

Клініко-імунологічні аспекти тактики ведення пацієнток із латентним перебігом папіломавірусної інфекції шийки матки

В.П. Лакатош¹, О.Л. Дола², О.Ю. Костенко¹, І.В. Гужевська¹, П.В. Лакатош¹, І.В. Поладич¹, М.І. Антонюк¹

¹Національний медичний університет імені О.О.Богомольця, м. Київ

²Перинатальний центр, м. Київ

У даній статті розглянуто роль імунологічних порушень та мікробіоценозу піхви при персистувальній формі папіломавірусної інфекції (ПВІ).

Мета дослідження: зниження частоти персистентних форм у пацієнток із латентним перебігом папіломавірусної інфекції (ПВІ) шийки матки (ШМ) на підставі вивчення клініко-імунологічних механізмів персистенції перебігу латентної інфекції і шляхом розроблення і вдосконалення алгоритму тактики ведення даних пацієнток.

Матеріали та методи. Було проведено обстеження і вакцинація жінок при латентній формі ПВІ. Після лікування супутніх інфекцій, що передаються статевим шляхом, проведена вакцинація за схемою.

Результати. Доведено, що основним етіологічним штамом персистентної форми при латентному перебігу ПВІ ШМ є ВПЛ високого канцерогенного ризику – типу 16 та типу 18, у більшості випадків із середнім (3Lg – 5Lg/10⁵) та високим (більше 5Lg/10⁵) рівнем вірусного навантаження, особливо у разі сполучення ВПЛ з іншою інфекцією, що передається статевим шляхом (62%). При транзиторній формі етіологічним штамом є ВПЛ низького канцерогенного ризику – типу 6 та типу 11 з низьким вірусним навантаженням (<3Lg/10⁵), яке діагностовано у 100,0% випадків.

Визначено групу ризику та роль супутньої інфекції мікробіоценозу піхви в активації папіломавірусу. У патогенезі персистенції ПВІ ШМ доведена роль імунної системи та обґрунтована доцільність проведення вакцинації у жінок із персистувальними формами латентної ПВІ ШМ. Установлено, що через 6 міс спостерігалися нормалізація показників системного та локального імунітету та зниження вірусного навантаження тканин шийки матки у 77,2% жінок.

Заключення. Лікування жінок з персистувальною формою латентного перебігу ПВІ ШМ сприяло нормалізації багатьох показників системного і локального імунітету та зниженню вірусного навантаження ВПЛ у 77,2% жінок через 6 міс після початку вакцинації.

Ключові слова: перистувальна латентна ПВІ, клініко-анамнестичні чинники ризику, тип ПВЛ та рівень вірусного навантаження, стан системного та місцевого імунітету, вакцинація.

Clinical-immunological aspects of the tactics of patients with latent papillomavirus infection of the cervix V.P. Lakatosh, O.L. Dola, O.Yu. Kostenko, I.V. Guzhevskaya, P.V. Lakatosh, I.V. Poladich, M.I. Antonyuk

The role of immunological disorders and vaginal microbiocenosis in the persistent form of papillomavirus infection is considered in the article.

The objective: reduction of the frequency of persistent forms in patients with latent papillomavirus of the cervical infection based on the study of clinical and immunological mechanisms of persistence during the course of latent infection by developing and improving the algorithm of patient management tactics.

Materials and methods. Examination and vaccination of women with a latent form of PVI were performed. After the treatment of concomitant sexually transmitted infections, vaccination was performed according to the scheme.

Results. It is proved that the main etiologic strain of persistent form in the latent course of CMV PVI is HPV of high carcinogenic risk – type 16 and type 18 in most cases with medium (3Lg – 5Lg/10⁵) and high (more than 5Lg/10⁵) levels of viral load, especially when combined with HPV with another sexually transmitted infection (62%). In the transient form, the etiologic strain is HPV of low carcinogenic type 6 and type 11 low viral load (<3Lg/10⁵), diagnosed in 100.0% of cases.

Risk group and role of concomitant infection of vaginal microbiocenosis in activation of virus papilloma have been established. The role of the immune system in the pathogenesis of CMV PV persistence has been demonstrated and the feasibility of vaccination in women with persistent forms of latent CMV PVI has been substantiated. It was found that after 6 months normalization of indicators of systemic and local immunity was observed and there was a slight decrease in viral load of cervical tissues in 77.2% of women.

Conclusion. The treatment of women with persistent form of a latent course of CMV PVI contributed to the normalization of many indicators of systemic and local immunity and had a reduction in the viral load of HPV in 77.2% of women 6 months after the start of vaccination.

Key words: persistent latent PVI, clinical anamnestic risk factors, type of PVL and viral load, state of systemic and local immunity, vaccination.

Клинико-иммунологические аспекты тактики ведения пациенток с латентным течением папилломавирусной инфекции шейки матки

В.П. Лакатош, А.Л. Дола, А.Ю. Костенко, И.В. Гужевская, П.В. Лакатош, И.В. Поладич, М.И. Антонюк

В данной статье рассмотрена роль иммунологических нарушений и микробиоценоза влагалища при персистирующей форме папилломавирусной инфекции (ПВИ).

