уже через 12 ч после инфицирования клетки. ВПЧ продуцирует 8 белков. Продукция их происходит в определенной последовательности. Поэтому белки делят на ранние и поздние. Из 8 белков 6 являются ранними (обозначаются буквой Е) и 2 – поздними (обозначаются буквой Н). Ранние белки обеспечивают транскрипцию и репликацию вирусной ДНК, повреждение и опухолевое перерождение клеток эпителия. Поздние белки Н1 и Н2 относятся к капсидным белкам. В частности, Н1 является основным капсидным белком, а белок Н2 – минорным капсидным белком с ДНК-связывающими функциями. Основной капсидный белок ВПЧ Н1, вероятно, выполняет функцию распознавания клеточного рецептора, т.е. ответственен за инфицирование клеток базального слоя эпидермиса.

Первыми в клетках базального слоя начинают вырабатываться ранние белки Е1 и Е2 [8]. Ранний белок Е1 обладает функциями АТФазы и хеликазы. Хеликаза представляет собой фермент, расплетающий ДНК [6]. Е2 играет ключевую роль в способности вирусной эписомы «заякоривать» митотические хромосомы клетки. Кроме того, белок Е2 представляет собой транскрипционный модулятор, регулирующий активность промоторов ранних белков и экспрессию вирусных онкогенов (Е6 и Е7). Благодаря сайт-специфическому связыванию белок Е2 может проявлять функции как транскрипционного активатора, так и репрессора путем дополнительного взаимодействия с клеточными транскрипционными факторами. Установлено, что поддержание инфицированности клеток обеспечивается ранними белками Е1 (хеликаза) и Е2. Именно Е2 контролирует передачу эписомной (цитоплазматической) вирусной ДНК дочерним клеткам в процессе клеточного деления. В эксперименте генетически модифицированные вирусы, с «выключенными» генами белков Е1 и Е2, не могут эффективно поддерживать инфицирование клеток базальных слоев эпителия [6, 8].

Функция гена и белка Е4 остается не до конца ясной. Предполагается, что этот белок вовлечен в контроль репликации ДНК, в частности формирования ковалентно замкнутых форм ДНК, способных интегрироваться в зрелые вирусные частицы. Этот белок отличается значительной вариабельностью среди различных типов и подтипов ВПЧ. Белок Е4 вызывает дезинтеграцию клеточного скелета. Проявление этой уникальной функции сопровождается также олигомеризацией. Предполагается, что взаимодействие с цитоскелетом высокоспецифично и ограничено только специфическим распознаванием кератиновых филаментов [6, 9, 10].

Белки Е5, Е6 и Е7 являются онкогенами. В злокачественных опухолях вирусный геном персистирует, как правило, в интегрированной форме, причем разрыв в вирусном геноме, необходимый для встраивания в клеточный, происходит в основном в рамках Е1–Е2. Интактными остаются участки ДНК, кодирующие онкогенные белки.

Онкобелки Е6 и Е7 обладают онкогенным потенциалом, который существенно возрастает при совместной экспрессии. Вирусные гены способны функционально кооперировать в процессе клеточной трансформации. Е6 может потенцировать нарушение контроля за регуляцией размножения путем ингибирования апоптоза, направляемого Е7.

Онкобелок Е5 относится к белкам со слабой трансформирующей активностью в отношении клеток грызунов. При онкогенной трансформации клеток в своей активности он

зависит от белка Е7. В настоящее время доказано, что иммортализация кератиноцитов происходит под влиянием белков Е5 и Е7. На основании детальных исследований вируса бычьей папилломы установлено, что белок Е5 нарушает процессы передачи клеточных сигналов на уровне лиганд–рецептор.

Активность генов, кодирующих онкобелки, нарушает нормальное созревание эпителиоцитов: инфицированные клетки не вступают на путь терминальной дифференцировки, а остаются в S-фазе клеточного цикла, т.е. сохраняют способность к синтезу ДНК и делению.

Однако известно, что каждая клетка человеческого организма, за исключением стволовых, способна к ограниченному числу делений (около 50–60). В основе работы такого счетно-ограничительного механизма лежит прогрессивное укорочение длины теломер в результате неполной репликации концевых участков хромосом в каждом из митотических циклов. Однако в клетках с активной теломеразой – ферментом, осуществляющим элонгацию de novo теломерных повторов ДНК, или при активизации других, так называемых альтернативных механизмов удлинения теломер может происходить отмена ограничения на число делений. Обнаружено, что активность теломеразы контролируется онкобелком Мус. Е6 обладает способностью повышать экспрессию Мус, что приводит к активации теломеразы.

