

АКУШЕРСТВО, ГІНЕКОЛОГІЯ ТА РЕПРОДУКТОЛОГІЯ

УДК 618

© В.М.БЛАГОДАТНИЙ, 2014

В.М.Благодатний

ТАКСОНОМІЧНІ РІЗНОВИДИ PAPILLOMAVIRUS В КАНЦЕРОГЕНЕЗІ РЕПРОДУКТИВНОЇ СИСТЕМИ

Національна медична академія післядипломної освіти
імені П.Л.Шупика

Вступ. Папіломавіруси (ВПЛ) широко розповсюджені в популяції людей. Вважається, що ВПЛ інфіковано майже три чверті сексуально активних дорослих людей по всьому світу. Шляхи інфікування, висока контагіозність ВПЛ, онкогенні властивості збудника зумовлюють потенційну небезпеку щодо інфікування для кожної людини, проте ця небезпека є найвищою для жінок репродуктивного віку.

Мета. Розробка алгоритму корекції порушень мікробіоценозу піхви і ранньої профілактиці раку шийки матки (РШМ).

Методи. ВПЛ не можна культивувати та виділяти в культурах клітин в умовах *in vitro*, тому провідне місце в практиці лабораторної діагностики ПВІ займають молекулярні методи, при цьому клінічно патологія (за МКХ–Х) може не спостерігатись.

Результати. Типоспецифічність ВПЛ зумовлює різне групування онкогенних генотипів, що знижує ефективність вакцинопрофілактики. Розвиток екзофітних форм має зворотню кореляцію з ВПЛ, що призводять до формування РШМ. Порушення мікробіоценозу піхви спрощує інфікування вірусами ВПЛ і/або розвиток РШМ у вже інфікованих жінок у попередній період життя. Класифікація «Типи мікроекосистеми влагалища женщин репродуктивного возраста» (Кира Е.Ф., 1996г. Санкт-Петербург) за виключенням «нормоценоз» є аморфною і не відображає етіологічну значущість ряду мікроорганізмів у формуванні стійких передракових порушень мікробіоценозу. Нами були розроблені етіологічні критерії мікробіоценозу піхви.

Висновки. Рання профілактика РШМ спроможна з використанням новітніх сучасних медичних технологій для корекції/лікування патологічних мікробіоценозів піхви, що підсилюють неспецифічну імунну відповідь, враховуючи етіологічну значущість мікроорганізмів у формуванні стійких передракових порушень мікробіоценозу.

Ключові слова: папіломавірус людини (ВПЛ), мікробіоценоз піхви, бактеріальний вагіноз, вагінальний кандидоз, корекція мікробіоценозу піхви.

ВСТУП

Папіломавіруси широко розповсюджені в популяції людей (Human Papillomavirus) і тварин, що зумовлено типоспецифічністю вірусів [3, 5, 6].

Прояви ПВІ відомі ще з античних часів (аноурогенітальні бородавки). Проте сам папіломавірус вперше був виділений та охарактеризований як етіологічний агент папіломатозу кролів R.Shoup у 1933 році [5]. Вважається, що ВПЛ інфіковано майже три чверті сексуально активних дорослих людей по всьому світу. Шляхи інфікування, висока контагіозність ВПЛ, онкогенні



властивості збудника зумовлюють потенційну небезпеку щодо інфікування для кожної людини, проте ця небезпека є найвищою для жінок репродуктивного віку [1, 2, 4, 5].

В середині 70-х років ХХ століття німецький вірусолог Харальд Цур Хаузен виявив, що хворі на рак шийки матки (РШМ) практично завжди (в 95% випадків) були інфіковані вірусом папіломи. У 2008 році Цур Хаузен за своє відкриття отримав Нобелівську премію в галузі медицини та фізіології (2008 р). Назва папіломавірусів походить від лат. *papilla* - пухирець і грец. *oma* – пухлина. За структурою ВПЛ відносяться до ДНК-вмісних вірусів, що мають просту будову. Вірусна частинка складається із двониткової кільцевої суперспіралізованої ДНК та білкової оболонки (капсиду). Капсид, сформований двома структурними білками, має ікосаедричний тип симетрії та складається із 72 капсомерів (субодиниць), організованих у 12 пента- і 6 гексамерів, що обумовлює сферичну форму вірусу розміром 55 нм. Вірусний геном містить біля 8 тисяч пар нуклеотидів і здатний до інтеграції в геном клітини. Геном ВПЛ має 8 ранніх генів (Е1-Е8) та 2 пізніх гени (L1 та L2), які кодують 8-10 білків залежно від типу вірусу. Молекулярна маса вірусних білків коливається від 7 до 73 кДа.

