

В.І. Степаненко
Т.С. Коновалова
Р.Л. Степаненко

**Національний медичний
 університет ім. О.О. Богомольця**

УДК 616.5 [618.1 + 616.64/67]–022.
 7:578.827.1]–07–08–092–036.1

ГЕНІТАЛЬНА ПАПІЛОМАВІРУСНА ІНФЕКЦІЯ: ЕТІОПАТОГЕНЕЗ, РОЗПОВСЮДЖЕНІСТЬ І КЛІНІКО-ДІАГНОСТИЧНІ АСПЕКТИ*

Резюме

В статтю представлено аналіз результатів скринингового дослідження на наявність папіломавірусної генітальної інфекції (ПВГІ) серед жінок, жительниць г. Києва, які в період 2007–2010 гг. зверталися в дерматовенерологічні установи для обстеження на інфекції, передавані статевим шляхом. Наявність ПВГІ було діагностовано у 969 (13,9%) з 6972 обстежених жінок. У більшості інфікованих вірусом папіломи людини (ВПЧ) жінок виявлено комбіноване мікст-інфікування з іншими збудителями урогенітальних інфекцій.

Аналіз результатів проведених досліджень вказує, що при розробці тактики лікування ПВГІ повинні індивідуалізуватися особливості етіопатогенезу та характер перебігу захворювання, а також наявність супутніх мікст-урогенітальних інфекцій та імунологічних порушень в організмі хворих.

Ключевые слова

Папіломавірусна генітальна інфекція, скринингові дослідження поширеності, клініка, діагностика.

Показники продукції фактору некрозу пухлин (ФНП) у хворих на різні форми перебігу папіломавірусної інфекції

Проведеними дослідженнями в обстежених жінок, які хворіли на різні форми перебігу ПВГІ, було встановлено, що часткова активація моноцитів периферійної крові супроводжувалась зростанням продукції лейкоцитарного ФНП. Зокрема, продукція ФНП лейкоцитами периферійної крові у спонтанному та стимульованому тестах за показниками ІЦТ у хворих, що інфіковані ВПЛ низького онкогенного ризику, в яких було діагностовано клінічну (доброякісну) форму перебігу папіломавірусної інфекції з високою α -інтерферогенною активністю клітин, підвищувалась відповідно до $19,3 \pm 2,7\%$ і $26,7 \pm 8,6\%$ ($P < 0,05$) порівняно з $12,8 \pm 2,3\%$ і $24,8 \pm 4,5\%$ у групі контролю. Функціональний резерв клітин продуцентів ФНП при цьому зменшувався з $11,7 \pm 2,9$ ум. од. у контрольній групі до $5,6 \pm 1,9$ ум. од. ($P < 0,05$). У пацієток, що були інфікованими ВПЛ високого онкогенного ризику, в яких було діагностовано клінічну форму перебігу інфекції з нижчою порівняно з контрольною групою α -інтерферогенною активністю лейкоцитів, показники синтезу ФНП у спонтанному та стимульованому НСТ-тестах зростали відповідно до $24,7 \pm 2,1\%$ і $33,7 \pm 1,9\%$ ($P < 0,05$). Разом із тим, функціональний резерв клітин-продуцентів ФНП у цих хворих не змінювався порівняно з пацієнтами групи контролю.

У хворих на латентну форму перебігу папіломавірусної інфекції, які були інфіковані ВПЛ високого ризику онкогенності, рівень продукції ФНП у культурі лейкоцитів за показниками ІЦТ у спонтанному та стимульованому тестах підвищувався до $21,6 \pm 2,3\%$ і $27,8 \pm 6,4\%$ ($P < 0,05$) порівняно з $12,8 \pm 2,3\%$ і $24,8 \pm 4,5\%$ у групі контролю. У пацієток цієї групи також реєструвалось зменшення функціонального резерву клітин-продуцентів ФНП до $6,3 \pm 2,4$ ум. од. порівняно з $11,7 \pm 2,9$ ум. од. у групі контролю.

У групі жінок, що були інфікованими ВПЛ високого ризику онкогенності з субклінічною формою перебігу папіломавірусної інфекції, показники спонтанного та стимульованого синтезу ФНП у культурі лейкоцитів також зростали й становили $31,9 \pm 2,7\%$ і $32,8 \pm 3,1\%$ ($P < 0,05$) відповідно. Функціональний резерв клітин-продуцентів ФНП у пацієток цієї групи спостереження зменшувався до $4,6 \pm 1,6$ ум. од. ($P < 0,05$) порівняно з $11,7 \pm 2,9$ ум. од. у групі контролю.

Рівень показників клітинного та гуморального імунітету при різному рівні продукції ІФН- α у хворих на ПВГІ

Проведеними дослідженнями субпопуляційного складу лімфоцитів крові жінок, які були хворими на різні форми перебігу ПВГІ, встановлено, що порушення продукції ІФН- α у цих пацієток супроводжувалось зменшенням питомої ваги В-лімфоцитів (CD19+). Рівень кількості CD3-DR+клітин у перифе-

* Продовження. Початок в №1, №3, 2012

рйній крові обстежених також зменшувалась незалежно від рівня продукції ІФН- α .

У жінок, що були хворими на клінічну (доброякісну) форму перебігу папіломавірусної інфекції, інфікованих ВПЛ низького онкогенного ризику із нормальною α -інтерфероногенною активністю лейкоцитів, питома вага CD3-DR+ Т-лімфоцитів знижувалась до $162,7 \pm 18,4$ кл/мкл ($P < 0,05$) порівняно з $201,6 \pm 40,7$ кл/мкл у групі контролю. Порушення здатності лейкоцитів до синтезу ІФН- α у хворих на клінічну та латентну форми перебігу інфекції інфікованих ВПЛ високого онкогенного ризику, супроводжувалось зменшенням кількості CD3-DR+ клітин відповідно до $128,3 \pm 32,8$ і $149,7 \pm 28,2$ кл/мкл порівняно з $201,6 \pm 40,7$ кл/мкл у контролі.

У хворих на субклінічну форму перебігу інфекції, що були інфікованими ВПЛ високого онкогенного ризику, реєструвалась тенденція до зниження в крові питомої ваги CD3-DR+ лімфоцитів, проте, порівняно з пацієнтами групи контролю різниця була недостовірною. Чисельність В-активованих клітин у крові хворих жінок цієї групи спостереження становила $176,1 \pm 41,2$ кл/мкл ($P > 0,05$) порівняно з $201,6 \pm 40,7$ кл/мкл у контрольній групі.

Проведеними дослідженнями було встановлено, що в жінок, які були хворими на різні форми перебігу папіломавірусної інфекції інфікованих ВПЛ високого онкогенного ризику зі зниженою α -інтерфероногенною активністю лейкоцитів, значно зменшувалась кількість CD4+ та CD3+DR+ Т-лімфоцитів. Потрібно відзначити, що в частини хворих інфікованих ВПЛ низького ризику онкогенності з діагностованою клінічною (доброякісною) та латентною формами перебігу інфекції, лейкоцити яких продукували ІФН- α у титрах від 320 до 640 ОД/мл, питома вага CD4+ та CD3+DR+ клітин була наближеною до відповідних показників у групі контролю. Разом із тим, у частини пацієнток, що були хворими на клінічну форму інфекції, а також у всіх хворих на субклінічну форму перебігу ПВГІ з діагностованою інфікованістю ВПЛ високого ризику онкогенності, в яких було виявлено порушення здатності лейкоцитів до продукції ІФН- α , кількість CD4+ Т-лімфоцитів зменшувалась відповідно до $673,9 \pm 164,8$ і $659,4 \pm 117,3$ кл/мкл ($P < 0,05$) порівняно з $837,6 \pm 123,3$ кл/мкл у групі контролю. При латентній формі перебігу інфекції у пацієнток, які були інфікованими ВПЛ високого ризику онкогенності зі встановленим порушенням здатності лейкоцитів до продукції ІФН- α , також спостерігалось зменшення кількості CD4+ клітин до $739,4 \pm 129,7$ кл/мкл ($P > 0,05$), проте, порівняно з показниками в групі контролю різниця була недостовірною.