Цель исследования: снижение частоты персистентных форм у пациенток с латентным течением ПВИ шейки матки (ШМ) на основе изучения клинико-иммунологических механизмов персистенции течения латентной инфекции и путем разработки и совершенствования алгоритма тактики ведения данных пациенток.

Материалы и методы. Было проведено обследование и вакцинация женщин при латентной форме ПВИ. После лечения сопутствующих инфекций, передающихся половым путем, проведена вакцинация по схеме.

Результаты. Доказано, что основным этиологическим штаммом персистентной формы при латентном течении ПВИ ШМ является ВПЧ высокого канцерогенного риска – типа 16 и типа 18, в большинстве случаев со средним (3Lg – 5Lg/10⁵) и высоким (более 5Lg/10⁵)

уровнем вирусної навантаження, особливо при поєднанні ВПЧ з другою інфекцією, передаючою статевим шляхом (62%). При транзитній формі етіологічним штаммом є ВПЧ низкого канцерогенного ризику – типу 6 і типу 11 з низкою вирусною навантаженням (<3Лг/10⁵), що діагностовано в 100,0% випадків.

Визначено групу ризику і роль супутньої інфекції мікробіоценозу влагалища в активації папіломавірусу. В патогенезі персистенції ПВІ ШМ доведена роль імунної системи і обґрунтовано целесообразність проведення вакцинації у жінок з персистируючими формами латентної ПВІ ШМ. Установлено, що через 6 міс спостерігалась нормалізація показателів системного і місцевого імунітету і зниження вирусної навантаження тканин шийки матки у 77,2% жінок.

Заключення. Лікування жінок з персистируючою формою латентного течения ПВІ ШМ сприяло нормалізації багатьох показателів системного і місцевого імунітету і зниженню вирусної навантаження ВПЧ у 77,2% жінок через 6 міс після початку вакцинації.

Ключові слова: персистируюча латентна ПВІ, клініко-анамнестическі фактори ризику, тип ПВІ і рівень вирусної навантаження, стан системного і місцевого імунітету, вакцинація.

За даними ВООЗ, щорічно у світі віруси папіломи людини (ВПЛ) спричиняють до 500 000 нових випадків раку шийки матки і щорічно близько 240 000 жінок помирають від первіального раку. Близько 6 млн людей щорічно інфікуються новою папіломавірусною інфекцією (ПВІ) [3, 10].

Протягом останніх років в Україні спостерігається несприятлива епідеміологічна ситуація щодо захворювань, які передаються статевим шляхом (ЗПСШ). Особливе місце у структурі захворюваності на ЗПСШ посідає генітальна папіломавірусна інфекція (ГПВІ), яку спричинює ВПЛ і яка є однією з найпоширеніших у світі [2, 4]. Це зумовлено високою контагіозністю і тенденцією до росту цього захворювання. Кількість людей, інфікованих ВПЛ, за останнє десятиліття у світі збільшилась більш ніж у 10 разів. На сьогодні інфікованість ВПЛ осіб біологічно активного віку становить 20–60% [12, 13]. Це насамперед пов'язано, по-перше, з високою частотою поширення ВПЛ серед населення у віці 15–48 років і становить від 5–20%, а серед сексуально активних жінок 16–25 років – 10–40%. По-друге, ПВІ дуже складна для діагностики, особливо її латентна форма, за якої, незважаючи на наявність вірусу, морфологічних змін у тканинах не спостерігається. Більше ніж у 15% жінок з наявністю ВПЛ у шийці матки відсутня клінічна симптоматика.

Важливим є той факт, що інфікування ВПЛ не залишається на все життя. За даними Каліфорнійського університету США, у 70% молодих ВПЛ-інфікованих жінок ДНК вірусу перестає виявлятися протягом 24 міс [1, 11].

Meijer у своїх працях засвідчив, що у близько 50% випадків ВПЛ елімінується із організму протягом 1 року і у 85% – протягом 4 років. Швидкість елімінації значно зменшується при інфікуванні одночасно декількома видами ВПЛ, а також за наявності в анамнезі папілом вульви [14].

Результати останніх досліджень свідчать про зміни у стані імунної системи у хворих на ГПВІ, однак такі дані є нечисленними та суперечливими [5, 6, 7, 8, 9]. Ураховуючи той факт, що вивчення стану імунної системи дозволяє проводити оцінювання ефективності вакцинації та прогнозувати перебіг хвороби, подальше вивчення цього питання є необхідним.

Однак до сьогодні не існує достовірних прогностичних ознак, які визначають можливість персистенції вірусу, не вивчено впливу супутньої сексуально-трансмісивної інфекції на механізм активації ВПЛ. Не вивчені імунологічні аспекти латентної ПВІ шийки матки. Недостатня реєстрація латентної ПВІ шийки матки і відсутність чітких показань для обстеження вимагають пошуку і впровадження ефективних методів діагностики, розроблення критеріїв формування груп ризику і єдиної тактики лікування.