Таким образом, механизмы вирусного канцерогенеза способны привести к иммортализации клеток (приобретению способности к неограниченному делению).

Накопление мутаций клетками, инфицированными ВПЧ высокого онкогенного риска, служит одним из важных путей их злокачественного перерождения. Этот процесс становится возможным вследствие нарушения исполнения в этих клетках генетической программы контроля степени целостности ДНК – апоптоза, ключевой составляющей которого является ненарушенная экспрессия онкосупрессорного белка р53.

Вирусные белки способны изменять клеточный цикл посредством связывания с онкосупрессорными белками. Е6 связывается с опухолевым супрессорным белком р53, а Е7 с другим супрессорным белком Rb, кодируемым геном ретинобластомы. Прочность образованной связи, степень инактивации указанных супрессорных белков определяют выраженность дальнейшей трансформации клетки.

В зависимости от способности вызывать трансформацию инфицированного вирусом эпителиального пласта в рак выделяют высокоонкогенные, среднеонкогенные и низкоонкогенные типы ВПЧ. Степень онкогенного риска зависит от свойств ранних генов [5]. К вирусам низкого онкогенного риска относят 6, 11, 42, 43, 44 и 73-й типы. Вирусы типов 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 и 68-го отнесены к высокоонкогенным видам, способным при определенных условиях вызвать злокачественный процесс [11, 12]. Вывод об онкогенном потенциале определенных штаммов был сделан на основании масштабных исследований по выявлению ВПЧ при определенных патологических состояниях. Так, ВПЧ 6 и 11-го типов являются причиной остроконечных кондилом, часто идентифицируются при дисплазии легкой и средней степени тяжести и редко связаны с опухолями шейки матки. ВПЧ 16 и 18-го типов преобладают над другими видами при раке шейки матки: ВПЧ-16 выявляется в 70% случаев, ВПЧ-18 – в 10–20% [13–15]. Наиболее часто встречается 16-й тип, который определяется в 21% случаев CIN I, в 57% – CIN II–III. С инфекцией типов 16 и 18 ассоциировано 67–93% случаев рака шейки матки. При этом ВПЧ-18 встречается в 2 раза реже, чем ВПЧ-16 [13, 16]. Однако ВПЧ-18 связан с развитием аденокарцином, быстрым темпом опухолевой прогрессии и низким уровнем дифференцировки инфицированного эпителия [17]. Штаммам 16 и 18-го типов при-

надлежит ведущая роль в патогенезе рака шейки матки на территории стран Европы, США, Австралии, в то время как в Японии с наибольшей частотой при патологии шейки матки встречаются ВПЧ 52, 16 и 58-го типов, а в Мексике – 16 и 58-го типов [18].

Время, проходящее от момента первичного инфицирования до стадии клинических проявлений, может варьировать и определяется, главным образом, титром инфекционных частиц. Низкий титр, как правило, приводит к формированию латентной инфекции (носительство). Высокий титр, напротив, способствует активному канцерогенезу.

Показано, что ВПЧ могут оказывать различное действие на слизистую оболочку. Так, проявлением продуктивного воздействия являются папилломы и кондиломы, а результатом трансформирующего действия могут быть внутриэпителиальные поражения (дисплазия, инвазивный рак) [5, 22].

Инфицированные ВПЧ базальные клетки активно пролиферируют, оставаясь при этом незрелыми. Митотическая активность инфицированных клеток, по-видимому, определяется уровнем экспрессии в них ингибиторов циклин-зависимых киназ p21 и p27, и в ряде случаев способность белка E7 управлять делением клетки ограничивается только теми эпителиоцитами, в которых уровень экспрессии этих ферментов достаточно низок. Вследствие прогрессивного увеличения клеточной массы незрелые инфицированные эпителиоциты постепенно вытесняют нормальные клетки. Продвигаясь от нижних слоев к поверхностным, пораженные клетки нарушают физиологическое строение слоев эпителия и выходят на поверхность. На этом этапе патологические изменения становятся доступными визуальному исследованию.

В зависимости от распространенности описанного процесса в толще эпителиального пласта шейки матки выделяют степени цервикальной интраэпителиальной неоплазии (ЦИН, CIN).