Проведеними дослідженнями у жінок із різними формами перебігу інфекції, що були інфікованими ВПЛ високого онкогенного ризику з порушенням

інтерфероногенної активності лейкоцитів, також встановлено зменшення питомої ваги CD3+DR+ Т-лімфоцитів. Зокрема, у цих хворих на клінічну (доброякісну), латентну та субклінічну форми перебігу інфекції кількість Т-активованих лімфоцитів у крові зменшувалась відповідно до $76,9 \pm 24,3$; $88,4 \pm 26,6$; $60,8 \pm 19,7$ ($P < 0,05$) порівняно з $129,8 \pm 11,8$ кл/мкл у групі контролю. Рівень CD3+DR+ клітин у крові пацієнток інфікованих ВПЛ низького ризику онкогенності, в яких α -інтерфероногенез не порушувався, був наближеним до показників групи контролю.

Порушення α -інтерфероногенної активності лейкоцитів крові у хворих, що були інфікованими ВПЛ високого ризику онкогенності при клінічній та латентній формах перебігу інфекції, супроводжувалось тенденцією до підвищення в периферійній крові пацієнток питомої ваги CD8+ Т-лімфоцитів, проте порівняно з показниками контрольної групи різниця була недостовірною. Перерозподіл кількості CD4+ та CD8+ Т-лімфоцитів у периферійній крові цих хворих сприяв зменшенню величини індексу співвідношення CD4+/CD8+. Пригнічення здатності лейкоцитів до продукції ІФН- α у хворих на клінічну форму перебігу інфекції характеризувалось тенденцією до зниження індексу CD4+/CD8+, проте, різниця з показниками у групі контролю була недостовірною. У жінок, які були хворими на латентну та субклінічну форми перебігу інфекції, величина індексу співвідношення CD4+/CD8+ зменшувалась відповідно до $1,4 \pm 0,3$ і $1,3 \pm 0,1$ ум. од. ($P < 0,05$) порівняно з $1,7 \pm 0,2$ ум. од. у контроль

При дослідженні показників гуморального імунітету в жінок, які хворіли на різні форми перебігу ПВГІ, було встановлено, що рівень сироваткового Ig G зменшувалась незалежно від рівня продукції ІФН- α та інфікованості пацієнток типами ВПЛ різного ризику онкогенності.

В обстежених хворих жінок зі зниженою α -інтерфероногенною активністю лейкоцитів інфікованих ВПЛ високого ризику онкогенності не спостерігалось змін вмісту сироваткових IgA та IgM. При цьому, у пацієнток, що були інфікованими ВПЛ низького ризику онкогенності з клінічною (доброякісною) формою перебігу інфекції та нормальною α -інтерфероногенною активністю лейкоцитів, реєструвалось підвищення вмісту сироваткового IgA до $2,13 \pm 0,2$ г/л ($P < 0,05$) порівняно з $1,42 \pm 0,15$ г/л у хворих цієї групи, інфікованих ВПЛ високого ризику онкогенності, лейкоцити яких продукували ІФН- α у титрах нижчих, ніж у групі контролю (табл. 5).

Аналіз результатів проведених досліджень вказує на те, що порушення здатності лейкоцитів крові до продукції ІФН- α *in vitro* у відповідь на індукцію вірусу хвороби Н'юкасла (ВХН) у жінок, які були хворими на папіломавірусну генітальну інфекцію, супроводжувалось зміною показників клітинного імунітету, зокрема зниженням кількості В-клітин

(CD19+) і В-активних лейкоцитів (CD3-DR+), а також CD4+ та CD3+DR+Т-клітин.

Потрібно відзначити, що в обстежених жінок, які були інфікованими ВПЛ низького онкогенного ризику із клінічною (доброякісною) формою перебігу інфекції, в яких лейкоцити продукували ІФН- α у титрах від 320 до 640 ОД/мл., кількість В-лімфоцитів, а також CD4+ та CD3+DR+ Т-клітин не змінювалась порівняно з показниками групи контролю. У сироватці крові цих хворих зростає вміст ІgА.

Таким чином, в організмі хворих на ПВГІ відбувається порушення інтенсивності синтезу лейкоцитарного ІФН- α . При цьому, найбільш низька здатність лейкоцитів периферійної крові до синтезу ІФН- α *in vitro* у відповідь на індукцію ВХН реєструвалась у жінок, які були інфікованими ВПЛ високого ризику онкогенності із субклінічною (прогностично несприятливою) формою перебігу інфекції. В обстежених хворих жінок із порушеною інтерферогенною активністю лейкоцитів крові зменшувалась питома вага CD19+ та CD3-DR+ В-клітин, а також CD4+ і CD3+DR+ Т-клітин і частково пригнічувалась функціональна активність клітин фагоцитарної системи. Зниження α -інтерферогенної активності лейкоцитів супроводжувалось підвищенням інтенсивності ЛПЦ-стимульованого синтезу ФНП у культурі лейкоцитів. Разом із тим, в обстежених хворих на субклінічну (прогностично несприятливу) форму перебігу інфекції, в яких було встановлено порушення здатності лейкоцитів до продукції ІФН- α , суттєво знижувався функціональний резерв клітин-продуцентів ФНП. Результати цих досліджень вказують на те, що пригнічення продукції ІФН- α при субклінічній (прогностично онкогенно несприятливій) формі перебігу ПВГІ, може бути спричиненим зниженням питомої ваги основних клітин-продуцентів цього цитокіну – В-лімфоцитів, а також зниженням їх активності.

Показники рівня сироваткового ІФН у хворих на папіломавірусну генітальну інфекцію

Проведеними дослідженнями було встановлено, що в більшості жінок хворих на різні форми перебігу ПВГІ підвищувався рівень сироваткового

ІФН. Потрібно відзначити, що в пацієнток групи контролю (практично здорові жінки), показники рівня сироваткового ІФН відзначались низькими значеннями й становили від 40 до 80 ОД/мл. Разом із тим, у хворих на клінічну (доброякісну) форму перебігу ПВГІ, незалежно від інфікованості ВПЛ низького або високого ризику онкогенності, реєструвалось суттєве підвищення титрів сироваткового ІФН. Зокрема, в окремих пацієнток цієї групи рівень сироваткового ІФН зростає до 600 ОД/мл. Разом із тим, у жінок хворих на латентну форму перебігу ПВГІ титри рівня сироваткового ІФН коливались від 80 до 320 ОД/мл, а в пацієнток із субклінічною (прогностично несприятливою) формою перебігу інфекції відповідні показники становили від 50 до 90 ОД/мл.

Таким чином, у жінок, які були хворими на ПВГІ, реєструвалось порушення інтерференового статусу організму, що характеризувалось пригніченням здатності лейкоцитів периферійної крові до продукції ІФН- γ та ІФН- α *in vitro* у відповідь на адекватну індукцію. У пацієнток із прогностично несприятливою відносно ризику онкогенності субклінічною формою перебігу ПВГІ реєструвалось відносно зменшення вмісту сироваткового ІФН порівняно з хворими на клінічну (доброякісну) та латентну форми інфекції. Пригнічення здатності лейкоцитів до продукції ІФН- γ та ІФН- α у жінок, що були хворими на різні форми перебігу ПВГІ, супроводжувалось зниженням у периферійній крові питомої ваги CD4+ та CD3+DR+ Т-лімфоцитів.