Мета дослідження: знизити частоту персистентних форм у пацієнток із латентним перебігом папіломавірусної інфекції (ПВІ) шийки матки (ШМ) на підставі вивчення клініко-імунологічних механізмів персистенції перебігу латентної інфекції і шляхом розроблення і вдосконалення алгоритму тактики ведення даних пацієнток.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Відповідно до поставленої мети та завдань наукової роботи були обстежені жінки, які зверталися у поліклініку. На першому етапі було проаналізовано результати обстежень 1260 жінок.

Критерії включення пацієнток у дослідження: ПВІ ШМ, яка характеризується відсутністю будь-яких клінічних, кольпоскопічних та цитоморфологічних ознак, але ДНК ВПЛ виявляють методом молекулярної гібридизації. Дана група кваліфікована як основна. Основна група була розподілена на дві клінічні групи:

- до I групи (140 пацієнток) увійшли жінки із транзитною формою латентного перебігу ПВІ ШМ;
- до II групи (70 жінок) – пацієнтки із персистувальною формою латентного перебігу ПВІ ШМ.

До контрольної групи включено 30 клінічно здорових пацієнток.

Критерії виключення пацієнток з дослідження: передракові та ракові стани ШМ, ВПЛ-інфіковані, якщо латентна форма ВПЛ вже лікувалася.

На другому етапі проводили загальноклінічні, бактеріоскопічні, бактеріологічні, імунологічні, статистичні дослідження у всіх обстежених групах.

На третьому етапі проводили визначення наявності інфекцій, що передаються статевим шляхом. За необхідності проводили курс комплексної протизапальної терапії з оцінюванням елімінації патогенів. Порядок надання медичної допомоги щодо «Інфекцій, що передаються статевим шляхом» був розроблений на підставі Наказу МОЗ України №582 від 15.12.2009 року.

На четвертому етапі групу жінок з персистентною формою ПВІ ШМ було розподілено на дві підгрупи. Пацієнткам I-ї підгрупи з транзитною формою латентного перебігу ПВІ ШМ (35 жінок) проводили динамічне спостереження – визначення ПВІ ШМ із вирусним навантаженням через 6 міс, вакцинацію не виконували. У 2-ї підгрупі (35 жінок) після лікування супутніх інфекцій, що передаються статевим шляхом, проведена вакцинація проти ПВІ. Критерієм ефективності лікування вважали ерадикацію ВПЛ або зниження вирусного навантаження на 1 логарифм і більше.

На п'ятому етапі проводили оцінювання результатів вакцинації на підставі вивчення системного та локального імунітету та виявлення ДНК ВПЛ за допомогою молекулярного аналізу та вирусного навантаження.

У кожної пацієнтки збирали анамнез життя, акушерсько-гінекологічний та загальносоматичний анамнез, оцінювали соціально-економічний статус.

Цитологічне дослідження проводили за допомогою ПАП-тесту на рідинній основі. Оцінювали цитологічні препарати за класифікацією Bethesda.

Кольпоскопічне дослідження здійснювали за методикою Л.М. Василевської (1988), використовували кольпоскоп фірми «Zeiss» зі звичайними світлофільтрами при фронтальній відстані приблизно 225–250 мм і перемінному глибинному полі, що відповідає збільшенню у 12–22–40 разів. Розширену

кольпоскопію проводили за допомогою 3% розчину оцтової кислоти і проби Шиллера.

Генотипування ДНК ВПЛ (28 типів) виконували методом ПЛР у режимі реального часу. З метою кількісного визначення в реакцію ампліфікації паралельно брали ДНК-калібратори (зразки з відомою концентрацією ДНК ВПЛ). Використовували аналізатор і тест-систему: детектувальний ампліфікатор Rotor-Gene («Corbett Research», Австралія); АмпліСенс (Росія).

При бактеріологічному дослідженні матеріал з каналу ШМ висівали на живильні середовища: 5% кров'яний агар, цукровий бульйон, середовища Ендо, Сабуру. У разі появи росту на живильних середовищах проводили підрахунок колоній різної морфології з визначенням їхньої чутливості до антибактеріальних препаратів.

Для встановлення діагнозу *Gardnerella vaginalis* застосовували критерії Amsel:

- наявність патологічних виділень у пацієток;
- значення рН >4,5;
- позитивний аміно-тест (пооява «рибного» запаху при змішуванні вагінального вмісту з 10% розчином КОН у рівних частинах);
- наявність «ключових клітин» у незабарвленому препараті при мікроскопії.

Діагноз встановлювали за наявності трьох з цих критеріїв.