CIN I поражает 1/3 толщи многослойного плоского эпителия и может сочетаться с отеком и вакуолизацией клеток промежуточного слоя. CIN II поражает от 1/3 до 2/3 толщи эпителиального пласта. Кроме вышеуказанных симптомов, наблюдается нарушение полярности расположения эпителия. CIN III распространяется на всю толщу эпителия, однако не выходит за пределы базальной мембраны. Деление многослойного плоского эпителия на слои отсутствует. В клетках базального и парабазального типов выражены явления клеточного и ядерного атипизма. CIN III характеризуется хромосомной анеуплоидией, генетической нестабильностью и склонностью к озлокачествлению.

CIN I ассоциируется с ВПЧ как высокого, так и низкого риска (хотя ВПЧ высокого риска преобладает) [19]. Большинство очагов поражения при CIN I поддерживают полный цикл развития ВПЧ. При этом экспрессия вирусных генов четко регулируется, происходит экспрессия поздних генов и сборка вирусов. CIN III ассоциируется с ВПЧ высокого риска. Из-за нарушений дифференцировки клеток в очагах тяжелой дисплазии нет условий для поддержания полного цикла развития ВПЧ. Экспрессии поздних генов нет или она мала. Последовательности вирусной ДНК встраиваются в геном эпителиальных клеток. В результате клетки начинают вырабатывать онкопротеины E6 и E7 [8]. Запускаются механизмы канцерогенеза с последующим формированием способности к метастазированию. Полагают, что ключевая роль в этом процессе принадлежит онкопротеину E6, способному посредством связывания определенного домена клеточной ДНК вызывать пролиферацию супрабазальных клеток эпителия и, нарушая нормальный процесс адгезии, определять способность опухоли к метастазированию [7].

CIN является пограничным состоянием, способным к регрессии, стабилизации и прогрессии – переходу в преинвазивный и инвазивный рак. Риск озлокачествления зависит от стадии развития процесса. CIN может существовать долгие годы. CIN I может регрессировать. CIN II и CIN III чаще переходит в рак. Существует мнение, что последовательное развитие процесса от CIN I до инвазивной карциномы занимает около 5 лет [4]. По данным ряда исследователей, этот процесс более длительный и занимает в среднем 13–15 лет и придают большое значение возможности его самопроизвольной регрессии. Согласно этой точке зрения, вероятность самопроизвольного обратного развития CIN в зависимости от степени ее тяжести при CIN I составляет 70–90%, при CIN II – 40–70% и при CIN III – 35–45% [11, 13].

Современные методы исследования предоставляют врачу множество ценных данных о характере патологического процесса у конкретной пациентки. В этой ситуации необходимо четкое понимание практикующим специалистом диагностической ценности каждой диагностической методики и характера влияния полученной информации на дальнейшую врачебную тактику.

В нашей стране к диагностике ПВИ прибегают чаще после обнаружения патологических изменений на шейке матки. Врачебная тактика определяется, как правило, тяжестью этих изменений. Однако больше всего вопросов и разночтений существуют в ситуации диагностики ПВИ в доклинической стадии на этапе ранних клинических проявлений.

Сегодня цитологический анализ мазка называют золотым стандартом диагностики дисплазии шейки матки. Благодаря высокой достоверности и экономической доступности метод стал скрининговым. По данным различных исследований, чувствительность этого метода составляет от 51 до 85% [3, 22]. Однако значимость цитологического метода трудно переоценить. Разновидностью цитологического метода является тонкослойное цитологическое исследование на жидкостной основе и компьютерное автоматическое цитологическое исследование. Цитологическое исследование также позволяет выявить маркеры ПВИ – койлоциты – клетки со сморщенными ядрами, окруженными прозрачным ободком (похожие на изюм), которые являются резервуаром для ВПЧ.

Ценную информацию о состоянии шейки матки можно получить с помощью кольпоскопии. Однако метод не решает вопроса диагностики доклинических стадий процесса. Кольпомикроскопия является фактически прижизненным гистологическим изучением влажной части шейки матки. Согласно статистическим данным, результаты кольпомикроскопии и гистологического исследования совпадают в 97,5% случаев [19]. Но этот метод высокотехнологичен и малодоступен.