Мета роботи – розробка алгоритму корекції порушень мікробіоценозу піхви і ранньої профілактики раку шийки матки.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

ВПЛ не можна культивувати та виділяти в культурах клітин в умовах *in vitro*. Дуже обмеженим є застосування електронної мікроскопії та серологічних методів, тому провідне місце в практиці лабораторної діагностики ПВІ займають молекулярні методи, спрямовані на виявлення ДНК вірусу за допомогою молекулярно-біологічних методів діагностики, при цьому жодної клінічної або субклінічної патології (за МКХ– X) може не спостерігатись. Дослідження мікробіоценозу піхви проводили у 73 жінок віком від 18 до 45 років, які звернулись за консультацією з приводу молочниці, бактеріального вагінозу і корекції мікробіоценозу кишечника.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

За даними Національного бюро клітинних досліджень США нараховується більш ніж 170 типів ВПЛ, які філогенетично об'єднані в 16 родів родини Papillomaviridae. [5, 6]. Філогенетичне древо відображає генетичну ступінь спорідненості папілома вірусів. Так, онкогенні типи ВПЛ 18 групуються з ВПЛ 45,59,70,39,68,54, а ВПЛ 16 групуються з ВПЛ 33, 58, 67, і близьких до них ВПЛ 31, 35, 52. Віруси ВПЛ 6 і 11, що зумовлюють папіломатоз статевих органів і гортані, групуються з ВПЛ 61, 11, 44, 55, 13. Генотипи ВПЛ 16, 18, 31, 33, 35, 39,45, 51, 52, 56, 58, 59 і 68 найбільш часто призводять до розвитку тяжкої дисплазії (збільшення кількості патологічно змінених клітин) і злякисного переродження тканин [1, 4, 5].

Розвиток екзофітних форм має зворотню кореляцію з ВПЛ, що призводять до формування РШМ (рис.2).

Порушення мікробіоценозу піхви спрощує інфікування вірусами ВПЛ і/або розвиток РШМ у вже інфікованих жінок у попередній період життя.