Супутні інфекції визначали:

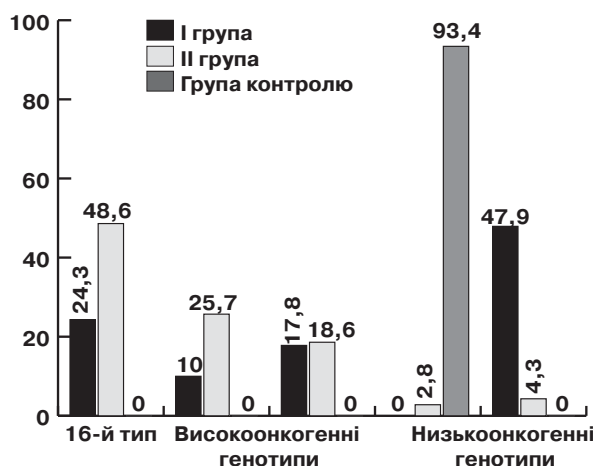
- *Chlamydia trachomatis* та вірус простого герпесу 1-го і 2-го типів (HSV I, II) – методом Real time ПЛР;
- *Ureaplasma spp.* та *Mycoplasma hominis* – за допомогою тест-системи MYCOPLASMA TEST.

Визначали активність фагоцитозу за кількістю клітин периферійної крові – нейтрофілів (Нф) та моноцитів (Мц) при поглинанні частинок латексу (фагоцитарне число – ФЧ) з визначенням фагоцитарного індексу – ФІ (число частинок латексу на один фагоцит); кисневозалежний метаболізм Нф та Мц – у НСТ-тесті з урахуванням функціонального резерву, який оцінювали за коефіцієнтом активації ($K_{акт}$), що визначали як співвідношення індукованого тесту (ІНСТ) до спонтанного (сНСТ). Клітинний імунітет оцінювали за показниками відносної кількості лімфоцитів (Лф) периферійної крові, які визначали методом проточної цитофлуориметрії з використанням моноклональних антитіл: CD3+ (Т-Лф), CD4+ (Т-хелпери), CD8+ (Т-супресори/цитотоксичні Т-Лф, ЦТЛ), CD3-/16+ (натуральні кілери, NK), CD19+ (В-Лф). У сироватці крові визначали рівень імуноглобулінів (Ig) А, М, G за допомогою методу радіальної імунодифузії.

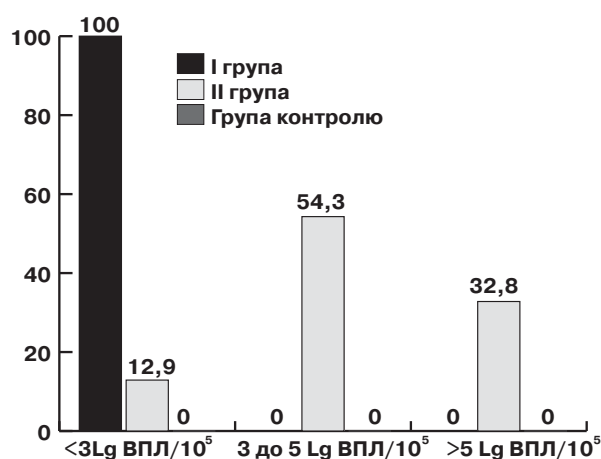
Оцінювання місцевого імунітету (МІ) проводили за рівнем секреторного імуноглобуліну А (sIgA), альфа- та гамма-інтерферону (α - та γ -ІФН), фактора некрозу пухлин альфа (ФНП- α) та інтерлейкіну-10 (ІЛ-10) у цервікальному відокремлюваному, яке стерильно відбирали з каналу ШМ у центрифужну пробірку з 1,0 мл фізіологічного розчину, гомогенізували та центрифугували у режимі 1500 об./хв протягом 10 хв. Надосадову рідину зберігали до проведення аналізу при -20°C. Концентрацію sIgA, α - та γ -ІФН визначали методом імуноферментного аналізу (ІФА) за допомогою наборів Вектор-Бест (Новосибірськ, Росія); рівень ФНП- α та ІЛ-10 – за допомогою ІФА-наборів фірми «Procon» (С-Пб., Росія).

Для уніфікації отриманих результатів при дослідженні гуморальних факторів МІ використовували розрахунок визначеної концентрації на 1 мг білка у цервікальному відокремлюваному. Концентрацію білка у зразках визначали за методикою Бредфорда, використовуючи калібрувальну криву, що побудована за альбуміном людини (Sigma-Aldrich, Німеччина).

Статистичний аналіз здійснювали з використанням пакета прикладних програм Statistic 6.0. Показники системного імунітету представлені як $M \pm m$, показники МІ охарактер-



Мал. 1. Детекція ДНК ВПЛ у жінок з латентною формою ПВІ, %



Мал. 2. Вірусне навантаження ВПЛ у жінок обстежених груп, %

ризовані за допомогою медіани (Me) та інтерквартильного розмаху у вигляді 25-го та 75-го перцентилів [25%; 75%]. Достовірність відмінностей між показниками оцінювали за t-критерієм Стьюдента та U-критерієм Манна-Уїтні.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Було доведено, що основним етіопатогенетичним штамом персистентної форми при латентному перебігу ПВІ ШМ є ВПЛ високого канцерогенного ризику – типу 16 (48,6%) та типу 18 (25,7%), у більшості випадків із середнім ($3Lg - 5Lg/10^5$) – 54,3% та високим (більше $5Lg/10^5$) – 32,8% рівнем вірусного навантаження, особливо у разі сполучення ВПЛ з іншою інфекцією, що передається статевим шляхом, – 62% (мал. 1 і 2).