Присутствие вируса в организме констатируется после определения вирусной ДНК в цервикальном соскобе. С этой целью успешно применяют метод полимеразной цепной реакции (ПЦР). Чувствительность методов по определению ДНК вируса, по данным многочисленных исследований, составляет от 82 до 96% [3, 22]. Однако один лишь факт наличия ВПЧ не может служить достаточным основанием для тех или иных действий врача. Существует мнение, что в 50% случаев ПВИ вирус выводится из организма женщины в течение 1 года, а в 85% случаев – в течение 4 лет [5]. Учитывая, что вероятность варианта развития инфекционного процесса по пути самопроизвольной элиминации, продуктивного или трансформирующего действия зависит от типа ВПЧ, целесообразно генотипирование вируса. Типирование ВПЧ позволяет прогнозировать степень онкогенного риска, а следовательно, ключевым образом

влияет на врачебную тактику. Кроме того, выявление нескольких генотипов вируса ассоциировано с менее благоприятным прогнозом течения заболевания и более высоким риском персистенции.

Важным с диагностической точки зрения является тот факт, что повторное инфицирование ВПЧ одного и того же генотипа после элиминации практически невозможно. В этом контексте при выявлении одних и тех же типов ВПЧ при повторном тестировании в динамике можно говорить о стойкой персистенции. Выявление в ходе повторных обследований разных типов свидетельствует о новом инфицировании с возможной последующей элиминацией. Получать подобную информацию тем более важно, так как опасность представляет именно хроническая персистентная форма инфекции, недавнее же инфицирование наиболее вероятно спонтанно излечивается.

Отличить острую и хроническую фазу инфекции помогает также определение иммунного ответа макроорганизма на возбудитель. Серологические диагностические методики основаны на выявлении специфических иммуноглобулинов в сыворотке крови пациентки. Соотношение IgM и IgG позволяет дифференцировать острый и хронический процесс. Как известно, IgM вырабатываются при первичном контакте с возбудителем. В ходе формирования клеточной памяти нарастает титр IgG в то время как титр IgM снижается. Следовательно, постоянно высокий титр IgM на фоне изменения генотипического спектра ВПЧ подтверждает наличие повторной инфекции, что свидетельствует о благоприятном прогнозе в отношении самопроизвольной элиминации вируса. Титр IgG в этой ситуации также может быть повышен вследствие предыдущих эпизодов инфицирования ВПЧ других типов. Если в таком случае определение IgG было единственным скрининговым тестом, на основании повышения этого показателя может быть сделан ложный вывод о персистирующей инфекции и неблагоприятном прогнозе. Постоянный спектр генотипов ВПЧ, повышенный титр IgG и снижение титра IgM являются признаками вирусной персистенции.

Количественное определение вирусной ДНК методом ПЦР также имеет прогностическое значение. Учитывая, что массивность инфицирования прямо влияет на склонность к латентному носительству или активному инфекционному процессу, высокие титры ВПЧ являются основанием к отнесению пациентки к группе высокого риска.

Учитывая экономическое благосостояние граждан в соотношении со стоимостью описанных анализов, каждый клиницист сталкивается с проблемой минимально достаточного набора методов исследования. Целесообразность цитологического исследования и кольпоскопии (при наличии технической возможности) не вызывает сомнения. Что же касается молекулярно-генетических и серологических методов, то, видимо, отправной точкой исследований может стать качественное выявление ВПЧ высокого онкогенного риска с типированием. Такое мнение основано на том, что простое качественное тестирование на ВПЧ все равно потребует детализации в случае положительного результата, который весьма вероятен в виду распространенности инфекции, а более сложные обследования могут не понадобиться, если будут выявлены низкоонкогенные типы ввиду их склонности к самоэлиминации. Определение высокоонкогенных типов ВПЧ требует от лечащего врача более пристального внимания, определения степени риска на основании расширенного обследования.

Знание о цикле развития ВПЧ в организме и свойствах вирусных белков открывают новую страницу в диагностике

ПВИ. Разрабатываются методы молекулярно-биологической диагностики папилломавирусной инфекции, основанные на оценке экспрессии генов E2 и E6, E7 [3, 12]. Уровень мРНК онкогенов E6/E7 ВПЧ 16-го типа определяют методом количественной ПЦР с обратной транскрипцией в режиме реального времени.

Учитывая новизну метода, накоплено недостаточное количество экспериментального материала для принятия окончательных выводов. Однако логическая последовательность в оценке клинической ситуации на основании данных об активности онкобелков следующая. Повышенная экспрессия генов E6 и E7 и высокий уровень соответствующих белков являются признаком опухолевой трансформации и свидетельствуют о негативном прогнозе. Активная репликация данных белков происходит после интеграции вирусного генома в клеточный. В ходе этого процесса ген E2 подвергается делеции. Так как белок E2 является регулятором экспрессии E6 и E7, утрата его приводит к снятию ограничений с продукции последних. Следовательно, уменьшение экспрессии E2 напрямую связано с повышенной продукцией онкогенов и также является неблагоприятным прогностическим признаком.

