

СОДЕРЖАНИЕ

Коломиец Н.Д., Ключарева А.А., Романова О.Н., Малевич Ю.К., Тонко О.В., Ханенко О.Н. Болезнь, вызванная вирусом Зика: новая TORCH-инфекция?	3
Батян Г.М., Астапов А.А., Василёнок Е.В. Трудности в клинической диагностике системной красной волчанки у детей	7
Пронько Н.В., Данилевич Н.А., Рыбак Т.Г. Синдром острой диареи у детей: особенности этиологии, эпидемиологии и клинико-лабораторных проявлений	9
Гаврилова О.А., Астапов А.А. Эффективность современных методов диагностики коклюша у детей	12
Левончук Е.А., Навроцкий А.Л. Клинический случай дистрофической формы врожденного рецессивного буллезного эпидермолиза	14
Рубаник Л.В., Скворцова И.Ю., Полещук Н.Н. Папилломавирусная инфекция уrogenитального тракта и другие патогены (Chlamydia trachomatis, вирусы герпеса, Trichomonas vaginalis) как кофакторы воспаления и триггеры морфологической трансформации клеток	17
Романова О.Н. Подходы к лечению хронического гепатита С в зависимости от клинических проявлений	22
Сергиенко Е.Н., Труханович С.М. Лайм-боррелиоз у детей: клинико-эпидемиологические особенности, диагностика и эффективность терапии	26
Прилуцкая В.А., Сапотницкий А.В., Гончарик А.В., Прилуцкий П.С. Преальбумин в оценке нутритивного статуса маловесных новорожденных	28
Гаврилова О.А., Астапов А.А., Артёмчик Т.А., Кашкан А.М. Сложности в клинической диагностике атипичной формы коклюша	31
Кузнецов О.Е. Уровень D-димера при беременности	32
Розметов И.Р. Алгоритм капсульно-связочной балансировки пателлофemorального сустава при тотальном эндопротезировании коленного сустава	33
Полойко Н.А. Особенности оперативного лечения переломов нижней челюсти	38

Журнал «Медицинская панорама»
зарегистрирован в Государственном
реестре средств массовой информации
Свидетельство о регистрации № 180
от 31.03.09 г.

Основан: 1 августа 1998 года.

Учредитель: ООО «ДокторДизайн»

220117, Минск,
ул. Рафиева, 30, офис 197.
Тел./факс: (017) 376-88-68
Тел.: (017) 380-27-65, 380-27-56
Тел. моб.: (8 029) 662-52-46
e-mail: doctordesign@mail.ru

Периодичность: 7 номеров в год

Рецензионный совет:

Аверин В.И. д.м.н.; Михалевич С.И. д.м.н.;
Алейникова О.В. д.м.н.; Никифоров А.Н. д.м.н.;
Антонов И.П. д.м.н.; Панкратов О.В. д.м.н.;
Белецкий А.В. д.м.н.; Пристром М.С. д.м.н.;
Беляева Л.М. д.м.н.; Семак А.Е. д.м.н.;
Бова А.А. д.м.н.; Сидоренко В.Н. д.м.н.;
Воскресенский С.Л. д.м.н.; Силивончик Н.Н. д.м.н.;
Данилова Л.И. д.м.н.; Скугаревский О.А. д.м.н.;
Демидчик Ю.Е. д.м.н.; Смянович А.Ф. д.м.н.;
Канус И.И. д.м.н.; Строцкий А.В. д.м.н.;
Карпов И.А. д.м.н.; Сукало А.В. д.м.н.;
Ключарева А.А. д.м.н.; Тимошенко П.А. д.м.н.;
Косенко И.А. д.м.н.; Третьяк С.И. д.м.н.;
Лаптев А.Н. д.м.н.; Тябут Т.Д. д.м.н.;
Лаптева И.М. к.м.н.; Царев В.П. д.м.н.;
Ливенцева М.М. к.м.н.; Цыркунов В.М. д.м.н.;
Лукьянов А.М. д.м.н.; Шанько Ю.Г. д.м.н.;
Марченко Л.Н. д.м.н.; Шишко Г.А. д.м.н.;
Машевский А.А. д.м.н.; Яговдик Н.З. д.м.н.

Подписано в печать
с оригинала-макета 26.02.16.
Формат 60x90 1/8. Гарнитура «Официна Санс».
Уч.-изд. л. Усл. печ. л.
ISSN 2219-0791

Тираж 1000 (первый завод – 500 экз.).
Заказ № .

Цена номера 36000 рублей.

Отпечатано в ООО «Поликraft».

Лицензия № 02330/466 от 21.04.2014 г.
г. Минск, ул. Кнорина, 50, корп. 4, к. 401а.

Редакционная коллегия:

Бова А.А. д.м.н.;
Воскресенский С.Л. д.м.н.;
Канус И.И. д.м.н.;
Лаптев А.Н. д.м.н.;
Третьяк С.И. д.м.н.;
Силивончик Н.Н. д.м.н.;
Сукало А.В. д.м.н.;
Царев В.П. д.м.н.;
Цыркунов В.М. д.м.н.

Главный редактор: Малевич Ю.К.

Редактор: Кацевич И.В.

Редактор-корректор: Бялая Т.М.

Компьютерная верстка: Дуганова Т.В.

При перепечатке
материалов ссылка на журнал
«Медицинская панорама»
обязательна

СОДЕРЖАНИЕ

Сергиенко Е.Н. Диагностика и терапия острого стенозирующего ларингита и ларинготрахеита у детей	43
Ярмолик Е.С., Хворик Д.Ф. Алгоритм лечения тяжелых форм розацеа	45
Тищенко Г.В., Цыркунов В.М. Особенности поражения лимфатических узлов туберкулезной и криптококковой инфекциями у ВИЧ-инфицированных пациентов	49
Курбат М.Н., Цыркунов В.М., Гуляй И.Э. Антиоксидантная активность альфа-токоферола и убихинона в плазме крови ВИЧ-инфицированных пациентов при назначении антиретровирусных препаратов	52
Брынина А.В., Хворик Д.Ф., Лискович Т.Г. Псориаз, ассоциированный с ишемической болезнью сердца: распространенность и клиничко-лабораторная характеристика	55
Кроткова Е.Н., Богущкий М.И., Бабаева И.В., Цыркунов В.М. Особенности клещевого энцефалита в Гродненском регионе	59

на верхних конечностях и санация полости рта (множественный кариес) с проведением общего наркоза по специальной методике.

Рекомендации немецкой клиники во Фрайбурге по ведению пациента: защищать кожу регулярными перевязками (1 раз в 2–3 дня), ванны с увлажняющими средствами (Октенисан, Олбас), смазывать всю кожу под повязки увлажняющими средствами (крем Олтидерм), на раны – дезинфицирующие средства (Октенисепт, Пронтосан). Топические кортикостероиды применяются только при наличии воспаления не больше недели. Для перевязок рекомендуется Урготюль или другие легко снимаемые бинты, наноса поверх Судокрем с Бепантеном.