При транзитній формі етіопатогенетичним штамом є ВПЛ низького канцерогенного ризику – типу 6 (24,5%) та типу 11 (23,4%) з низьким вірусним навантаженням ($<3Lg/10^5$), яке діагностовано у 100,0% випадків (див. мал. 2).

Пік інфікування латентною формою ВПЛ пацієток I та II груп припадає на вік 21–30 років: інфікування транзитною інфекцією виявлено у 52,8%; інфікування персистувальною формою – у 64,3%. До 20 років частіше діагностують інфікування транзитною інфекцією – 31,4%, тоді як у групі з персистенцією інфекції – усього 5,7% ($P < 0,05$). Після 31 року привертає увагу прогресивне зниження інфікування у I та II групах.

Як фактор набуття ПВІ дуже важливим, на наш погляд, є сексуальна функція, яка характеризує не тільки вік початку статевого життя, а й кількість статевих партнерів. Згідно з нашими даними, персистенцію інфекції мали 24,3%. Частота ПВІ прямо пропорційна кількості статевих партнерів: за наявності одного статевого партнера ВПЛ виявлено у 17,3%, а за наявності більше 3 партнерів – 61,4%.

Наведене вище насамперед свідчить, що безладні статеві зв'язки, часта зміна статевих партнерів створюють умови для набуття насамперед самої ПВІ, вагінітів різної етіології, вірусних захворювань, що розцінюється багатьма авторами як дуже дієвий набуток ПВІ та асоційованої з нею патології.

Аналіз використання різних контрацептивних технологій засвідчив, що жінки основної групи користуються бар'єрними, біологічними засобами та оральними контрацептивами. Із зазначених методів контрацепції найбільш поширеними є гормональний (22,1 – 24,3%) та бар'єрний (24,3 – 15,7%) методи контрацепції, як при транзиторній, так і персистувальній формі ВПІ, що має достовірну різницю з групою порівняння (3,3 – 63,3%) ($P < 0,05$).

Як в групі з транзиторною, так і в групі з персистувальною формою ПВІ ШМ факторами ризику даної патології є:

- раннє менархе – у віці до 12 років (10,7 – 12,8%),
- штучні аборти (54,3 – 44,3%),
- мимовільні аборти (20,0 – 38,6%),
- ранні пологи – до 20 років (25,7 – 24,3%),
- запальні процеси малого таза в анамнезі (19,3 – 42,9%),
- патологія шийки матки (41,4 – 75,7%).

Це, вірогідно, пов'язано з посттравматичними змінами у перехідній зоні ШМ, де межують різні види епітелію, зі змінами гормонального статусу (абсолютна та відносна гіперестрогенія), з впливом шкідливих збудників інфекцій, що передаються статевим шляхом.

Спостерігався високий відсоток хронічних вогнищ захворювань екстрагенітальної патології з персистувальною формою ПВІ ШМ з латентним перебігом, а саме: хронічна інфекція носоглотки – 45,7%, патологія сечової системи – 40,0%, захворювання травного тракту – 40%, що, вірогідно, пов'язано з ослабленим імунним статусом пацієнтів.

Оцінювання кольпоскопічних картин із латентною інфекцією ШМ проводили з урахуванням цитологічного обстеження жінки. Для кольпоскопічної картини персистентної форми при латентному перебігу ПВІ ШМ характерні: ектопія циліндричного епітелію – 33,4%, доброякісна зона трансформації – 18,6%, екзо- і ендocerвіцити – 21,4%. Цитологічний стан слизової оболонки матки свідчить, що при перерахованих вище кольпоскопічних картинах патологічні процеси зберігають нормоплазію епітелію. Це обґрунтовує у практичній охороні здоров'я доцільність обстеження на ВПЛ високого онкогенного ризику та наявність супутнього запального процесу в уrogenітальному тракті жінок з ектопіями та доброякісною зоною трансформації. Тривале латентне існування ВПЛ у жінок, у яких відсутні клінічні, цитологічні та кольпоскопічні зміни у тканині ШМ, треба розглядати як критерій підвищеного ризику виникнення цервікальної патології.

Проведене дослідження асоціативних зв'язків латентної ВПІ ШМ з інфекціями встановило, що у деяких жінок виявляли мікст-інфекції, які нараховували три або чотири інфекції, особливо це стосується жінок з персистувальними формами ПВІ (II група). Доведено, що моноінфекцію при латентній формі з персистувальним перебігом ПВІ ШМ виявляли у 25,7%. У значній кількості обстежених жінок було діагностовано асоціації ВПЛ зі збудниками низки інших інфекцій. При цьому найбільш часто реєстрували асоціації ВПЛ із *U. urealyticum* – 27,1% та *M. Hominis* – 34,3%, *Gardnerella vaginalis* – 28,6%, дріжджоподібними грибами роду *Candida* – 40,0% на тлі дисбіотичного стану мікрофлори піхви.