У хворих на ПВГІ жінок, які були інфікованими типами ВПЛ високого онкогенного ризику із супресованим γ -інтерферогенезом, внаслідок перерозподілу CD4+ та CD8+ лімфоцитів зменшувалась порівняно з показниками групи контролю величина індексу співвідношення CD4/CD8. Порушення продукції ІФН- α у цих хворих супроводжувалось зниженням у периферійній крові кількості CD19+ В-лімфоцитів.

Зниження рівня продукції ІФН- γ при різних формах перебігу ПВГІ у жінок інфікованих типами ВПЛ високого онкогенного ризику характеризувалось зменшенням питомої ваги CD19+ і CD3-DR+ В клітин. Разом із тим, було встановлено, що кіль-

Таблиця 5. Показники гуморального імунітету в жінок, які були хворими на різні форми перебігу папіломавірусної генітальної інфекції

Групи обстеження	Рівень продукції ІФН- α	Рівень сироваткових імуноглобулінів (г/л)		
		IgA	IgG	IgM
Група контролю	Нормальний	1,83 \pm 0,26	10,65 \pm 0,1	1,35 \pm 0,20
Хворі на клінічну форму перебігу ПВГІ	Нормальний	2,13 \pm 0,2	8,26 \pm 0,2*	1,46 \pm 0,20
	Знижений	1,42 \pm 0,15	8,21 \pm 0,3*	1,58 \pm 0,30
Хворі на латентну форму перебігу ПВГІ	Знижений	1,83 \pm 0,30	8,27 \pm 0,6	2,06 \pm 0,20
	Знижений	1,87 \pm 0,50	8,12 \pm 0,3*	1,35 \pm 0,50
Хворі на субклінічну форму перебігу ПВГІ	Знижений	8,12 \pm 2,1	1,87 \pm 0,5	1,32 \pm 0,3

* $P < 0,05$ – відповідно показників у групі контролю

кість CD4+ та CD3+DR+ Т-клітин, CD19+ та CD3-DR+ В-клітин не змінювалась у жінок інфікованих типами ПВЛ низького ризику онкогенності, в яких α - та γ -інтерфероногенна активність не порушувалась. У хворих на ПВГІ із супресованими α - та γ -інтерфероногенезом суттєво не змінювались показники гуморальної імунної відповіді порівняно з пацієнтками групи контролю. Разом із тим, в обстежених хворих жінок, лейкоцити яких продукували ІФН- α та ІФН- γ в титрах наближених до рівня контролю, реєструвалось підвищення вмісту сироваткового ІgА.

Показники функціональної активності клітин фагоцитарної системи у хворих на моно- та мікст-папіломавірусну генітальну інфекцію

Клітини фагоцитарної системи – поліморфно ядерні лейкоцити та моноцити/макрофаги – володіють спроможністю видаляти із організму генетично сторонню інформацію, зокрема збудників інфекційних захворювань, у тому числі вірусів, а також речовини, які утворилися при деструкції власних клітин і тканин. Крім того, ці клітини сприяють індукції та формуванню клітинної й гуморальної імунних відповідей. Значення поліморфно ядерних лейкоцитів у специфічному імунітеті обмежується ефекторною функцією у залежних від антитіл реакціях. Клітини фагоцитарної системи є також універсальними ефекторами гомеостазу, що реагують на різні порушення в організмі. За ступенем зміни фагоцитарних реакцій можливо є оцінка резерву імунної відповіді динаміки патологічних процесів різної етіології [10].

Згідно з чисельними літературними повідомленнями та власними дослідженнями, інфікування ВПЛ досить часто має змішаний вірусно-бактеріальний характер. Аналіз результатів проведених нами досліджень вказував, що найбільш розповсюдженими варіантами мікст-папіломавірусного інфікування в обстежених жінок були асоціації ВПЛ із хламідіями та гарднерелами. Було також встановлено, що перебіг ПВГІ залежно від нозологічних форм супутніх уrogenітальних інфекцій призводив до функціональної перебудови моноцитів і нейтрофілів периферійної крові за показниками фагоцитозу та кисеньзалежної бактерицидної активності.

Згідно з результатами проведених досліджень, в обстежених жінок, що були хворими на різні форми перебігу ПВГІ, не встановлено зміни чисельності клітин здатних до фагоцитозу тест-бактерій порівняно з показниками в пацієток групи контролю. Зокрема, при клінічній (доброякісній), латентній та субклінічній формах перебігу ПВГІ показники фагоцитозу нейтрофілів становили відповідно 55,7 \pm 11,8%; 56,3 \pm 12,7% та 58,4 \pm 12,3% ($P > 0,05$) порівняно з 53,7 \pm 8,9% у групі контролю. Разом із тим,

у хворих на різні форми перебігу ПВГІ реєструвалось зменшення показників фагоцитарного індексу клітин. Зокрема, при клінічній (доброякісній) та латентній формах перебігу інфекції фагоцитарний індекс нейтрофілів зменшувався відповідно до 5,2 \pm 0,6 і 5,4 \pm 0,8 ум. од. ($P < 0,05$) порівняно з 7,1 \pm 1,2 ум. од. у групі контролю. У хворих на субклінічну (прогностично онкогенно несприятливу) форму перебігу ПВГІ фагоцитарний індекс нейтрофілів був значно нижчим, ніж у групі контролю, і становив 4,9 \pm 0,6 ум. од. ($P < 0,05$).

При порівнянні показників стану функціональної активності нейтрофілів периферійної крові в обстежених жінок хворих на моно- та мікст-ПВГІ, зокрема, при діагностуванні у них супутніх уrogenітальних інфекцій (хламідіоз, гарднерельоз, трихомоніах тощо), за показником фагоцитозу поглинальна функція нейтрофілів суттєво не відрізнялась від показників у пацієток групи контролю, але змінювався їх фагоцитарний індекс. Зокрема, у хворих на клінічну та латентну форми перебігу ПВГІ із моно- та мікст-інфекцією фагоцитарний індекс нейтрофілів зменшувався відповідно до 4,6 \pm 0,8 і 5,8 \pm 0,9 ум. од. ($P < 0,05$) порівняно з 7,1 \pm 1,2 ум. од. у групі контролю. Потрібно також відзначити, що у хворих на моно-ПВГІ фагоцитарний індекс нейтрофілів також зменшувався порівняно з хворими на мікст-ПВГІ, відповідно до 4,6 \pm 0,7 ум. од. ($P < 0,05$) порівняно з 5,8 \pm 0,9 ум. од. ($P < 0,05$). При субклінічній (прогностично онкогенно несприятливій) формі перебігу моно-ПВГІ реєструвалась тенденція щодо підвищення показника фагоцитарного індексу нейтрофілів, але порівняно з відповідним показником у групі контролю він залишався зниженим. Зокрема, у хворих на субклінічну форму перебігу моно-ПВГІ фагоцитарний індекс становив 5,8 \pm 2,3 ум. од. ($P < 0,05$) порівняно з 7,1 \pm 1,2 ум. од. у групі контролю. У жінок, що були хворими на субклінічну форму перебігу мікст-ПВГІ, реєструвалась тенденція до подальшого зниження фагоцитарного індексу порівняно з пацієнтками групи контролю та у хворих на клінічну (доброякісну) і латентну форми перебігу захворювання, в яких діагностувались супутні уrogenітальні інфекції. При субклінічній формі перебігу мікст-ПВГІ фагоцитарний індекс нейтрофілів становив 4,9 \pm 0,7 ум. од. ($P < 0,05$) порівняно з 7,1 \pm 1,2 ум. од. у контрольній групі спостереження.