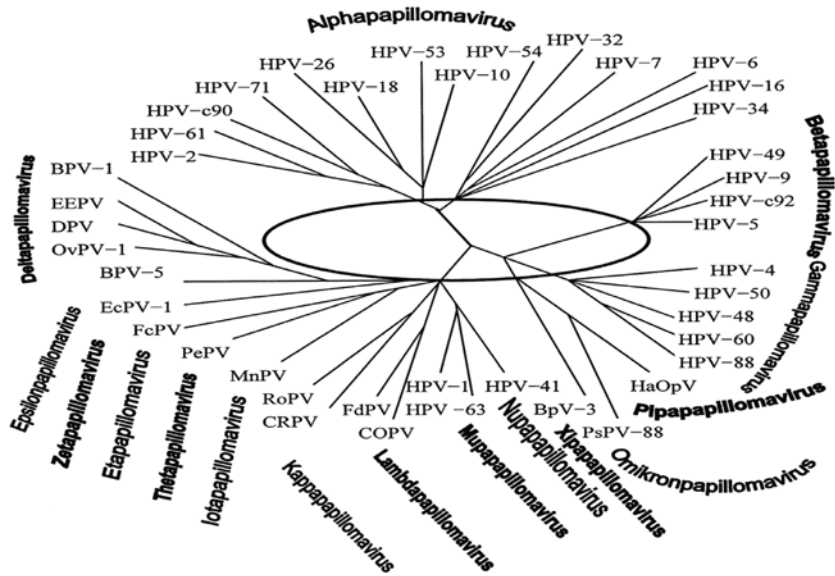


Рис.1 Схема філогенетичної спорідненості, групування папілома вірусів

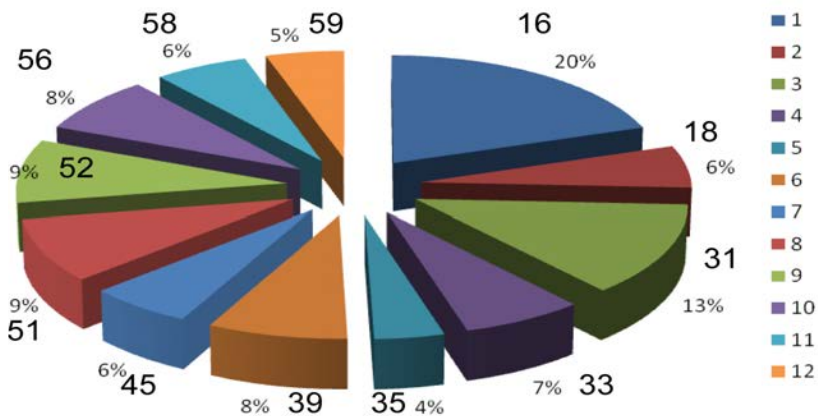


Рис. 2. Частота виявлення генотипів ВПЛ за даними м.Києва у 2011 році

Такі симптоми як — зуд, свербіж, дизурія є загальними щодо кандидозу, вагінозу і інших інфекцій, що призводять до порушення мікробіоценозу піхви. У 75% жінок за порушенням мікробіоценозу піхви, у 90% з них мікробіоценоз кишечника не відповідає нормі, а при наявності ПВІ в 100% потребує своєчасної корекції мікробіоценозу піхви. Типовими порушеннями мікробіоценозу піхви є: бактеріальний вагіноз; кандидоз; вагініт.

АКУШЕРСТВО, ГІНЕКОЛОГІЯ ТА РЕПРОДУКТОЛОГІЯ

Широко поширена класифікація «Типи мікроекосистеми влагалища женщин репродуктивного возраста» (Кира Е.Ф., 1996г. Санкт-Петербург [2]) за виключенням «нормоценоз» є аморфною і не відображає етіологічну значущість ряду мікроорганізмів у формуванні стійких передракових порушень мікробіоценозу. Нами були розроблені етіологічні критерії мікробіоценозу піхви (табл.2).

Провідним збудником вагінального кандидозу в 80% випадків є *C.albicans*, при цьому відмічається ріст внутрішньовидової стійкості до антимікотиків (10% штамів). *C.glabrata* висіваються в 15-30% випадків патологічний стан при цьому перебігає в хронічній рецидивуючій формі, особливо на фоні цукрового діабету і ВІЛ-інфекції, і проявляють стійкість до імідазольних антимікотиків (табл.1).

Таблиця 1

Стійкість грибів роду *Candida* до антимікотичних препаратів

флуконазолу	кетоконазолу (итраконазолу)	амфотерицину	Немає даних
<i>C.glabrata</i>	<i>C.norvegensis</i>	<i>C.lipolytica</i>	<i>C.catenulata</i>
<i>C.krusei</i>		<i>C.lusitaniae</i> *	<i>C.famata</i>
<i>C.norvegensis</i>			<i>C.haemulonii</i>
<i>C.lipolytica</i>			<i>C.lambica</i>
<i>C.ciferrii</i>			<i>C.utilis</i>
<i>C.inconspicua</i>			<i>C.viswanathii</i>

Примітка: * – частина штамів.

Таблиця 2

Етіологічні критерії мікробіоценозу піхви жінок фертильного віку (Благодатний В.М., 1997)

№ п/п	Мікроорганізми	Рівень засіяності (КУО/1 мл)	
Фізіологічні до нормоценозу			
1.	Лактобактерії (<i>Lactobacillus</i> spp.)	$>10^6$	
2.	Молочнокислі стрептококи (<i>Lactococcus</i> spp.)	10^1-10^7	
3.	<i>Corynebacterium</i> spp.	$<10^6$	
4.	Стафілококи коагулазонегативні, стрептококи, що зеленять (α -гемолітичні)	$<10^5$	
Патологічні до мікробіоценозу			
1.	<i>Ureaplasma urealiticum</i> , <i>Mycoplasma hominis</i>	+	Визначені при дослідженні
2.	<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	+	
3.	<i>Trichomonas vaginalis</i>	+	
4.	<i>Enterococcus</i> spp.	+	
5.	<i>E.coli</i> та інші роду <i>Enterobacteriaceae</i>	+	
6.	<i>Staphylococcus aureus</i> , β -гемолітичні види роду <i>Streptococcus</i> (<i>S.pyogenes</i> , <i>S.agalactia</i>)	+	
7.	Гриби роду <i>Candida</i>	+	
8.	<i>Gardnerella vaginalis</i>	+	
9.	Інші умовно-патогенні мікроорганізми	+	
10.	<i>Human papillomavirus</i> ; <i>Herpesvirus</i> 1–2 типів, <i>Cytomegalovirus hominis</i> (<i>Herpesvirus</i> 5 типу)	+	

Сучасні новітні медичні технології дозволяють вистроїти новий алгоритм корекції/лікування патологічних мікробіоценозів піхви і ранньої профілактики РШМ, що включає попередню обробку піхви озоном при застосуванні ультразвуку, з певною температурою розчину, з урахуванням антимікробної активності етіологічних чинників і за допомогою пробіотичних препаратів неспецифічної дії антагоністичних мікроорганізмів.