Піл час дослідження фагоцитарної активності клітин крові у жінок з латентною ПВІ ШМ виявлено мінімальні відмінності щодо контролю – незначне зниження величин фагоцитарного числа і фагоцитарного індексу для Нф та Мц. У той самий час відзначено підвищення внутрішньоклітинного метаболізму (НСТ), в першу чергу Нф, та зниження резервних можливостей Нф та Мц. Приєднання до ПВІ урогенітальної інфекції (УГІ) зумовило більш значне пригнічення фагоцитарної активності Нф та Мц і зростання ферментативної активності Мц.

Під час дослідження стану клітинної ланки імунної системи у пацієнок з ПВІ ШМ відзначено незначне зниження відсотку Т-лімфоцитів, Т-хелперів та зростання відносної кількості В-лімфоцитів, натуральних кілерів та цитотоксичних лімфоцитів порівняно з контрольними показниками. Спостерігалось достовірне зниження імунорегуляторного індексу CD4+/CD8+, значною мірою – у жінок з моно-ПВІ за рахунок найбільшого відсотку цитотоксичних лімфоцитів.

У сироватці крові у жінок з латентною ПВІ ШМ спостерігались незначні коливання вмісту імуноглобулінів порівняно з групою здорових жінок. У жінок з моноінфекцією встановлено зниження вмісту всіх імуноглобулінів, у разі поєднання ПВІ та УГІ – збільшення їхнього вмісту. При цьому зареєстровані достовірні відмінності між показниками обох основних груп.

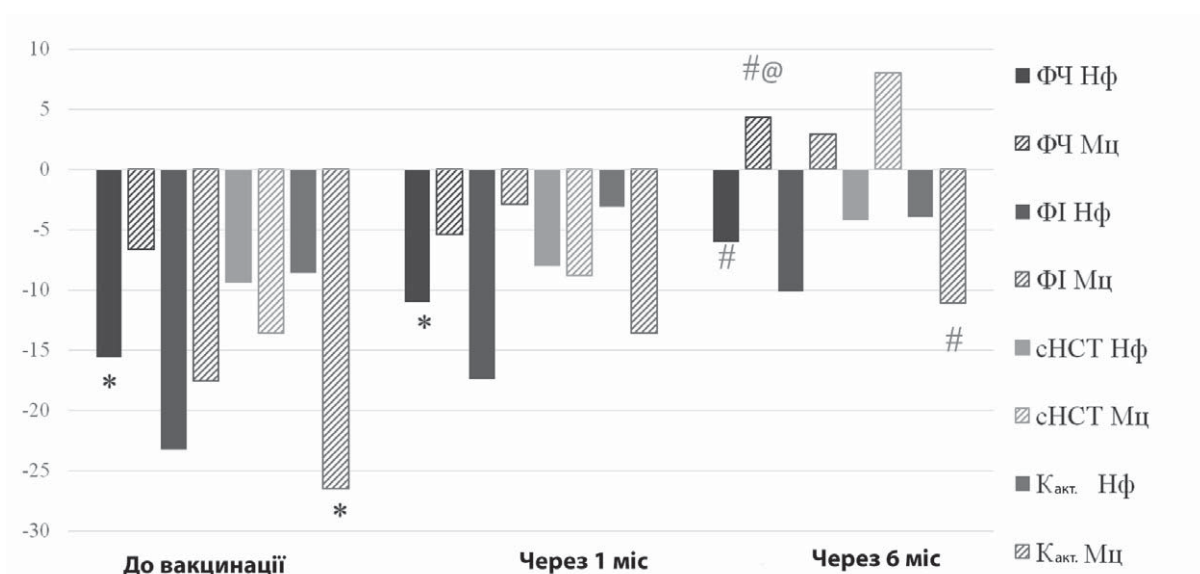
Через 6 міс спостереження у групі жінок з транзиторною ПВІ спостерігалась нормалізація функціонального стану Нф і активація Мц. Остання виражалась у підвищенні інтенсивності їхньої фагоцитарної реакції і здатності відповідати на додаткову стимуляцію (індукований НСТ-тест). Відновлювався також функціональний резерв Нф та Мц. У жінок з персистувальною ПВІ спостерігалось пригнічення фагоцитозу та кисневозалежного метаболізму Нф і Мц крові порівняно з аналогічними показниками контрольної групи (мал. 3).

Популяційний склад лімфоцитів крові у жінок з транзиторною ПВІ характеризувався наближенням кількості клітин до контрольних величин. У жінок з персистувальною ПВІ відзначено достовірне збільшення щодо контролю кількості цитотоксичних лімфоцитів, а відсоток натуральних кілерів ще більше знизився. Останній факт може спричинювати затяжний перебіг і ускладнення захворювання.

Аналіз вмісту імуноглобулінів виявив нормалізацію показників у жінок з транзиторною ПВІ (зниження рівня IgM і підвищення вмісту IgA порівняно з початковими даними). У жінок, у статевих шляхах яких виявляли ВПЛ, зафіксовано подальше зниження рівня IgA.