Перебіг ПВГІ у хворих жінок супроводжувався також зміною поглинальної функції моноцитів крові. Зокрема, в обстежених хворих реєструвалось підвищення фагоцитарної активності моноцитів за показником фагоцитозу, а кількість фагоцитуючих клітин серед моноцитів периферійної крові була більшою порівняно з пацієнтками групи контролю. При клінічній, латентній і субклінічній формах перебігу ПВГІ показник фагоцитозу для моноцитів підвищувався відповідно до 46,7 \pm 3,1; 48,6 \pm 3,9 і

51,2 ± 4,6% (P<0,05) порівняно з 36,4 ± 4,6% у групі контролю. При цьому не було встановлено кореляційної залежності між зростанням поглинальної активності моноцитів за показником фагоцитозу та нозологією супутньої уrogenітальної інфекції.

Активация поглинальної функції моноцитів периферійної крові у хворих на ПВГІ була неповною у зв'язку з тим, що фагоцитарний індекс цих клітин залишався на рівні показників групи контролю. Встановлено, що фагоцитарний індекс моноцитів у жінок, що були хворими на клінічну, латентну та субклінічну форми перебігу ПВГІ, перебував відповідно у межах 3,5 ± 0,8 ум. од.; 3,6 ± 0,9 та 3,9 ± 0,7 ум. од. (P>0,05) порівняно з 3,5 ± 0,6 ум. од. у групі контролю.

При мікст-ПВГІ у жінок, що були хворими на різні форми перебігу захворювання, показники фагоцитарного індексу моноцитів були на рівні відповідних показників у пацієнток групи контролю. Разом із тим, у хворих на моно-ПВГІ реєструвалось зростання фагоцитарного індексу моноцитів. Зокрема, при клінічній (доброякісній) і латентній формах перебігу моно-ПВГІ фагоцитарний індекс клітин становив відповідно 3,2 ± 0,7 і 3,8 ± 0,9 ум. од. (P>0,05) порівняно з 3,5 ± 0,6 ум. од. у контролі. Разом із тим, у хворих на субклінічну форму перебігу моно-ПВГІ фагоцитарний індекс моноцитів підвищувався до 4,5 ± 0,9 ум. од. (P<0,05) порівняно з 3,5 ± 0,6 ум. од. у контролі, а також з 3,4 ± 0,8 ум. од. у хворих на субклінічну форму мікст-ПВГІ.

Таким чином, зміни фагоцитарної функції нейтрофілів і моноцитів периферійної крові у жінок, що хворіли на ПВГІ, були різнонаправленими. Зокрема, реєструвалось пригнічення поглинальної активності нейтрофілів за фагоцитарним індексом і часткове зростання фагоцитарної функції моноцитів за показником фагоцитозу. У хворих на мікст-ПВГІ не встановлено залежності між поглинальною активністю нейтрофілів і моноцитів і нозологіями супутніх уrogenітальних інфекцій. Разом із тим, у хворих на субклінічну (прогностично несприятливу щодо ризику онкогенності) форму перебігу моно-ПВГІ реєструвалась тенденція до зростання фагоцитарного індексу нейтрофілів і вірогідне підвищення цього показника для моноцитів. Можна передбачити, що відповідні показники віддзеркалюють прояв адаптаційно-компенсаторної реакції організму, яка може виникати при хронічному перебігу папіломавірусного запального процесу.

Порівняльна характеристика показників клітинного імунітету у хворих на моно- та мікст-папіломавірусну генітальну інфекцію

Згідно з результатами досліджень низки авторів, в осіб із дисфункцією клітинного імунітету, зокрема після проведення імуносупресивної

терапії, а також у хворих на деякі інфекційні захворювання зростає рівень захворюваності на папіломавірусну інфекцію [22]. У зв'язку з цим, висловлюється думка, що порушення клітинного імунітету є одним із чинників, які спричиняють перехід латентної та субклінічної форми перебігу ПВГІ у злякисну трансформацію інфікованих ВПЛ епітеліальних клітин слизової оболонки статевих органів [26]. Разом із тим, до теперішнього часу механізми формування порушень клітинної відповіді при ПВГІ є неповністю з'ясованими.

Одним із існуючих методів оцінки стану системи клітинного імунітету є визначення співвідношення субпопуляцій лімфоцитів крові та фенотипових маркерів, які характеризують зміну функціонального стану клітин.

Проведена нами порівняльна характеристика питомої ваги лейкоцитів у периферійній крові практично здорових жінок (група контролю) та жінок, що були хворими на різні форми перебігу ПВГІ, не виявила достовірних змін відповідних показників в межах груп спостереження. Крім цього, у крові обстежених хворих жінок не змінювалась також відносна та абсолютна кількості лімфоцитів порівняно з показниками в групі контролю.

Інформативним критерієм стану імунореактивності організму в обстежених жінок, що були хворими на різні форми перебігу ПВГІ, стало визначення в периферійній крові питомої ваги Т-лімфоцитів (CD3+), а також їх субпопуляцій – Т-хелперів (CD4+), Т-супресорів (CD8+) і Т-клітин, які експресують активаційні антигени CD3+DR+.

Згідно з результатами проведених досліджень, кількість CD3+ клітин змінювалась лише у хворих на клінічну (доброякісну) форму перебігу ПВГІ. У крові пацієнток цієї групи питома вага CD3+ Т-лімфоцитів зменшувалась до 1167,8 ± 213,5 кл/мкл (P<0,05) порівняно з 1398,4 ± 118,3 кл/мкл у групі контролю. У хворих на латентну та субклінічну форми перебігу ПВГІ рівень CD3+ клітин був наближеним до показників групи контролю й становив відповідно 1313,7 ± 218,3 та 1241,2 ± 214,2 кл/мкл (P>0,05).

Нами було також проведено дослідження рівня показників субпопуляцій клітин у периферійній крові обстежених жінок, що були хворими на різні форми перебігу ПВГІ при моно- та мікст- інфекції. Результати цих досліджень наведено в табл. 6.

Згідно з наведеними в табл. 7 даними, зменшення кількості CD3+ клітин у периферійній крові жінок, що були хворими на клінічну форму перебігу ПВГІ, пов'язане із супутнім мікст-інфекційним ураженням уrogenітального тракту. Разом із тим, рівень CD+ клітин у пацієнток цієї групи із монопапіломавірусним інфікуванням не змінювався порівняно з пацієнтками групи контролю.