Кроме наружных средств, к базисной терапии относят постоянное и длительное применение обезболивающих средств, особенно перед принятием ванны и перед перевязкой.

Тщательное и активное лечение пациента и ежедневный уход за его кожей осуществляли мама и бабушка ребенка. Но, несмотря на все усилия, в возрасте 6 лет ребенок умер от острой почечной недостаточности вследствие амилоидоза почек и дерматологического сепсиса.

Таким образом, врожденный буллезный эпидермолиз – это полиморфная группа заболеваний, которая имеет общий признак – образование пузырей при механическом травмировании кожи. Тяжесть клинической картины определяется глубиной залегания пузырей и обусловлена различными генетическими мутациями. В настоящее время не существует эффективных методов терапии этих заболеваний. При всех формах рекомендуется уменьшение механического травмирования, уход за кожей, профилактика и лечение осложнений. Приведенный клинический случай крайне тяжелой формы дистрофического рецессивного буллезного эпидермолиза является подтверждением актуальности затронутой проблемы. Врачам необходимо помнить о клинике, диагностике, дифференциальной диагностике и особенностях ухода и терапии пациентов с этим тяжелым заболеванием.

Литература

1. Гришко, Т.Н. Эпидермолиз буллезный врожденный (ЭБВ) / Т.Н. Гришко, Н.А. Галкин, И.М. Корсунская [и др.] // Вестник последипломного медицинского образования. 2001. № 2. С. 54–56.
2. Хёгер, Петер Г. Детская дерматология / пер. с нем. под ред. А.А. Кубановой, А.Н. Львова. М.: БИНОМ, 2013. 648 с.
3. Guschi, M., Yamamoto, Y., Mine, Y. et al. Neonatal pemphigus vulgaris / M. Guschi, Y. Yamamoto, Y. Mine [et al.] // J. Dermatol. 2008. V. 35. P. 529–535.
4. Laimer, M., Bauer, J.M., Lanschutzer, C.M. et al. Epidermolysis bullosa hereditaria / M. Laimer, J.M. Bauer, C.M. Lanschutzer [et al.] // Akt. Dermatol. 2010. V. 36. P. 43–59.
5. Альбанова, В.И. Буллезный эпидермолиз: первый год жизни / В.И. Альбанова // Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2010. Т. 55, № 3. С. 110–117.
6. Альбанова, В.И. Медицинские клеточные технологии в терапии больных рецессивным дистрофическим буллезным эпидермолизом. Метод внутрикожного введения фибробластов / В.И. Альбанова, А.Э. Каримова, В.В. Чикин [и др.] // Вестник дерматол. 2015. № 3. С. 46–53.
7. Махнева, Н.В. К вопросу диагностики и лечения врожденного буллезного эпидермолиза / Н.В. Махнева // Успехи современного естествознания. 2011. № 12. С. 41–43.
8. Burch, J.M., Fassih, H., Jones, C.A. et al. Kindler syndrome: a new mutation and new diagnostic possibilities / J.M. Burch, H. Fassih, C.A. Jones [et al.] // Arch. Dermatol. 2006. V. 142. P. 620–624.
9. Бенова, Н.В. Помощь детям с буллезным эпидермолизом: паллиативные пути решения проблемы / Н.В. Бенова, К.И. Григорьев, К.В. Коваленок // Медицинская сестра. 2013. № 8. С. 36–44.

Дата поступления: 15.02.2016 г.

Научная публикация

Рубаник Л.В., Скворцова И.Ю., Полещук Н.Н.

Республиканский научно-практический центр эпидемиологии и микробиологии

Папилломавирусная инфекция уrogenитального тракта и другие патогены (*Chlamydia trachomatis*, вирусы герпеса, *Trichomonas vaginalis*) как кофакторы воспаления и триггеры морфологической трансформации клеток

Резюме

проведен комплексный цитологический, микробиологический и молекулярно-биологический анализ мазков-соскобов из уретры и цервикального канала 118 женщин с фоновыми (цервицит, эрозия шейки матки) и предраковыми (дисплазия шейки матки I) заболеваниями. Делается заключение о важной роли при папилломавирусной инфекции других патогенов (*C. trachomatis*, вирусов семейства *Herpesviridae*, *T. vaginalis*) как кофакторов воспаления и триггеров морфологической трансформации клеток.

Ключевые слова: фоновые и предраковые заболевания, уrogenитальный тракт, вирус папилломы человека, хламидии, герпесвирусы, трихомонады.

Rubanic L.V., Skvortsova I.Y., Poleshchuk N.N.

Papillomavirus infection of urogenital tract and other pathogens (*Chlamydia trachomatis*, herpes virus, *Trichomonas vaginalis*), as a cofactor of inflammation and triggers of cell morphological transformation

Abstract

The complex cytological, microbiological, and molecular-biological analysis of urethra and cervix smears-scrapings from 118 women with background (cervicitis, cervical erosion) and precancerous (cervical dysplasia I and II degree) diseases was carried out. The important role of human papillomavirus infection in addition to other pathogens (*C. trachomatis*, viruses of the family *Herpesviridae*, *T. vaginalis*) as an inflammation cofactor and morphological transformation cell triggers was inferred.

Key words: background and precancerous diseases, urogenital tract, human papilloma virus, chlamydia, herpes, trichomonas.

Введение

Рак шейки матки занимает второе место в мире по распространенности онкологических заболеваний у женщин (после рака молочной железы). В настоящее время в качестве основного экзогенного фактора данной патологии рассматривается вирус папилломы человека высокого канцерогенного риска (ВПЧ ВКР), в первую очередь ВПЧ-16, ВПЧ-18, ВПЧ-31, ВПЧ-33 [1, 8, 10, 17, 18, 23]. Однако многие исследователи считают, что ВПЧ является необходимым, но не единственным пусковым фактором клеточной трансформации [5–7, 12, 13]. В качестве возможных триггеров малигнизации клеток также активно дискутируются иммунный статус пациента, применение оральных контрацептивов, авитаминоз, урбанизация, уrogenитальные инфекции и др. [2].

По мнению большинства авторов, при различных воспалительных заболеваниях уrogenитального тракта доминируют

микст-инфекции (70–80% случаев). Общеизвестно также, что в условиях совместной репродукции в одном биотопе вирусы и бактерии оказывают взаимное влияние друг на друга (ингибирующее или стимулирующее). Наряду с доказанной ролью ВПЧ в генезе неопластических процессов значимость других инфекционных агентов (*Chlamydia trachomatis*, *Herpes simplex virus 1 and 2 type*, *Cytomegalovirus*, *Epstein-Barr virus*, *Trichomonas vaginalis* и др.) в качестве кофакторов остается малоизученной.