По уровню экспрессии генов капсидных белков можно судить о законченности цикла вирусной репликации. Теоретически к имеющимся на данный момент противовирусным препаратам могут быть чувствительны только вирусы с полным циклом репликации. После интеграции вирусного генома в клеточную ДНК такая терапия бесперспективна.

Таким образом, современные методы диагностики дают возможность специалисту, компетентному в биологических закономерностях существования вируса и взаимодействия его с макроорганизмом, объективно оценить ситуацию, адекватно определить степень риска и выработать оптимальную тактику. Определение онкогенного потенциала с помощью описанных методик позволяет сделать выбор между рутинным наблюдением и активным обследованием на доклинической стадии, консервативным или оперативным лечением ранних клинических проявлений, своевременной диагностикой и ранним началом лечения процессов опухолевой трансформации.

Значення сучасних методів діагностики папіломавірусної інфекції на доклінічній та ранньої клінічній стадії

В.А. Товстановська, В.Н. Воробей-Виховська, О.Ю. Крук

У статті розглянуті питання соціального значення папіломавірусної інфекції. Викладені основні біологічні механізми функціонування вірусу в організмі людини. Обговорюються можливості сучасної лабораторної діагностики й діагностична цінність методик дослідження.

Ключові слова: вірус папіломи людини, папіломавірусна інфекція, канцерогенез.

Importance of modern diagnostics methods of the papillomavirus infection during preclinical and early clinical stage

V.A. Tovstanova, V.N. Vorobei-Vikhovskaia, O.Y. Kruk

In the title are observed the questions of a social important of HPV infection. The title deals with the main biological mechanisms of virus existent in a human's organism. The possibility of today's laboratory diagnostic and the diagnostic price of the exploration methods are discussed.

Key words: Human papilloma virus, papilloma virus infection, cancerogenesis.