Рівень CD4+ клітин у хворих на клінічну, латентну та субклінічну форми перебігу ПВГІ змен-

Таблиця 6. Показники чисельності Т- та В-лімфоцитів та їх субпопуляцій у крові жінок хворих на різні форми перебігу ПВГІ при моно- та мікст-інфікуванні іншими уrogenітальними інфекціями

Показник	Група контролю	Хворі на клінічну форму перебігу інфекції		Хворі на латентну форму перебігу інфекції		Хворі на субклінічну форму перебігу інфекції	
		Моно-ПВГІ	Мікст-ПВГІ	Моно-ПВГІ	Мікст-ПВГІ	Моно-ПВГІ	Мікст-ПВГІ
CD3+ (%)	70,0 ± 5,6	66,8 ± 5,7	63,9 ± 6,7*	70,6 ± 5,1	64,9 ± 7,1	72,8 ± 5,3	64,7 ± 5,4
(абс.)	1398,4±118,3	1319,3±127,2	1097,8±167,3*	1411,8±269,2	1219,2±279,3	1329,7±201,6	1167,1±274,5
CD4+ (%)	42,3 ± 2,6	38,2 ± 2,9	34,4 ± 7,8*	40,2 ± 2,3	33,8 ± 3,2	40,5 ± 6,3	35,8 ± 4,6*
(абс.)	838,9±123,1	709,2±86,4	586,7±174,3*	759,8±87,3	584,3±96,4	763,5±95,6	697,2±93,4*
CD8+ (%)	25,8 ± 2,9	28,6 ± 3,2	29,3 ± 3,8	28,2 ± 3,6	26,9 ± 5,8	29,8 ± 3,6	27,2 ± 3,6
(абс.)	506,8±83,2	587,2±78,4	598,9±97,2	547,1±112,3	493,2±89,3	512,1±83,6	489,8±93,4
CD3+DR+(%)	6,1 ± 1,9	5,9 ± 3,2	7,1 ± 2,3	4,7 ± 1,3*	5,8 ± 2,4	3,9 ± 0,4*	6,0 ± 1,8
(абс.)	130,7±10,8	117,6±64,6	139,6±69,3	89,3±21,3*	112,7±57,6	69,9±18,4*	75,6±19,2
CD19+ (%)	8,9 ± 2,1	7,8 ± 1,8	7,3 ± 2,8*	9,9 ± 2,3	8,7 ± 2,4	7,9 ± 3,8	10,6 ± 3,9
(абс.)	177,8±31,4	161,6±69,2	123,9±41,3	145,2±54,6	161,9±42,4	138,9±55,3	177,1±62,3
CD3-DR+(%)	10,3 ± 1,9	7,8 ± 2,1*	9,1 ± 2,6	8,9 ± 2,6	9,2 ± 1,9	9,7 ± 4,2	12,2 ± 4,8
(абс.)	201,9±65,2	159,6±62,3	161,7±43,7	203,8±74,2	147,2±73,2	174,2±61,3	193,7±63,2

*P < 0,05 відносно показників у групі контролю

Таблиця 7. Показники вмісту сироваткових імуноглобулінів у хворих на моно- та мікст-ПВГІ

Групи обстеження	Характер інфікування	Рівень сироваткових імуноглобулінів (г/л)		
		IgG	IgA	IgM
Група контролю	-	10,8 ± 0,3	1,92 ± 0,2	1,28 ± 0,3
Хворі на клінічну форму перебігу ПВГІ	Моноінфікування	7,9 ± 2,9*	1,82 ± 0,3	1,43 ± 0,3
	Мікстінфікування	9,6 ± 2,8	1,96 ± 0,4	1,58 ± 0,4
Хворі на латентну форму перебігу ПВГІ	Моноінфікування	9,3 ± 0,24	2,1 ± 0,6	1,46 ± 0,3
	Мікстінфікування	7,4 ± 2,3*	1,6 ± 0,4	1,39 ± 0,3
Хворі на субклінічну форму перебігу ПВГІ	Моноінфікування	8,6 ± 2,6	1,8 ± 0,6	1,4 ± 0,4
	Мікстінфікування	7,2 ± 1,9*	1,9 ± 0,5	1,86 ± 0,3

*P < 0,05 відносно показників у групі контролю

шувся як при моно-, так і при супутньому мікст-інфікуванні. При цьому, найбільш суттєве зниження питомої ваги CD4+ клітин реєструвалось у групі жінок, що були хворими на субклінічну форму перебігу ПВГІ із мікст-ВПЛ інфікуванням.

Згідно з результатами досліджень, встановлено, що в периферійній крові обстежених жінок, які були хворими на клінічну, латентну та субклінічну форми перебігу ПВГІ, підвищувалась кількість CD8+ клітин. При цьому, більш суттєве підвищення кількості CD8+ клітин реєструвалось у хворих із моно-ВПЛ інфікуванням.

Величина співвідношення CD4/CD8 при клінічній і субклінічній формах перебігу ПВГІ зменшувалась, а при латентній формі інфекції – перебувала в межах контрольних величин.

При попередньому дослідженні антигенного ландшафту лімфоцитів периферійної крові в обстежених хворих жінок було встановлено негативний вплив папіломавірусної інфекції на рівень Т-лімфоцитів, які експресують CD3+DR+ антигени. При цьому, у хворих на клінічну форму перебігу ПВГІ кількість CD3+DR+ клітин у крові хворих жінок практично не змінювалась порівняно з групою контролю, а при латентній і субклінічній формах перебігу інфекції цей показник суттєво зменшувався порівняно з контрольною групою.

Разом із тим, аналіз відповідних показників у пацієнтів різних груп спостереження вказує на те, що зменшення кількості CD3+DR+ клітин не було пов'язаним із наявністю супутніх уrogenітальних інфекцій. Наведені в табл. 7 дані вказують на те, що кількість CD3+DR+ клітин зменшувалась лише у хворих на моно-ПВГІ.

Кількість В-клітин із фенотипом CD-19+ у групі жінок, що були хворими на клінічну форму перебігу ПВГІ із моно-інфікованістю, а також у пацієнток хворих на латентну та субклінічну форми перебігу ПВГІ із моно- та мікст-інфікованістю була в межах показників у групі контролю. Разом із тим, у групі хворих на клінічну форму перебігу ПВГІ із мікст-інфікованістю рівень CD19+ клітин знижувався до 123,9 ± 41,3 кл/мкл (P < 0,05) порівняно з 177,8 ± 31,4 кл/мкл у групі контролю. Було також встановлено, що у жінок, які були хворими на різні форми перебігу ПВГІ при моно- та мікст-інфікуванні, істотно не змінювався порівняно з контрольною групою рівень В-лімфоцитів, які експресують активційні CD3+DR+ антигени.

Аналіз результатів проведених досліджень вказує на зміну рівня показників клітинного імунітету у хворих на ПВГІ. Зокрема, у периферійній крові жінок, що були хворими на субклінічну (прогностично несприятливу щодо ризику онкогенності) форму пе-

ребігу інфекції, знижувався рівень Т-лімфоцитів, які експресують активаційні CD3+DR+ антигени. Ймовірно, що зменшення кількості CD3+DR+ Т-лімфоцитів у жінок, що були хворими на ПВГІ, має певне несприятливе прогностичне значення щодо онкогенного ризику. Установлено також, що зниження питомої ваги CD3+DR+ клітин не пов'язане із наявністю в частини хворих на ПВГІ мікст-інфікування іншими урогенітальними інфекціями.

Проведеними дослідженнями встановлено, що зменшення рівня CD3+DR+ клітин у крові хворих на субклінічну форму перебігу ПВГІ супроводжувалось тенденцією до зниження кількості CD4+ клітин. Найбільш низька питома вага CD4+ клітин реєструвалась у хворих цієї групи із супутнім мікст-інфікуванням іншими урогенітальними інфекціями. У периферійній крові хворих на клінічну, латентну та субклінічну форми перебігу ПВГІ із моно-інфікуванням зростає рівень CD8+ клітин. Було також встановлено, що перерозподіл CD4+ та CD8+ клітин у хворих на різні форми перебігу ПВГІ призводив до зменшення величини індексу CD4/CD8 порівняно з показниками в групі контролю. Рівень CD19+ та CD3+DR+ клітин в обстежених хворих на ПВГІ суттєво не відрізнявся від показників у пацієнток групи контролю.