Цель работы – при выявлении в цитологических мазках из уретры и цервикального канала морфологически трансформированных атипичных клеток неясного генеза и индикации вируса папилломы человека определить частоту и спектр других сопутствующих урогенитальных патогенов (*C. trachomatis*, ВПГ, ЦМВ, *T. vaginalis*), обуславливающих хронический воспалительный процесс.

Материалы и методы

Проведено клинико-лабораторное обследование 118 женщин с фоновыми и предраковыми заболеваниями урогенитального тракта. Все пациентки разделены в соответствии с клиническим диагнозом на три группы. В первую группу вошли 60 женщин (50,9%) с цервицитом. Вторую группу составили 30 пациенток (25,4%) с эрозией шейки матки (ЭРШМ), в третью группу включены 28 женщин (23,7%) с дисплазией I (CIN 1). У пациенток всех трех групп в цитологических мазках из уретры и цервикального канала отмечались отдельно расположенные гипертрофированные и морфологически трансформированные клетки. Возраст пациенток варьировал от 20 до 38 лет (29 ± 9 лет). В каждой группе проведено лабораторное исследование соскобного материала из урогенитального тракта (цервикального канала, влагалища и уретры) с использованием культурального метода, метода флуоресцирующих антител (МФА) и полимеразной цепной реакции (ПЦР). Исследования направлены на детекцию основных возбудителей урогенитальных инфекций (*C. trachomatis*, вирусы семейства *Herpesviridae* (ВПГ 1 и 2 типа, ЦМВ и ВЭБ), *T. vaginalis*, ВПЧ ВКР).

Взятие соскобного материала осуществляли универсальным зондом или ложкой Фолькмана перед началом (за 2–4 дня) или сразу после менструации. Забранный материал распределяли на предметном стекле, высушивали на воздухе и фиксировали метанолом.

Для выделения возбудителей в культуре клеток McCoу соскобный материал, взятый от пациенток, помещали в транспортную среду, обеспечивающую выживание возбудителей при транспортировке и хранении ($-20\text{ }^{\circ}\text{C}$, 1–2 суток). Доставка материала осуществлялась в течение 2 часов.

Цитологический метод. Окраску мазков-соскобов по Романовскому – Гимзе проводили по общепринятой методике. Учет результатов осуществляли на световом микроскопе Nikon E50i (Nikon, Япония) при увеличениях $\times 400$, $\times 1000$. Одновременно с поиском специфических изменений клеток, вызываемых папилломавирусом, вирусами герпеса, хламидиями, учитывали количество лейкоцитов как показатель воспаления, а также наличие сопутствующей бактериальной микрофлоры, дрожжеподобных грибов, трихомонад.

Метод культуры клеток. Соскобным материалом, полученным из урогенитального тракта пациентки, инфицировали 2-суточную культуру клеток McCoу, выращенную на покровных стеклышках. Всю процедуру выделения хламидий в культуре клеток McCoу проводили по стандартной методике [4].

Метод флуоресцирующих антител. Для выявления антигенов *C. trachomatis* в соскобном материале проводили реакцию иммунофлуоресценции (РИФ) с использованием тест-систем «ХламиСкан» («ЛабДиагностика», Россия) и «ХлаМоноСкрин» («Ниармедик», Россия). Для выявления *T. vaginalis* использовали тест-систему «ТрихоСкан», для выявления вирусов семейства

Herpesviridae – тест-системы «ГерпесСкан» и «ЦМВМоноСкан» («ЛабДиагностика», Россия). Учет результатов проводили с помощью флуоресцентного микроскопа Nikon E50i (Nikon, Япония). Постановку реакций и оценку результатов осуществляли согласно прилагаемым к наборам инструкциям.

Молекулярно-биологический метод. Выделение ДНК проводили с помощью комплекта реагентов «РИБО-преп» (ФГУН ЦНИИЭ Роспотребнадзора, Россия). Выявление ДНК хламидии проводили с помощью «АмплиСенс *Chlamydia trachomatis* – EPh». Детекцию ДНК и дифференциацию герпесвирусов проводили с использованием наборов «АмплиСенс CMV – EPh», «АмплиСенс HSV I, II – EPh» и «АмплиСенс EBV-EPh». Обнаружение ДНК трихомонады осуществляли набором «АмплиСенс *Trichomonas vaginalis* – EPh». Все наборы представляли собой метод полимеразной цепной реакции (ПЦР) с электрофоретической детекцией продуктов амплификации в агарозном геле. Выявление ДНК ВПЧ проводили с помощью ПЦР набора «АмплиСенс ВПЧ ВКР скрин-FL» (ЦНИИ эпидемиологии МЗ РФ, Москва). Количественное определение титра ВПЧ ВКР осуществляли с помощью набора «АмплиСенс ВПЧ ВКР скрин-титр – FL».

Результаты исследования

Детекция ВПЧ ВКР. Результаты ПЦР исследования показали наличие ДНК ВПЧ ВКР в 35 из 60 (58,3%) образцах I группы. Во второй и третьей группах ДНК ВПЧ ВКР регистрировалась в 21 из 30 (70,0%) проб и в 16 из 28 (57,1%) образцах соответственно (рис. 1). Это указывает на высокую частоту (61,8%) обнаружения ВПЧ ВКР в обследуемых группах, то есть у каждой 2-й обследуемой женщины. Определение вирусной нагрузки ВПЧ ВКР показало, что у женщин с дисплазией шейки матки преимущественно регистрировалась повышенная вирусная нагрузка (более 5 lg) по сравнению с двумя другими анализируемыми группами.

Представленные результаты в совокупности с имеющимися данными литературы [2, 7, 12, 13] могут свидетельствовать о том, что у женщин с цервицитом чаще диагностируется транзиторная папилломавирусная инфекция, а у женщин с эрозией и дисплазией шейки матки на первый план выступают изменения, характерные для хронической вирусной инфекции (повышенная вирусная нагрузка).

Идентификация *Chlamydia trachomatis*. Специфический *orf3* участок ДНК криптической плазмиды возбудителя был отмечен в 34 из 118 (28,8%) проб. Другие 48 изолятов *C. trachomatis*, оказывающие специфическое цитопатическое действие в культуре клеток McCoу и/или дающие характерное свечение разной степени интенсивности при обработке с флуоресцирующими антителами при постановке ПЦР были отрицательными. Это можно объяснить тем фактом, что диагностическая чувствительность ПЦР наборов составляет не менее 10^4 геном эквивалентов ДНК в 1 мл пробы. При хронической форме хламидийной инфекции, как правило, возбудитель репродуцируется в низких титрах – 10^2 – 10^3 КОЕ/мл. Кроме того, в использованной ПЦР тест-системе мишенью для молекулярно-генетической идентификации *C. trachomatis* является фрагмент плазмидного гена, однако показано, что на территории Республики Беларусь, как и в других странах, циркулируют бесплазмидные штаммы и новый «шведский» вариант хламидий, которые не могут быть детектированы данной тест-системой, но обладают вирулентностью и патогенностью и оказывают специфическое ЦПД при внесении в культуру клеток.