З урахуванням тропності ВПЛ до багатопарового плоского епітелію велике значення має система місцевого захисту репродуктивної системи, важливим фактором якої є секреторний IgA. Проведені дослідження продемонстрували у жінок з латентною ПВІ дворазове підвищення медіани для sIgA цервікального відокремлюваного порівняно зі здоровими особами. Наявність УГІ у жінок з ПВІ ШМ сприяла більшому підвищенню медіани для sIgA, ніж у пацієнок з моно-ПВІ. Установлені достовірні відмінності щодо контрольного показника. Через 6 міс у жінок з транзиторною ПВІ ШМ спостерігалось достовірне зниження концентрації sIgA до нормальних величин, а у пацієнок з персистувальною ПВІ був відзначений такий саме, як і на початку обстеження, підвищений рівень sIgA, який достовірно перевищував контрольний показник і показник групи жінок з транзиторною ПВІ.

У жінок з латентною ПВІ ШМ спостерігалось достовірне збільшення рівня ФНП-α, ІФН-α та ІФН-γ і незначне – рівня ІЛ-10 у цервікальному відокремлюваному порівняно з групою контролю. Найбільші відхилення вмісту ФНП-α від контролю спостерігались у жінок з поєднаною ПВІ та УГІ. Достовірне зростання вмісту ІФН-α щодо контролю у жінок з поєднаною



P<0,05 щодо контролю (*), початку вакцинації (#), через 1 міс (@)

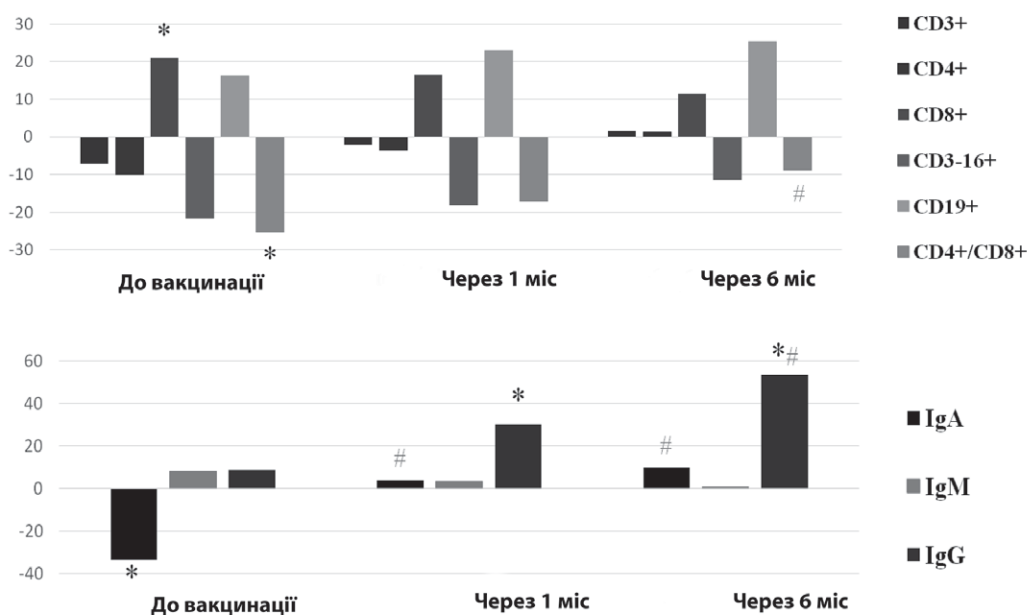
Мал. 3. Динаміка показників функціонального стану фагоцитів периферійної крові жінок з персистувальною формою латентної ПВІ протягом вакцинації (у % відхилення від контролю)

ПВІ та УГІ було меншим, ніж у жінок з моно-ПВІ, що свідчить про пригнічення під впливом мікст-інфекції синтезу ІФН- α . Вміст ІФН- γ перевищував контрольний показник однаковою мірою у жінок з моно-ПВІ та поєднаною ПВІ з УГІ.

Через 6 міс у жінок з транзитornoю ПВІ спостерігалось зниження вмісту ФНП- α та ІЛ-10 у цервікальному відокремлюваному до нормальних величин. У жінок з персистувальною ПВІ відзначено найбільше зниження рівня ФНП- α і подальше підвищення рівня ІЛ-10. У жінок з транзитornoю ПВІ фіксували достовірне зниження рівня ІФН- α та ІФН- γ щодо початкових даних. Пацієнтки з персистувальною ПВІ характеризувалися більш зниженим рівнем ІФН- α та більш високим рівнем ІФН- γ .

Застосування вакцини у жінок з персистувальною формою латентної ПВІ приводило до позитивних змін під час аналізу показників функціонального стану Нф та Мц периферійної крові – через 1 міс спостерігався незначний рух у бік підвищення початково знижених щодо контролю величин і наприкінці вакцинації всі показники наблизились до нормальних значень (див. мал. 3).