Стан показників гуморального імунітету у хворих на моно- та мікст-папіломавірусну генітальну інфекцію

Дослідження рівня сироваткових імуноглобулінів основних класів – IgA, IgM і IgG, а також їх порівняльного співвідношення – є важливим для проведення комплексного аналізу імунного статусу організму з метою оцінки В-системи імунітету. Результати проведених нами відповідних досліджень вказували на порушення рівня та відношення цих сироваткових імуноглобулінів у жінок, що були хворими на різні форми перебігу ПВГІ. Зокрема, у сироватці крові хворих на клінічну та латентну форми перебігу ПВГІ рівень IgG знижувався відповідно до $8,56 \pm 1,4$ і $8,69 \pm 1,9$ г/л ($P < 0,05$) порівняно з $10,8 \pm 0,3$ г/л у пацієнток групи контролю. Вміст сироваткового IgG у хворих на субклінічну форму перебігу ПВГІ зменшувався більш суттєво – до $8,12 \pm 2,1$ г/л ($P < 0,05$).

При проведенні порівняння рівня сироваткових імуноглобулінів в обстежених хворих на моно- та мікст-ПВГІ було встановлено, що при клінічній, латентній і субклінічній формах перебігу інфекції у пацієнток із моно-інфікуванням ВПЛ спостерігалась тенденція до зниження вмісту IgG, проте, порівняно з показниками групи контролю різниця була недостовірною. Разом із тим, у хворих на мікст-ПВГІ були встановлені відмінності в рівнях вмісту IgG залежно від форми перебігу папіломавірусної інфек-

ції. Результати цих досліджень наведені в табл. 7.

Згідно з даними табл. 7, у пацієнток хворих на клінічну (доброякісну) форму перебігу захворювання із мікст-ВПЛ інфікованістю вміст IgG у сироватці крові був на рівні показників контролю, а при латентній і субклінічній формах перебігу інфекції показник рівня IgG зменшувався відповідно до $7,4 \pm 2,3$ і $7,2 \pm 1,9$ г/л ($P < 0,05$) порівняно з $10,8 \pm 0,3$ г/л у групі контролю.

При визначенні показників рівня сироваткового IgA в обстежених хворих на різні клінічні форми перебігу ПВГІ, а також при порівнянні цих показників у групах пацієнток із моно- та мікст-ВПЛ-інфікуванням було встановлено відсутність суттєвих відмінностей і змін порівняно з групою контролю.

У хворих на ПВГІ також не було встановлено суттєвих змін вмісту сироваткового IgM. У пацієнток групи контролю рівень IgM становив $1,28 \pm 0,3$ г/л, а у хворих на клінічну, латентну та субклінічну форми перебігу інфекції із моно-ВПЛ-інфікованістю цей показник становив відповідно $1,43 \pm 0,3$; $1,46 \pm 0,3$ та $1,4 \pm 0,4$ г/л. При різних формах перебігу мікст-ПВГІ рівень сироваткового IgM також був на рівні показників у групі контролю (табл. 7).

Аналіз результатів проведених досліджень вказує на те, що в жінок, які були хворими на ПВГІ, порівняно з практично здоровими особами, змінюється співвідношення синтезу імуноглобулінів основних класів – IgG, IgA і IgM. Зокрема, встановлено те, що у хворих на клінічну, латентну та субклінічну форми перебігу ПВГІ, при незмінному рівні синтезу IgA і IgM у сироватці крові залежно від форми перебігу захворювання зменшується вміст IgG. Це вказує на порушення при ПВГІ переключення синтезу імуноглобулінів із IgM на IgG, що є необхідним для регуляції рівня продукції специфічних антитіл. Відомо, що основна маса синтезованих антитіл належить до класу G. Встановлене зниження вмісту сироваткового IgG в обстежених жінок із ВПЛ моно-інфікуванням, в яких було діагностовано клінічну та латентну форми перебігу ПВГІ та певне підвищення його вмісту у хворих на субклінічну (прогностично онкогенно несприятливу) форму перебігу інфекції, імовірно, відбувається внаслідок адаптаційно-компенсаторної реакції організму. Зменшення вмісту сироваткового IgG у хворих на ПВГІ із супутнім мікст-інфікуванням іншими урогенітальними інфекціями є прогностично несприятливою ознакою для подальшого перебігу захворювання, враховуючи те, що IgG володіє високою нейтралізуючою спроможністю щодо вірусів і бактерій.

Рівень циркулюючих імунних комплексів (ЦІК) при моно- та мікст-ПВГІ

На сучасному етапі є встановленим те, що ендогени можуть утворювати в організмі імунні

комплекси (ЦІК) із відповідними антигенами. Це може призводити до формування в організмі системних та органних патологічних процесів через те, що антитіла, які входять до складу ЦІК, володіють спроможністю запустити каскад активації комплементу та впливати на функціональну активність імунотропних клітин, зв'язуючись з їхніми Fc-рецепторами.

Згідно з результатами проведених нами досліджень, було встановлено, що в жінок, які були хворими на моно- та мікст-ПВГІ незалежно від форми перебігу інфекції, а також незалежно від інфікованості типами ВПЛ низького або високого ризику онкогенності, в сироватці крові підвищувався рівень ЦІК. Зокрема, у хворих на клінічну, латентну та субклінічну форми перебігу ПВГІ вміст ЦІК зростав і становив відповідно $89,6 \pm 8,0$; $90,7 \pm 9,6$; $81,2 \pm 8,7$ ОД оптичної густини ($P < 0,05$), порівняно з $41,9 \pm 6,5$ у пацієнток групи контролю.

Було також встановлено, що у хворих на ПВГІ, вміст ЦІК зростав незалежно від моно- або мікст-інфікування супутніми уrogenітальними інфекціями. Зокрема, при клінічній формі перебігу ПВГІ в жінок із моно- та мікст-інфекцією рівень ЦІК зростав відповідно до $88,7 \pm 6,3$ і $89,8 \pm 9,4$ од. опт. густини ($P < 0,05$) порівняно з $41,9 \pm 6,5$ у групі контролю. У хворих із моно-ПВГІ при латентній формі перебігу захворювання реєструвалось зростання вмісту ЦІК до $98,3 \pm 6,1$ од. опт. густини, а у пацієнток із мікст-інфікуванням рівень ЦІК підвищувався до $101,2 \pm 7,2$ од. опт. густини ($P < 0,05$). При субклінічній формі перебігу захворювання у хворих із моно- та мікст-інфікуванням рівень ЦІК становив відповідно $80,7 \pm 8,4$ і $82,9 \pm 6,7$ ($P < 0,05$) од. опт. густини.

Аналіз результатів проведених досліджень вказує на те, що перебіг ПВГІ незалежно від моно- або мікст-інфікування призводив до підвищення вмісту ЦІК у периферійній крові хворих.

Показники вмісту інтерферону та фактору некрозу пухлин у секреті слизової оболонки шийки матки жінок хворих на ПВГІ

Натепер встановлено, що локальна імунна відповідь є першим механізмом, який залучається до інактивації інфекцій, що передаються переважно статевим шляхом. Суттєву роль у розвитку місцевого імунітету при запальних процесах уrogenітального тракту відіграють інтраепітеліальні лімфоцити, кератиноцити, клітини Лангерганса, а також присутні в секретах слизових оболонок секреторний IgA, лізоцим, лактоферин, пропердин [18]. Враховуючи наявність широкого спектру імунних клітин і біологічно активних речовин у слизових оболонках і секретах уrogenітального тракту відбувається розвиток самостійних реакцій на системне та локальне проникнення антигену.