Обнаружение вирусов семейства *Herpesviridae* и их сочетаний. Методом ПЦР ДНК вируса герпеса простого и ДНК цитомегаловируса определена у 22,0% и 13,6% пациенток соответственно. Обнаружение ДНК вируса Эпштейна – Барр установлено в 19,5% случаев. Причем в 6 случаях у пациенток III группы и 1 случае у пациентки I группы была одновременно обнаружена ДНК вируса герпеса простого и ДНК вируса Эпштейна – Барр. По одному слу-

чаю отмечено одновременное обнаружение ДНК вируса герпеса простого и ДНК цитомегаловируса (III группа) и ДНК цитомегаловируса и ДНК вируса Эпштейна – Барр (II группа).

Детекция *Trichomonas vaginalis*. Специфический фрагмент ДНК патогена обнаружен в 33,3% проб женщин с цервицитом, в 25,0% образцов женщин с дисплазией шейки матки и 20,0% проб женщин с эрозией шейки матки.

Частота встречаемости урогенитальных инфекций у женщин с фоновыми (цервицит, ЭРШМ) и предраковыми заболеваниями (дисплазия) по результатам комплексного обследования (МФА, ПЦР, культурального) представлена на рис. 2.

Как видно из представленного графика, наиболее высокий процент обнаружения ВПЧ ВКР (70,0%) и *C. trachomatis* (83,3%) отмечается при эрозии шейки матки по сравнению с группой пациенток с цервицитом и дисплазией (58,3% и 57,1% и 65,0% и 64,3% соответственно). В отношении герпесвирусов наиболее высокие проценты обнаружения, 75,0% и 73,3%, отмечаются при дисплазии и ЭРШМ по сравнению с цервицитом (50,0%).

При этом только у 6,7% женщин I группы (цервицит) и у 3,3% женщин II группы (ЭРШМ) с папилломавирусной инфекцией отмечена моноинфекция. Ни у одной женщины III группы (дисплазия) не регистрировалась папилломавирусная моноинфекция, а во всех случаях ВПЧ ВКР детектировался в виде различных ассоциаций с другими патогенами (рис. 3).

Как показано на рис. 3, у женщин I группы (цервицит) наиболее часто (34,3%) регистрировалась хламидийно-папилломавирусная инфекция. Ассоциации ВПЧ ВКР, *C. trachomatis*, вирусов семейства *Herpesviridae* и ВПЧ, *C. trachomatis*, *T. vaginalis* у 20,0% и 17,1% соответственно. У пациенток II группы (ЭРШМ) наиболее часто (47,6%) диагностировалась ассоциативная

хламидийно-папилломавирусно-герпетическая инфекция. Хламидийно-папилломавирусная инфекция отмечалась в 19,0% случаев. У женщин III группы (дисплазия) наиболее часто (31,3% случаев) диагностировалась ассоциация папилломавирусной и герпетической инфекций и микст из *C. trachomatis*, ВПЧ ВКР, вирусов семейства *Herpesviridae* и *C. trachomatis*, ВПЧ ВКР, *T. vaginalis*, вирусов семейства *Herpesviridae* (в 25,0% и 18,8% случаев соответственно). Хламидийно-папилломавирусная инфекция отмечалась в 12,5%.

Анализ вирусной нагрузки ВПЧ ВКР в зависимости от наличия ВПЧ ВКР моноинфекции или ВПЧ ВКР микст-инфекции с другими бактериальными, вирусными и протозойными патогенами показал, что при ВПЧ ВКР моноинфекции, как правило, регистрируется малозначимое количество вируса (менее 3 lg) у 85,7% женщин. В то время как при ВПЧ ВКР микст-инфекции титр вируса увеличивается (у 51,0% отмечается значимая концентрация 3–5 lg и у 35,3% женщин титр вируса достигает более 5 lg) (рис. 4).

В данную работу не входило описание тактики поэтапной терапии, которая на основании результатов лабораторных анализов была проведена всем пациенткам согласно методическим рекомендациям [3]. После чего при контрольном обследовании у 81,4% женщин результаты микробиологических тестов (ПЦР, культурального посева, РИФ) на выявленные ранее патогены были отрицательными. Отмечена нормализация морфологии клеток в цитологическом мазке, то есть уменьшение количества или полное исчезновение койлоцитов и отсутствие локусов с гипертрофированными эпителиальными клетками в уретре и цервикальном канале. Воспалительная (лейкоцитарная) реакция отсутствовала или в некоторых случаях была минимальной. Тем не менее повторная терапия требовалась для 18,6% пациенток.