ВИСНОВКИ

1.Порушення мікробіоценозу піхви є передумовою інфікування вірусами ВПЛ і/або розвиток РШМ у вже інфікованих жінок.

2.Типоспецифічність Papillomavirus зумовлює типоспецифічну імунну відповідь, що значно знижує ефективність вакцинних препаратів перед препаратами, що підсилюють неспецифічну імунну відповідь.

3.При корекції/лікуванні патологічних станів піхви необхідно враховувати етіологічну значущість мікроорганізмів у формуванні стійких передракових порушень мікробіоценозу.

4.Рання профілактика РШМ спроможна з використанням новітніх сучасних медичних технологій для корекції/лікування патологічних мікробіоценозів піхви.

Література

1. Благодатний В.М. Папіломавірусна інфекція і мікробіоценоз піхви у жінок репродуктивного віку / Благодатний В.М., Ковалюк О.В. // Збірник наукових праць співробітників НМАПО. – К. - 2011. – Вип. 20, кн.3.– С. 162–167.

2. Кира Е. Ф. Бактериальный вагиноз / Кира Е. Ф. - Санкт-Петербург. - 2001. – 363 с.

3. Медицинская микробиология, вирусология и иммунология. 2-е издание, / под ред. акад. РАМН А.А.Воробьева. - М.: МИА, 2008. - 704 с.

4. Папилломавирусная инфекция у женщин и патология шейки матки : руководство для практикующего врача / С.И. Роговская. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2005. - 144 с.

5. Дзюблик І.В. Папіломавірусна інфекція: погляд на проблему лікаря-вірусолога / І.В.Дзюблик, О.В.Ковалюк // Український хіміотерапевтичний журнал. - 2012. – №1–2 (25). –С. – 98–106.

6. De Villiers E.M. Family Papillomaviridae. In: Virus Taxonomy. Eight Report of the International Committee on Taxonomy of Viruses / De Villiers E.M., Bernard Y.U., Brocer T. – Elsevier Academic Press, 2005. – P.239–253.

В.Н.Благодатный

Таксономические разновидности papillomavirus в канцерогенезе репродуктивной системы

Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л.Шупика

Вступление. Папилломавирусы (ВПЧ) широко распространены в популяции людей. Предполагается, что ВПЧ инфицировано почти три четверти сексуально активных взрослых людей в мире. Пути инфицирования, высокая контагиозность ВПЧ, онкогенные свойства вируса определяют потенциальную опасность для каждого инфицированного человека, однако наибольшую опасность ВПЧ представляет для женщин репродуктивного возраста.

Цель. Разработка алгоритма коррекции нарушений микробиоценоза влагалища и ранней профилактики рака шейки матки (РШМ).

Методы. ВПЧ не удается культивировать и выделять на культурах клеток *in vitro*, поэтому ведущее место в диагностике ПВИ занимают молекулярные методы, при этом клинически патология (по МКБ– X) может не определяться.

Результаты. Типоспецифичность ВПЧ определяет разные группирования родственных онкогенных генотипов, что делает не эффективным использование вакцин для их профилактики. Наблюдается обратная корреляция между развитием экзофитных форм вирусов и ВПЧ которые приводят к формированию РШМ. Патологический микробиоценоз влагалища способствует инфицированию вирусами ВПЧ и/или развитию РШМ у инфицированных ранее женщин. Классификация «Типы микрözосистемы влагалища женщин репродуктивного возраста» (Кира Е.Ф., 1996г. Санкт-Петербург) за исключением «нормоценоз» выглядит аморфной и не отображает этиологическое значение ряда микроорганизмов в формировании стойких предраковых нарушений микробиоценоза. Нами были разработаны этиологические критерии микробиоценоза влагалища у женщин репродуктивного возраста.

Выводы. Ранняя профилактика РШМ возможна при использовании новейших современных медицинских технологий для коррекции/лечения патологических микробиоценозов влагалища, которые укрепляют неспецифическую резистентность, учитывая этиологическую роль определенных микроорганизмов в формировании стойких предраковых патологических микробиоценозов.

Ключевые слова: вирус папилломы человека (ВПЧ), микробиоценоз влагалища, бактериальный вагиноз, вагинальный кандидоз, коррекция микробиоценоза влагалища.