Згідно з результатами досліджень окремих авторів, було встановлено, що в жінок, які були хворими на ПВГІ, у ділянках слизових оболонок уражених ВПЛ зменшується кількість CD4+ Т-лімфоцитів і знижується величина відношення CD4/CD8 [18].

Проведеними нами дослідженнями було встановлено, що в жінок, які були хворими на ПВГІ, порушується продукція ІФН у слизових оболонках уrogenітального тракту. Установлена зворотна залежність між рівнем ІФН у цервікальному слизі та формами перебігу ПВГІ. Зокрема, найбільш високі показники вмісту ІФН було встановлено в секреті шийки матки жінок, що були хворими на клінічну (доброякісну) форму перебігу ПВГІ, – від 160 до 630 Од/м. У секреті шийки матки пацієнток хворих на латентну форму перебігу ПВГІ вміст ІФН зменшувався до 80-120 Од/м., а у хворих на субклінічну форму перебігу ПВГІ – до 40-80 Од/м.

Згідно з результатами дослідження продукції ФНП у жінок, які хворіли на ПВГІ, було встановлено, що найбільш суттєве збільшення рівня ФНП реєструвалось при субклінічній (прогностично онкогенно несприятливій) формі перебігу захворювання. Зокрема, у хворих на клінічну та латентну форми перебігу ПВГІ рівень ФНП у секреті шийки матки за показниками ІЦТ становив відповідно $21,5 \pm 4,2$ та $22,4 \pm 4,6\%$ ($P < 0,05$), а в жінок, що були хворими на субклінічну форму перебігу ПВГІ, – $31,2 \pm 3,6\%$ ($P < 0,05$).

Аналіз результатів проведених досліджень вказує на те, що перебіг ПВГІ супроводжується порушенням продукції основних цитокінів запальної реакції організму – ІФН та ФНП. Відповідні порушення, імовірно, можуть призводити до формування слабкої імунної відповіді на присутність ВПЛ.

Висновки

Дослідженням підтверджено те, що папіломавірусна генітальна інфекція за розповсюдженістю посідає одне з провідних місць серед інших відомих уrogenітальних інфекцій. Згідно з результатами комплексних клініко-лабораторних досліджень проведених з 2007 року по 2010 рік, наявність клінічної, латентної або субклінічної форми перебігу ПВГІ було діагностовано у 969 (13%) із 6972 досліджених жінок, які звертались до дерматовенерологічних закладів м. Києва для обстеження на наявність інфекцій, що передаються статевим шляхом. Методом полімеразної ланцюгової реакції інфікування вірусом папіломи людини високого онкогенного ризику (16, 18 типи) було діагностовано в 4,1% обстежених, а інфікування ВПЛ середнього (31, 33, 35, 52 типи) і низького (6, 11, 44 типи) онкогенного ризику – у 5,2% і 4,6% відповідно, від загальної кількості обстежених жінок.

Проведеними скринінговими дослідженнями,

у значної частини обстежених жінок було діагностовано асоціації ВПЛ зі збудниками низки інших інфекцій, що передаються статевим шляхом. При цьому, найбільш часто реєструвались асоціації ВПЛ із *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma urealyticum*, *Gardnerella vaginalis*, дріжджоподібними грибами роду *Candida*. Установлені дані щодо достатньо високої частоти асоціацій ВПЛ із деякими патогенними та умовно патогенними бактеріальними й вірусними агентами, які передаються переважно статевим шляхом, дозволяють зробити припущення про те, що механізм трансформації епітеліальних клітин при інфікуванні ВПЛ є досить складним. Він поєднаний не тільки з реплікацією та персистенцією ВПЛ, а й із порушенням цілісності слизових оболонок внаслідок розвитку місцевих дисбіотичних розладів.

Згідно з результатами власних клінічних, кольпоскопічних, цитологічних, гістологічних і ДНК-методів досліджень, проведених у 107 жінок, що були інфікованими ВПЛ, клінічна форма перебігу ПВГІ діагностована в 48 (45%), субклінічна – у 33 (31%), латентна – у 26 (24%) обстежених хворих. Клінічна форма перебігу ПВГІ при інфікуванні ВПЛ низького онкогенного ризику реєструвалась у 27 (73%) хворих, а при інфікуванні ВПЛ високого онкогенного ризику – у 21 (30%) жінок. Субклінічна форма перебігу інфекції при інфікуванні ВПЛ низького онкогенного ризику реєструвалась у 8 (22%) жінок, а при інфікуванні ВПЛ високого онкогенного ризику – у 25 (36%) пацієнток. Латентна форма перебігу інфекції при інфікуванні ВПЛ низького онкогенного ризику була діагностована у 2 (5%) обстежених жінок, а при інфікуванні ВПЛ високого онкогенного ризику – у 24 (34%) пацієнток. Установлене переважне виявлення в структурі субклінічної та латентної форм перебігу ПВГІ інфікування типами ВПЛ високого онкогенного ризику свідчить про прогностичну несприятливість цих форм інфекції в розвитку передракових і ракових захворювань.

При проведенні спеціальних лабораторних досліджень у 56 (52%) зі 107 жінок хворих на ПВГІ, було діагностовано асоціативні інфікування ВПЛ та *Ch. trachomatis*. При цьому, у 76% відповідних хворих на ВПГІ крім *Ch. trachomatis*, були виявлені асоціації з іншими мікробними агентами, зокрема, грибами роду *Candida*, *Tr. vaginalis*, *N. gonorrhoeae*. Клініко-лабораторне підтвердження наявності бактеріального вагінозу було діагностовано в 77 (72%) обстежених жінок, грибів роду *Candida* у різних комбінаціях зі збудниками інших уrogenітальних інфекцій було виявлено у 37 (34%)

хворих на ПВГІ. Вірус простого герпесу другого типу (ВПГ-II) було діагностовано у 10 (8,9%) обстежених хворих. Змішане ВПЛ-трихомонадне та ВПЛ-гонококове інфікування виявлено у 9 (8,3%) і 4 (3,9%) хворих відповідно.

Установлений в обстежених жінок, що були хворими на ПВГІ, достатньо високий рівень змішаного інфікування ВПЛ зі збудниками ряду інших уrogenітальних інфекцій є важливим при розробці тактики, комплексного, індивідуалізованого, етапного лікування цих пацієнток.

В обстежених хворих на різні форми перебігу ПВГІ встановлено порушення показників клітинного та гуморального імунітету. Зокрема, у периферійній крові жінок, що були хворими на клінічну, латентну та субклінічну форми ПВГІ, знижувався рівень CD3+DR+ Т-лімфоцитів, перерозподіл CD4+ та CD8+ клітин призводив до зменшення індексу відношення CD4+/CD8+. У сироватці крові хворих на ПВГІ встановлено зниження рівня IgG і підвищення рівня циркулюючих імунних комплексів.

Доведено, що вагомим чинником тривалого перебігу ПВГІ є супресія інтерферону. У хворих на різні форми перебігу ПВГІ встановлено пригнічення продукції ІФН- α та ІФН- γ клітинами периферійної крові та зменшення вмісту сироваткового ІФН. При цьому, ступінь відповідних порушень був найбільш суттєвим при субклінічній формі перебігу ПВГІ, яка є прогностично несприятливою щодо високого онкогенного ризику. Пригнічення інтерферогенезу у хворих на ПВГІ супроводжувалось порушенням показників клітинних факторів імунітету, зокрема зменшенням рівня CD4+, CD3+DR+ Т-лімфоцитів і величини індексу CD4+/CD8+.