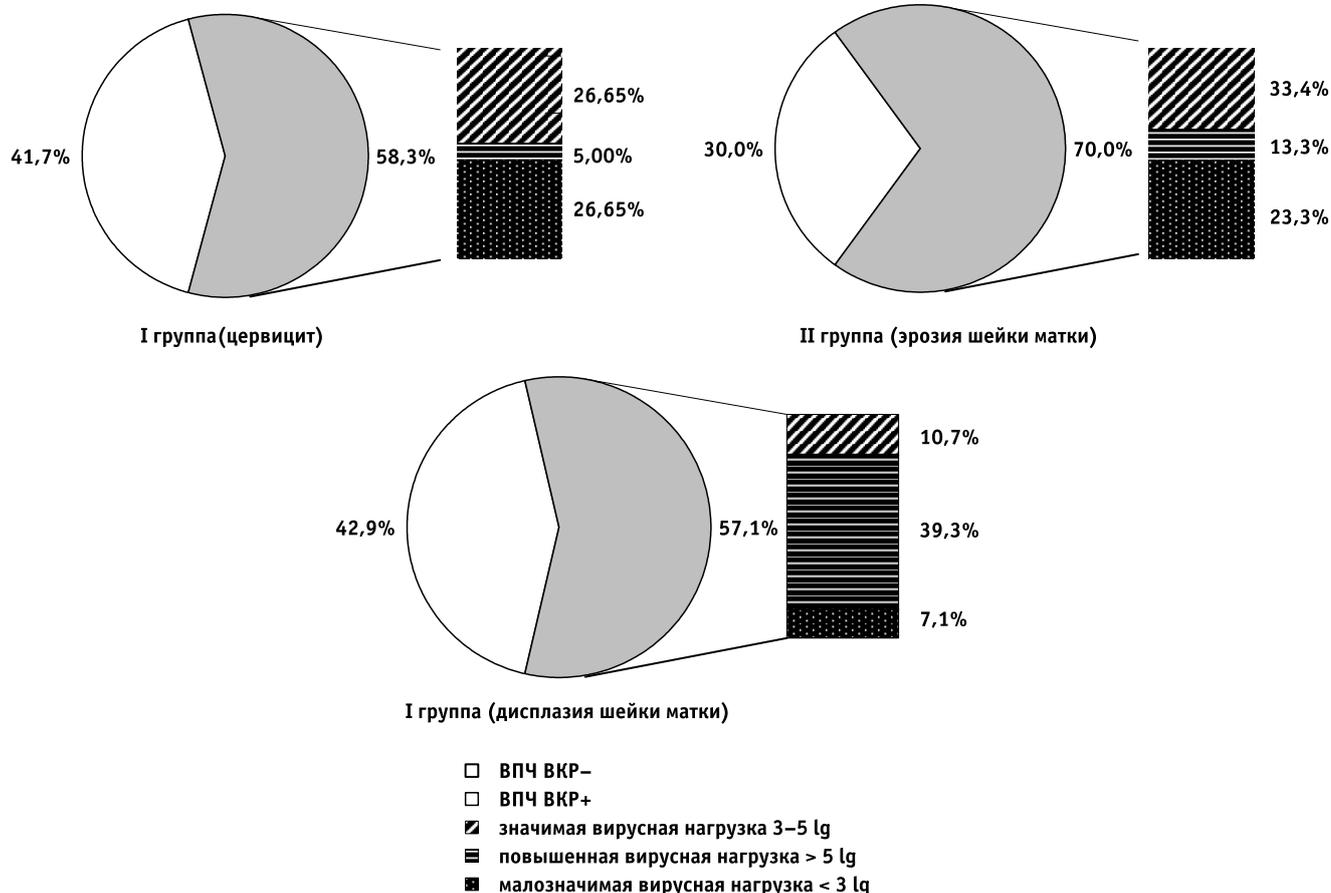


Рис. 1. Частота обнаружения и распределение вирусной нагрузки ВПЧ ВКР в обследуемых группах женщин

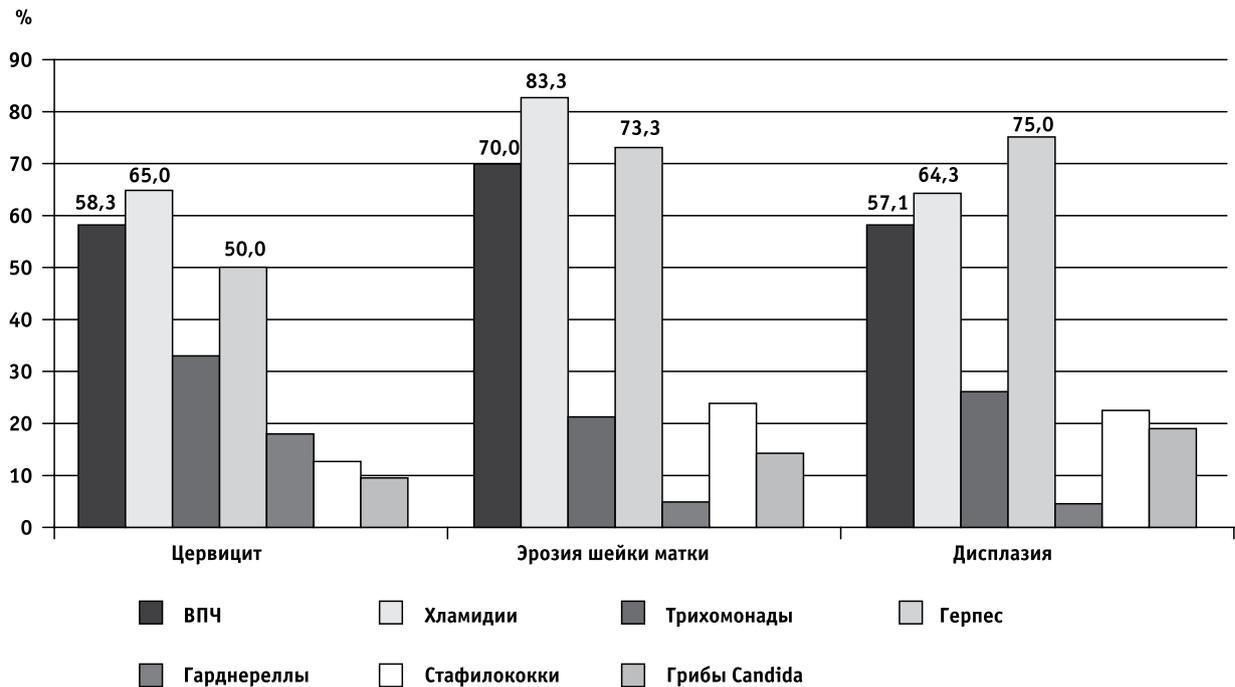


Рис. 2. Частота выявления различных возбудителей УГИ в обследуемых группах

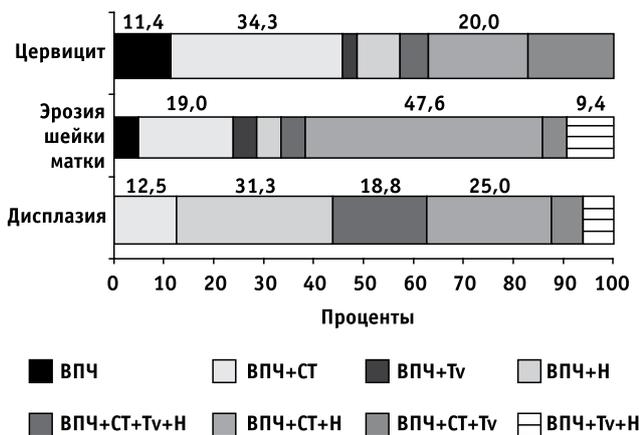


Рис. 3. Частота выявления моно- и микст-папилломавирусной инфекции в обследуемых группах

В совокупности полученные данные свидетельствуют, что сопутствующие бактериальные, вирусные и протозойные инфекции являются одним из кофакторов, утяжеляющих течение ВПЧ ВКР инфекции, и в условиях хронической воспалительной реакции, вероятно, способствуют запуску процессов, ведущих к трансформации клеток.

Обсуждение

В данном исследовании нами первоначально проведен описательный цитологический анализ, который позволил охарактеризовать воспалительные и реактивные изменения, патологию клеток плоского и цилиндрического эпителия. Так, гипертрофия и очаговая пролиферация клеток отмечены у 44,9% обследуемых женщин, койлоцитоз у 28,8%, морфологические маркеры хламидийной, вирусной и/или протозойной инфекции диагностированы у 36,4%.