ЛИТЕРАТУРА

1. Рудакова Е.Б., Панова О.Ю., Во-трина И.Р. Возрастные особенности патологии шейки матки // Гинекология. – 2004. – Т. 6, № 4.
2. Товстановская В.А., Воробей-Виховская В.Н., Крук О.Ю. Причины возникновения дисплазии шейки матки у девочек-подростков // Здоровье женщины. – 2010. – № 2.
3. Товстановская В.А., Бондаренко Н.П., Воробей-Виховская В.Н., Крук О.Ю. Диагностика и лечение дисплазии шейки матки // Здоровье женщины. – 2010. – № 3.
4. Гуркин Ю.А. Детская и подростковая гинекология – М., 2009.
5. Исаков В.А., Ермоленко Д.К., Кутуева Ф.Р. и др. Использование циклоферона в терапии папилломавирусной инфекции.
6. Киселев В.И., Ашрафян Л.А., Бударина С.О. и др. Этиологическая роль вируса папилломы человека в развитии рака шейки матки: генетические и патогенетические механизмы, возможности терапии и профилактики // Гинекология. – 2004. – Т. 6, № 4.
7. Папилломавирусная инфекция как фактор репродуктивного риска / Н.М. Подзолкова Л.Г. Созаева Е.Н. Кошель и др. – 2008.
8. <http://www.rusmg.ru>
9. Киселев В.И., Киселев О.И. Вирусы папилломы человека в развитии рака шейки матки. – СПб.–М.: Роза мира, 2003.
10. Phelps W.C., Barnes J.A. and Loba D.C. Human papillomavirus: molecular targets and prospects for antiviral therapy // Internat Antiviral News. – 1999. – V. 7. – P. 4–8.
11. Чайка В.К., Кравчук И.И., Берестовой О.О. Особливості фонових та переддуплинних процесів епітелію шийки матки у сексуально активних дівчат-підлітків // Здоровье женщины. – 2005. – № 3 (23). – С. 113–118. <http://www.7gy.ru/content/view/1074/109/>
13. De Villiers E.-M. Human papillomaviruses, Topics in microbiology and Immunology. – Berlin, 1994. – Vol. 186. – P. 1–13.
14. Ikenberg H. //Int. J. Cancer. – 1994. – Vol. 59. – P. 322–326.
15. Zur Hausen H., Shneider A., Ed. Howly P.M., Salzman N.P. // The Papovaviride. Vol.2 the papillomaviruses. Plenum. – New York, 1987.
16. Barnes W., Delgado G., Kurman R. et al. //Gynecol. Oncol. – 1988. – Vol. 29. – P. 267–273.
17. Chen T., Chen A., Hseih C. et al. //Oncogene. – 1993. – № 8 – P. 1511–1518
18. Хміль С.В., Федорейко Л.Д. і співавт. Роль факторів ризику у виникненні дисплазії шийки матки//Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. 2009. – № 2. – С. 87–91.
19. Голота В.Я., Бенюк В.Я. Гинекология. – К., 2004. – С. 391–402.
20. <http://www.health-ua.org/faq/art/103/> (Портал “Здоровье Украины”)
21. Заболевания шейки матки: Клинические лекции / Под ред. В.Н. Прилепской. – М., 1997
22. Гайдук С.Н., Атласов В.О., Измайлов Р.М. и др. Патология шейки матки и эндометрия / Учебное пособие. – СПб.: Издание ГПМА, 2004.
23. Березовская Е.П. Дисплазии шейки матки: лечить или не лечить?//Медицинские аспекты здоровья женщины. – 2007. – № 4 (7).
24. Кондратьева Е.А. Алгоритм диагностики и ведения больных с патологией шейки матки // Гинекология. – 2003. – Т. 05, № 4.
25. Fahey M.T., Irwig L., Macaskill P. Meta-analysis of PAP test accuracy // American J. of Epidemiology. – 1995. – Vol. 141. – P. 680–689.
26. Белокриницкая Т.Е., Пономарева Ю.Н., Мочалова М.Н. / Патент Российской Федерации RU2273855 от 15.06.2004.
27. Луценко Н.С., Волошина Н.Н., Ганжий И.Ю. Оптимизация радиоволнового лечения дисплазии шейки матки// <http://adalyn.at.ua>
28. Шарাপова Е.И., Синегуб И.Е. оценка применения радиоволновой хирургии в гинекологии. Особенности подхода к диагностике и лечению шейки матки. <http://adalyn.at.ua>
29. Moberg M. Type-specific associations of human papillomavirus load with risk of developing cervical carcinoma in situ / M. Moberg, I. Gustavsson, U. Gyllensten //Int. J. Cancer. – 2004. – Vol. 112, 5. – P. 854–859.

Н О В О С Т И М Е Д И Ц И Н Ы

ПОЧЕМУ БЕРЕМЕННЫМ СЛЕДУЕТ
ИЗБЕГАТЬ ПРИЕМА АНТИДЕПРЕССАНТОВ

Многие западные исследователи неоднократно отмечали повышенную склонность беременных к развитию депрессии- соответственно немало будущих матерей принимают антидепрессанты. Но, как предупреждают ученые из Канады, такие лекарства отнюдь не безобидны.

Ученые из университета канадского города Монреаль (University of Montreal, Quebec, Canada) предупреждают о ранее неизвестной опасности, которой грозит здоровью будущих матерей прием антидепрессантов в период беременности.

Речь идет о достаточно современных и очень распространенных препаратах из класса селективных ингиби-

торов обратного захвата серотонина (СИОЗС).

Канадские авторы указывают на то, что депрессивные состояния у беременных в последние 1-2 десятилетия стали наблюдаться чаще, чем ранее - ученые считают, что сейчас до 20% будущих матерей подвержены этому недугу, и очень многие из них (до 14%) вынуждены прибегать к помощи лекарственных средств, среди которых СИОЗС занимают лидирующее место.

Между тем, прием подобных препаратов беременными способен вызвать стойкое повышение артериального давления, что в свою очередь может привести к развитию такого заболевания как преэклампсия, представляющего

угрозу здоровью как матери, так и нерожденного ребенка.

Авторы наблюдали 1 216 беременных, часть из которых принимала различные антидепрессанты, ингибиторы обратного захвата серотонина.

Анализ данных о состоянии здоровья всех участниц показал, что прием СИОЗС повышал риск развития гипертензии на 60% (с 2% в группе женщин, не принимавших таких препаратов, до 3,2% среди получавших лечение СИОЗС).

Ученые также подчеркивают тот факт, что еще более увеличивал риск возникновения гипертензии (на 81%) прием пароксетина, тоже относящегося к СИОЗС.