При ПВГІ встановлено порушення факторів неспецифічної резистентності організму. Зокрема, у хворих на ПВГІ жінок реєструвалось підвищення кисневозалежної бактерицидності нейтрофілів і поглинальної активності моноцитів, що супроводжувалось пригніченням функціонального резерву системи фагоцитозу. Встановлено також, що внаслідок активації фагоцитів у хворих на ПВГІ зростала продукція лейкоцитарного фактору некрозу пухлин на тлі зниження функціонального резерву клітин-продуцентів цього цитокіну.

Результати проведених досліджень свідчать про те, що при розробленні тактики лікування ПВГІ мають обов'язково враховуватись індивідуальні особливості етіопатогенезу та характер клінічного перебігу захворювання, а також наявність супутніх міст-урогенітальних інфекцій та імунологічних зрушень в організмі хворих.

Література

1. Вирусология / Под. ред. Б. Филдса, Д. Найпа. - М.: Мир. - 1989. - Т. 2. - С. 237.
2. Дмитриев Г.А., Биткина О.А. Папилломавирусная инфекция. - М.: Медицинская книга, 2006. - 80 с.
3. Ершов Ф.И. Синтез интерферона в норме и при патологии. - М.: Медицина, 1996. - 240 с.
4. Исаков В.А., Ермоленко Д.К., Ермоленко Е.И. Герпесвирусные и папилломавирусные инфекции. В кн.: Инфекции, передаваемые половым путем / Под Ред. В.А. Аковбяна. - М: Медиа Сфера, 2007. - С. 448-513.
5. Киселева В.И., Киселев О.И. Вирусы папилломы человека в развитии рака шейки матки. - М.: Медицина, 2003. - 42 с.
6. Ключарева С.В., Лялина Л.В., Данилов С.И., Каткявичене Е.В. Современные методы диагностики и лечения папиллом человека в целях профилактики их озлокачествления // Росс. Журнал кожн. и венерич. болезней. - 2007. - №4. - С. 66-70.
7. Козлова В.И., Пухнер А.Ф. Вирусные, хламидийные и микоплазменные заболевания гениталий. - СПб: Ольга, 2000. - 571 с.
8. Кубанов А.А. Современные методы диагностики вируса папилломы человека // Вестн. дерматолог. и венеролог. - 2005. - №1. - С.26-35.
9. Мавров И.И. Половые болезни. - Харьков: Факт, 2002. - 788 с.
10. Маянский А.О., Пикуза О.И. Клинические аспекты фагоцитоза. - Казань: Магариф, 1993. - 200 с.
11. Молочков В.А., Киселев В.И., Рудых И.В., Щербо С.Н. Папилломавирусная инфекция – клиника, диагностика, лечение. - М: Русский врач, 2004. - 36 с.
12. Подзолкова Н.М., Созаева Л.Г., Кошель Е.Н. и др. Папиллома вирусная инфекция как фактор репродуктивного риска (обзор литературы) // Проблемы репродукции. - 2008. - №1. - С.18-21.
13. Розовская С.И. Папилломавирусная инфекция у женщин и патология шейки матки. - М.: Гэотар-Медиа, 2004. - 141 с.
14. Семенов Д.М. Клиническая картина и эпидемиология папилломавирусной инфекции у женщин репродуктивного возраста в Республике Беларусь // Охрана материнства и детства. - 2006. - №1 (7). - С.98-104.
15. Семенов Д.М., Занько С.Н., Дмитриченко Т.И. Папилломавирусная инфекция (клинико-патогенетические особенности, лечение, профилактика). - Беларусь: Витебский гос.мед. университет. - 2008. - 84 с.
16. Хандсвильд Х. Заболевания, передающиеся половым путем/ Пер. с англ. под ред. А.А.Кубановой. - М.: Бином, 2006. - 295 с.
17. Шперлинг Н.В., Зуев А.В., Венгеровский А.И., Шперлинг И.А. Клинико-иммунологическое обоснование тактики ведения больных с папилломавирусной инфекцией гениталий // Клин. дерматол. и венерол. - 2008. - №5. - С.22-25.
18. Arany I., Stephen K., Status of local cellular immunity in interferon-responsive and nonresponsive human papillomavirus-associated lesion // Sexually Transmitted Diseases. - 1996. - Vol. 23, № 6. - P. 475-480.
19. Bergman A. Interferon as an adjuvant treatment for genital condyloma acumi-natum // Int. J. Gynaecol. Obstet. - 2005. - Vol. 49, №2. - P. 171-174.
20. Brown D.R., Shew M.L., Qadadri B. et al. A longitudinal study of genital human papillomavirus infection in a cohort of closely followed adolescent women // J. Infect. Dis. - 2005. - Vol.191. - P. 182.
21. Castle P.E., Schiffman M., Gravitt P.E., Kendall H., Fishman S., et al. Comparisons of HPV DNA detection by MY09/11 PCR methods // J. Med. Virol. - 2002. - Vol.68, № 3. - P.417-423.
22. Caussi D., Goedert J.J., Palefsky J. et al. Interaction of human immunodeficiency and papillomaviruses // Int. J. Cancer. - 1990. - №46. - P. 214-219.
23. Clerisi M., Stoccks N., Zajac R. et al. Detection of three distinct patterns of T helpers cell dysfunction in asymptomatic, human immunodeficiency virus – seropositive patients // J. Clin. Invest. - 1998. - Vol. 84. - P.1892-1899.
24. Fox P.A., Tung M. Human papillomavirus: burden of illness and treatment cost consideration // Amer. J. of Clinical Dermatology. - 2005. - Vol. 6. - P. 365-381.
25. Franceschi S., Castellsague X., Dal Maso L. Prevalence and determinants of human papillomavirus genital infection in women // Br. J. Cancer. - 2002. - Vol. 86, №5. - P. 705-711.
26. Hamidi A.E., Liu H., Zhang Y. Archival cervical smears: a versatile resource for molecular investigations // Cytopathology. - 2002. - Vol. 13, № 5. - P. 291-299.
27. Kadish A., Ho G., Burk R. et al. Lymphoproliferative responses to human papillomavirus (HPV) type 16 proteins E6 and E7: Outcome of HPV infection and associated neoplasia // J. Nat. Cancer Instit. - 1997. - Vol. 89, № 17. - P. 1285-1293.
28. Peyton CL., Gravitt P.E., Hunt WC, Hundley RS., Zhao M., Apple R.J., Wheeler CM., Determinants of genital human papillomavirus detection in a US population // J. Infect. Dis. - 2001. - Vol. 183, № 11. - P. 1554-1564.
29. Rentala M. Transmission of high-risk Human papillomavirus (HPV) between parents and infant // J. Clin. Microbiol. - 2005. - Vol. 43. - P. 376-381.

GENITAL PAPILLOMAVIRUS INFECTION: AETIOPATHOGENESIS, PREVALENCE AND CLINICALLY-DIAGNOSTICS ISSUES

V.I. Stepanenko, T.S. Konovalova, R.L. Stepanenko

Summary

Analysis of screening research of genital papillomavirus infection (GPVI) since 2007 till 2010 for women who visited Kiev medical hospitals was done. 969 (13%) women have GPVI from 6972 who were investigated. Many patients have mixt-infection with other urogenital infections.

Results of own clinical and laboratory investigations for 107 patients with different form of genital papillomavirus infection was reported in the article. HPV of high cancer risk were dominated in Latent and subclinical forms. Patients with GPVI have abnormalities with cells, humoral immunity and suppression of interferon system.

According to research – therapeutic approach of GPVI need to include individual characteristics of aetiopathogenesis, clinical forms, immunology status of patients and presence of mixt-infection.