V. N. Blagodatnyi

Taxonomic varieties of papillomavirus in carcinogenesis of the reproductive system

Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education

Introduction. Papillomaviruses (HPV) are widely spread among the population. It is supposed, that almost three quarters of sexually active adult people in the world are infected with HPV. Modes of transmission, high contagiousness of HPV, oncologic properties of a virus define potential danger to each infected person; however HPV is of the greatest danger for women of reproductive age.

Aim. The development of the algorithm of correction of disorders of vaginal microbiocenosis and early preventive maintenance of cervical cancer.

Methods. HPV can not be either cultured *in vitro* or isolated from cultures *in vitro*, therefore the leading role in diagnostics of HPV play molecular methods, thus clinically the pathology (according to ICD-X) can not be defined.

Results. Type specificity of HPV defines different groupings of related oncogenic genotypes and it makes the use of vaccines for their preventive maintenance not effective. There is observed invert correlation between the development of exophytic forms of viruses and HPV which lead to the formation of cervical cancer. Pathological vaginal microbiocenosis promotes the infection with HPV and the development of cervical cancer in the infected women. The classification "Types of Vaginal Microecosystem of Women of Reproductive Age" given by E. F. Kir (1996, St.-Petersburg) with the exception of "normal cenosis" looks amorphous and does not display etiologic value of some microorganisms in the formation of permanent precancerous disorders of microbiocenosis. We have developed etiologic criteria of vaginal microbiocenosis in women of reproductive age.

Conclusions. Early preventive maintenance of cervical cancer is possible with the use of the newest medical technologies for the correction/treatment of pathological vaginal microbiocenosis which strengthen nonspecific resistance, taking into account etiologic role of certain microorganisms in the formation of permanent precancerous pathological microbiocenosis.

Key words: papillomavirus (HPV), vaginal microbiocenosis, bacterial vaginosis, vaginal candidiasis, correction of vaginal microbiocenosis.

Відомості про автора:

Благодатний Володимир Миколайович – к.мед.н., доцент кафедри мікробіології та епідеміології НМАПО імені П.Л.Шупика. Адреса: Київ, вул. Дорогожицька, 9, тел.: (044) 205-49-74.

УДК 618

© КОЛЕКТИВ АВТОРІВ, 2014

О.В.Голяновський, І.М.Іванкова, Г.А.Толстанова

ПОПЕРЕДЖЕННЯ МАСИВНИХ КРОВОТЕЧ ЗА РОЗРОДЖЕННЯ ВАГІТНИХ З ПАТОЛОГІЄЮ ПЛАЦЕНТАЦІЇ

Національна медична академія післядипломної освіти
імені П.Л. Шупика

Вступ. Основною задачею сучасного акушерства продовжує залишатись розробка нових та удосконалення існуючих методів ранньої діагностики, профілактики та лікування акушерських кровотеч.

Мета. Підвищення ефективності профілактики і лікування АК у вагітних з патологією плацентації сучасними методами діагностики та удосконаленням алгоритму розродження, що дозволить зменшити показники материнської захворюваності й смертності.

Методи. Об'єктом дослідження обрані жінки з акушерськими кровотечами у випадку патології плацентації та істинного прирощення плаценти. Нашим завданням було проведення аналізу ефективності та встановлення прогностичної цінності різних методів діагностики патології плацентації для вибору методу та об'єму оперативного втручання.

Результати. В статті представлено актуальність сучасної діагностики патології плацентації із застосуванням УЗД, доплерометрії та магніто-резонансної томографії з метою визначення ступеня істинного прирощення плаценти (pl. accreta/increta/percreta). Запропонований алгоритм дій у разі істинного прирощення плаценти з виконанням кесарева розтину в дні матки, перев'язуванням внутрішніх клубових артерій, проведенням гістеректомії без придатків та застосуванням аргонно-плазмової коагуляції тканин дозволяє мінімізувати інтраопераційну крововтрату, вірогідність післяопераційних ускладнень.

Ключові слова: патологія плацентації, pl. accreta/increta/percreta, передлежання плаценти, масивна акушерська кровотеча, синдром затримки, рост плода.

ВСТУП

Сучасна концепція ведення пологів націлена на створення умов для безпечного материнства та народження не тільки живої, але й здорової дитини. Основним завданням родопомочі є розробка й впровадження заходів, спрямованих на запобігання та корекцію ускладнень пологів, які можуть бути наслідком нераціональної тактики ведення або неадекватної підготовки організму жінки до вагітності та пологів.