В соответствии с современной классификацией, заболевания шейки матки делятся на фоновые процессы, предраковые заболе-

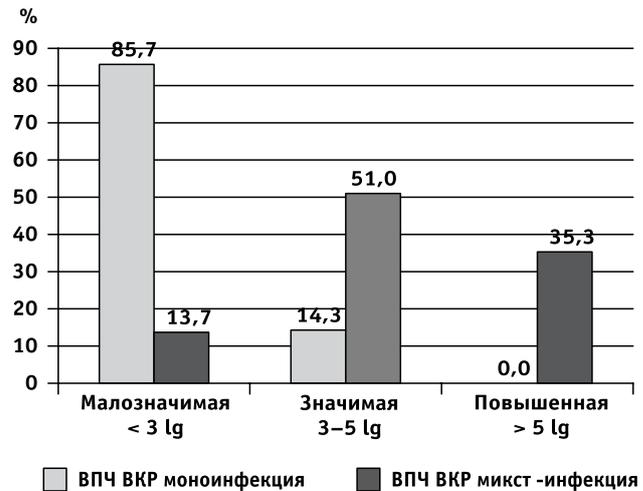


Рис. 4. Распределение вирусной нагрузки ВПЧ ВКР в зависимости от моно- или микст-инфекции уrogenитального тракта

вания, рак шейки матки. К фоновым процессам относят гиперпластические процессы (эктопия, эндоцервикоз, эрозия, псевдоэрозия; полипы, папилломы, лейкоплакия (простая), эндометриоз и воспалительные процессы (истинная эрозия, цервициты (острый и хронический))). К предраковым заболеваниям: дисплазию 1-3 степени и лейкоплакию с атипией [2, 8].

Эрозия шейки матки – это язвенный дефект слизистой влажной части шейки матки. Патологический процесс характеризуется тем, что нормальный слизистый эпителий шейки матки под влиянием тех или иных факторов замещается на цилиндрический эпителий цервикального канала. Различают несколько видов эрозии: врожденная, истинная и псевдоэрозия [11, 16, 20].

Имеется определенная этапность и стадийность в развитии дисплазии эпителия шейки матки, под которыми понимают патологические процессы, сопровождаемые гиперплазией, пролиферацией и нарушением дифференцировки камбиальных клеток.

Предрак проявляется структурно-функциональным нарушением многослойного плоского эпителия (эктопия, метаплазия). При выраженной дисплазии гипертрофированные клетки базального и парабазального слоев занимают большую часть (2/3) эпителиального слоя. Ядра выглядят крупными, овальными, вытянутыми, гиперхромными, имеются митозы. Появляются двухъядерные клетки, отмечается полиморфизм ядер, нарушение ядерно-цитоплазматического индекса. Отдельные клетки становятся гигантскими с крупным ядром [8, 30].

Известно, что еще до обнаружения вируса папилломы человека (ВПЧ) – основного этиологического фактора цервикальной интраэпителиальной неоплазии обсуждалась роль герпетической инфекции в онкотрансформации клеток. Так, в ряде исследований было установлено, что до 80% женщин, больных раком шейки матки, имели признаки предшествующей герпесвирусной инфекции (ВПГ 1 или 2 типа, ЦМВ, ВЭБ). Показано, что у женщин с герпесвирусной инфекцией половых органов наблюдалось повышение риска последующего развития рака шейки матки приблизительно в 2–7 раз [8, 10, 14, 15, 18, 20, 23, 24, 26, 27, 30].

В исследованиях последних лет было определено, что среди лиц с цервикальными дисплазиями, ассоциированными с ВПЧ ВКР, диагностируется и *C. trachomatis*. Наличие вирус-ассоциированных клеточных атипий у лиц с урогенитальной хламидийной инфекцией достигает не менее 30–40%. Многочисленные эпидемиологические исследования показали связь между *Chlamydia trachomatis*, ВПЧ и цервикальной карциномой клеток многослойного плоского эпителия [16, 19, 21, 22, 29, 32, 33]. При этом следует отметить, что сочетанная инфекция является качественно новой формой инфекции, а не суммарной составляющей ее моноинфекций, что зависит от взаимоотношений между отдельными патогенами и активации или супрессии одних в присутствии других. При такой форме инфекции, как правило, чаще отмечаются обострения, рецидивы и отмечается низкая эффективность проводимой терапии. Имеются сообщения, что инфекционные агенты (преимущественно вирусы), локализуясь в очагах воспаления урогенитального тракта, могут оказывать синергетическое воздействие на репродуктивные свойства и влиять на морфогенез *C. trachomatis* [9, 31]. Показано, что при моделировании сочетанной хламидийно-герпетической инфекции *in vitro* преимущественно образуются морфотипы *C. trachomatis* с измененной морфологией, при этом инфекционный процесс переходит в персистентную форму [6]. Подобные формы возбудителя не только морфологически изменены, но и имеют разную антигенную структуру, что способствует хронизации хламидийной инфекции, ускользанию возбудителя от иммунологического надзора, усложняет обнаружение патогена.

C. trachomatis рассматривается в качестве кофактора развития цервикального рака в связи с высокой распространенностью, способностью ингибировать клеточный апоптоз, частой хронизацией инфекции, поражением одних и тех же клеток-мишеней, облигатным внутриклеточным циклом развития и способностью вызывать трансформацию клеток. Считают, что известные 19 генотипов *C. trachomatis* отличаются по вирулентности, патогенности, репродуктивной активности. В ряде исследований показано, что такие генотипы возбудителя, как G, E, I и D, чаще других детектировались при раке шейки матки [28, 32].

Имеются также публикации, касающиеся изучения роли широко распространенного паразита урогенитального тракта человека *Trichomonas vaginalis* в качестве возможного агента, вызывающего атипичную трансформацию клеток многослойного плоского эпителия шейки матки [11, 25].

Заключение

Полученные микробиологические данные свидетельствуют, что при папилломавирусной инфекции сопутствующие хронические бактериальные, вирусные и протозойные коинфекции

урогенитального тракта являются одним из важных кофакторов формирования хронического воспалительного процесса и морфологической трансформации клеток. По-видимому, при коинфекции имеет место кумулятивное действие патогенов на клеточный онкоген-супрессирующий белок p53 и блокирование апоптоза. Важным звеном профилактических мероприятий при выявлении фоновых и предраковых изменений эпителия урогенитального тракта является осуществление комплексного лабораторного обследования, направленного не только на обнаружение ВПЧ, но и других патогенов, таких как *C. trachomatis*, вирусов семейства *Herpesviridae*, *T. vaginalis*. Данная тактика позволяет проводить успешную поэтапную этиопатогенетическую терапию, предотвращать развитие стойкого локального воспалительного процесса в цервикальном канале, ингибировать специфические и неспецифические изменения морфологии клеток, включая их малигнизацию.

Литература

1. Андреева, Л.Д., Контрощикова, К.Н., Михалева, О.В. и др. Исследование биоценозов урогенитального тракта у женщин с патологией шейки матки с использованием метода полимеразной цепной реакции в реальном масштабе времени / Л.Д. Андреева, К.Н. Контрощикова, О.В. Михалева [и др.] // СТМ. 2011. № 4. С. 113–117.
2. Катханова, О.А. Роль ВПЧ в генезе неопластических процессов шейки матки. Оптимизация лечебной тактики / О.А. Катханова // Врач. 2010. № 3. С. 61–65.
3. Клиника, диагностика и лечение хронического урогенитального трихомониаза у женщин: метод. рекоменд. / О.А. Пересада, Н.Н. Полещук, И.Ю. Скворцова-Израилова [и др.]. Минск: БелМАПО, 2008. 51 с.
4. Метод выделения хламидий в культуре клеток McCoy: метод. рекоменд. / Л.П. Тутов, Г.А. Скороход, Н.В. Грибкова [и др.]. Минск: БелНИИЭМ, 1998. 15 с.
5. Попова, Н.А. Модели экспериментальной онкологии / Н.А. Попова // Соросовский образовательный журнал. 2000. № 8, том 6. С. 33–38.
6. Рубаник, Л.В., Полещук, Н.Н., Асташонок, А.Н. Ультраструктурные аспекты морфогенеза хламидий при моделировании хламидийно-герпетической инфекции *in vitro* / Л.В. Рубаник, Н.Н. Полещук, А.Н. Асташонок // Изв. НАН Беларуси. Сер. мед. наук. 2011. № 4. С. 110–114.
7. Фольяк, Е.В., Соколова, Т.М., Макаров, К.Ю. и др. Папилломавирусная инфекция урогенитального тракта женщин (эпидемиология, клинико-патогенетические особенности, методы диагностики, лечение, профилактика): информационно-методическое пособие / Е.В. Фольяк, Т.М. Соколова, К.Ю. Макаров [и др.]. Новосибирск: Вектор-Бест, 2010. 88 с.
8. Chow, V.T. Cancer and viruses / V.T. Chow // Ann. Acad. Med. Singapore. 1993. V. 22 (2). P. 163–169.
9. Deka, S. et al. Chlamydia trachomatis enters a viable but non-cultivable (persistent) state within herpes simplex virus type 2 (HSV-2) co-infected host cells / S. Deka [et al.] // Cell. Microbiol. 2006. V. 8, № 1. P. 149–162.
10. DiPaolo, J.A., Woodworth, C.D., Popescu, N.C. et al. HSV-2 induced tumorigenicity in HPV-16 immortalized human genital keratinocytes / J.A. DiPaolo, C.D. Woodworth, N.C. Popescu [et al.] // Virology. 1990. V. 177. P. 777–779.
11. Donders, G.G. et al. Association of Trichomonas vaginalis and cytological abnormalities of the cervix in low risk women / G.G. Donders [et al.] // PLoS One. 2013. V. 8 (12). P. 862–866.
12. Doorbar, J. The papillomavirus life cycle / J. Doorbar // J. Clin. Virol. 2005. V. 32. P. 7–15.
13. Gray, E., Pett, M.R., Ward, D. et al. In vitro progression of human papillomavirus 16 episome-associated cervical neoplasia displays fundamental similarities to integrant-associated carcinogenesis / E. Gray, M.R. Pett, D. Ward [et al.] // Cancer Research. 2010. V. 70. P. 4081–4091.
14. Kahla, S. et al. Correlation between EBV co-infection and HPV-16 genome integrity in Tunisian cervical cancer patients / S. Kahla [et al.] // Brazilian Journal of Microbiology. 2012. V. P. 744–753.
15. Khenchouche, A. et al. Human papillomavirus and Epstein-Barr virus co-infection in cervical carcinoma in Algerian women / A. Khenchouche [et al.] // Virology journal. 2013. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24252325>
16. Koskela, P., Anttila, T., Bjorge, T. et al. Chlamydia trachomatis infection as a risk factor for invasive cervical cancer / P. Koskela, T. Anttila, T. Bjorge [et al.] // Int. J. Cancer. 2000. V. 85. P. 35–39.
17. Lipsey, L.R., Northfelt, D.W. Anogenital neoplasia in patients with HIV infection / L.R. Lipsey, D.W. Northfelt // Curr. Opin. Oncol. 2003. V. 5 (5). P. 861–866.
18. Macnab, J.C.M. Herpes simplex virus and human cytomegalovirus: their role in morphological transformation and genital cancers / J.C.M. Macnab // J. Gen. Virol. 1987. V. 68. P. 2525–2550.
19. Markowska, J., Fischer, N., Markowski, M. et al. The role of Chlamydia trachomatis infection in the development of cervical neoplasia and carcinoma / J. Markowska, N. Fischer, M. Markowski [et al.] // Med. Wieku Rozwoj. 2005. V. 9, № 1. P. 83–86.
20. McCormick, T.M. et al. Association between human papillomavirus and Epstein-Barr virus DNA and gene promoter methylation of RB1 and CDH1 in the cervical lesions: a transversal study / T.M. McCormick [et al.] // Diagnostic pathology. 2015. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4450846/>

21. Naucler, P., Chen, H.C., Persson, K. et al. Seroprevalence of human papillomaviruses and Chlamydia trachomatis and cervical cancer risk: nested case-control study / P. Naucler, H.C. Chen, K. Persson [et al.] // Journal of General Virology. 2007. V. 88. P. 814–822.
22. Paavonen, J. Chlamydia trachomatis and cancer / J. Paavonen // Sex. Transm. Infect. 2001. V. 77. P. 154–156.
23. Popescu, N.C., Amsbaugh, S.C., Dipaolo, J.A. Relationship of carcinogen-induced sister chromatid exchange and neoplastic cell transformation / N.C. Popescu, S.C. Amsbaugh, J.A. Dipaolo // International Journal of Cancer. 1981. V. 28, Issue 1. P. 71–76.
24. Prayitno A. Cervical cancer with human papilloma virus and Epstein-Barr virus positive / Journal of Carcinogenesis. 2006. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1550390/>
25. Pustan, L., Ailiesei, O., Dunca, S. Trichomonas vaginalis – a risk factor for cervical cancer / L. Pustan, O. Ailiesei, S. Dunca // Analele Stiintifice ale Universitatii 'Alexandru Ioan Cuza'. 2010. Tom XI. P. 107–112.
26. Santos, N.B. et al. Epstein-Barr virus detection in invasive and pre-invasive lesions of the uterine cervix / N.B. Santos [et al.] // Oncology reports. 2009. V. 21. P. 403–405.
27. Silver, M.I. et al. Shedding of Epstein-Barr virus and cytomegalovirus from genital tract women in a periurban community in Andhra Pradesh, India / M.I. Silver [et al.] // Journal of Clinical Microbiology. 2001. V. 49, № 7. P. 2435–2439.
28. Smelov, V., Quint, K.D., Pleijster, J. et al. Chlamydia trachomatis serovar distributions in Russian men and women: a comparison with dutch serovar distribution / V. Smelov, K.D. Quint, J. Pleijster [et al.] // Drugs of Today. 2009. V. 45. P. 33–38.
29. Smith, J.S., Munoz, N., Herrero, R. et al. Evidence for Chlamydia trachomatis as a human papillomavirus cofactor in the etiology of invasive cervical cancer in Brazil and the Philippines / J.S. Smith, N. Munoz, R. Herrero [et al.] // Journal of Infectious Diseases. 2002. V. 185. P. 324–331.
30. Szostek, S. et al. Herpesviruses as possible cofactors in HIV-16 related oncogenesis / S. Szostek [et al.] // Acta Biochimica Polonica. 2009. V. 56, № 2. P. 337–342.
31. Vanover, J. et al. Herpes simplex virus co-infection-induced Chlamydia trachomatis persistence is not mediated by any known persistence inducer or anti-chlamydial pathway / J. Vanover [et al.] // Microbiology. 2008. V. 154, № 3. P. 971–978.
32. Vuksanovic, V., Vucovic, J., Vukmirovic, F. Chlamydia trachomatis – connection with cervical cancer in women with positive results of human papillomavirus / V. Vuksanovic, J. Vucovic, F. Vukmirovic // Natura montenegrina, podgorica. 2012. V. 11 (3). P. 563–576.
33. Zenilman, J.M. Chlamydia and cervical cancer: a real association? / J.M. Zenilman // JAMA. 2001. V. 285. P. 81–83.

Дата поступления: 17.11.2015 г.

Обзор литературы

Романова О.Н.

Белорусский государственный медицинский университет

Подходы к лечению хронического гепатита С в зависимости от клинических проявлений

Вирус гепатита С (HCV) – РНК-содержащий вирус, открытый в 1988 г., вызывает острый гепатит. HCV-инфекция характеризуется высокой частотой хронизации инфекционного процесса (70%), и в настоящее время в мире насчитывается около 170 миллиардов пациентов с хроническим гепатитом С [11]. HCV-инфекция, с одной стороны, одна из основных причин показаний пациентов к проведению трансплантации печени, а с другой стороны является одной из основных причин развития гепатоцеллюлярной карциномы, частота которой сейчас возрастает в индустриально развитых странах, и доказано, что она максимально увеличится к 2030 г. [4, 12]. В настоящее время наблюдается подлинная революция в терапии, так как с большой скоростью предлагаются новые лекарственные средства, которые регулярно регистрируются различными фирмами и проходят исследования в рандомизированных и контрольных исследованиях.

По нашим предыдущим исследованиям было показано, что у 108 детей со злокачественными новообразованиями и HCV-инфекцией РНК вируса обнаружена у 97,3% пациентов и только у 77 (71,3%) из них были выявлены anti-HCV. На момент исследования средняя длительность HCV-инфекции в данной группе составляла 162,8 ± 3,1 мес. Спонтанное исчезновение HCV RNA без проведения этиотропного лечения у детей со злокачественными новообразованиями наблюдалось у 20% больных [2].

Однако хронический гепатит С (ХГС) был подтвержден у 80% больных детей, которые в дальнейшем потребовали назначения противовирусной терапии.

Сейчас установлено два подтвержденных факта: 1) HCV-инфекция в большинстве случаев характеризуется только хроническим течением, но иногда организм пациента может освободиться от вируса; 2) печень человека имеет уникальную способность к регенерации. В исследованиях доказано, что фиброз в печени у пациентов с ХГС постоянно меняется, также наблюдается снижение печеночных ферментов в результате умеренной или не некротически-воспалительной активности в печеночной ткани. В нашем исследовании комбинированная терапия пегилированным интерфероном альфа-2а и рибавирином способствовала исчезновению признаков фиброза у 64,2% (p < 0,006) при контрольной биопсии печени и у одного пациента с начинающимся циррозом печени после завершения лечения диагностирована 2-я степень фиброза [1]. Все вышесказанное позволяет проводить более интенсивный поиск эффективного лечения данной инфекции.

Доказано, что HCV-инфекция приводит к трем повреждениям в организме человека: гепатиту, васкулиту через криоглобулинемический васкулит и системному повреждению организма. Повреждение печени, как правило, иммуноопосредованное, приводит к развитию хронического гепатита и, вероятно, в одном из трех случаев в последующем будет наблюдаться прогрессирование фиброза печени до трансформации в цирроз, финалом которого является гепатоцеллюлярный рак [5]. Течение и исходы HCV-инфекции у пациентов представлены на рис. 1.

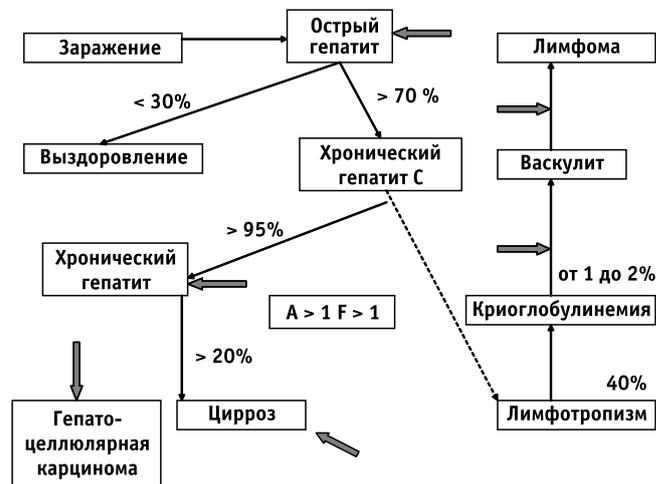


Рис. 1. Течение и исходы вирусного гепатита С

В настоящее время доказано, что пациенты с ХГС в 40–76% случаев с течением времени развивают внепеченочные проявления, которые представлены в табл. 1.

В некоторых случаях внепеченочные проявления иногда являются первым и единственным клиническим симптомом ХГС. Доказано, что если пациент предъявляет жалобы на такие неспецифические признаки, как хроническая усталость, наличие ревматологических, эндокринологических, гематологических и дерматологических заболеваний, всегда необходимо проводить