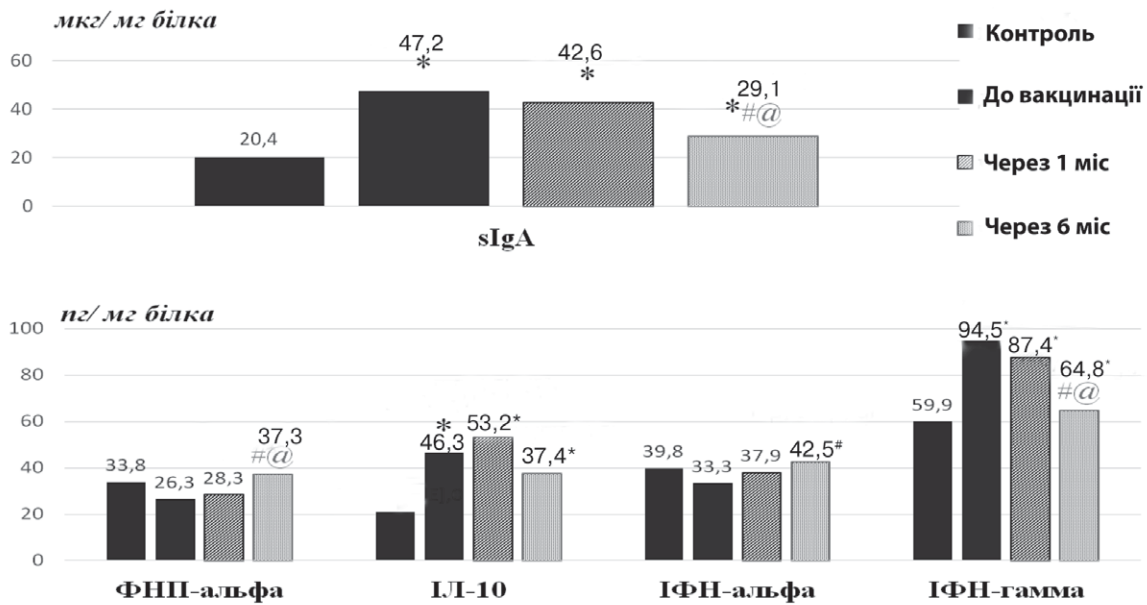
Через місяць після вакцинації спостерігалось збільшення кількості Т-, В-лімфоцитів, Т-хелперів, натуральних кілерів та зниження відсотку цитотоксичних лімфоцитів порівняно з початковими даними. І така спрямованість зберігалась через 6 міс, що приводило до нормалізації показників і достовірного підвищення співвідношення CD4+/CD8+ стосовно початкового його



P<0,05 щодо контролю (*), початку вакцинації (#), через 1 міс (@)

Мал. 4. Динаміка показників клітинної та гуморальної ланок імунітету у жінок з персистувальною формою латентної ПВІ протягом вакцинації (у % відхилення від контролю)

АКТУЛЬНІ ТЕМИ



$P < 0,05$ щодо контролю (*), початку вакцинації (#), через 1 міс (@)

Мал. 5. Динаміка показників місцевого імунітету у жінок з персистувальною формою латентної ПВІ (Me)

рівня. Вакцинація сприяла підвищенню рівнів IgA та IgG через 1 міс і ще більшому їхньому зростанню через півроку; рівень IgM поступово знижувався до норми (мал. 4).

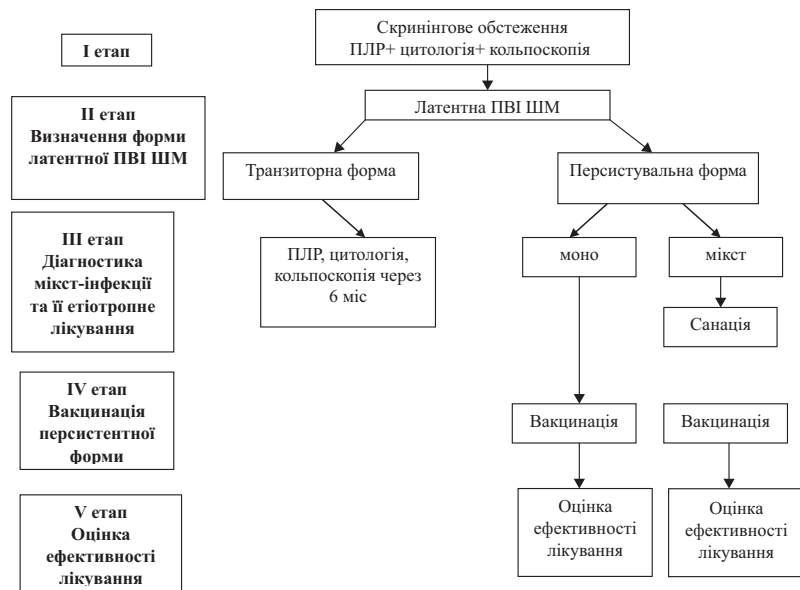
Протягом усього періоду вакцинації у жінок з персистувальною ПВІ спостерігалось зниження рівня sIgA у цервікальному відокремлюваному, і через 6 міс встановлена достовірна різниця з початковим рівнем.

Під час дослідження цитокінового профілю цервікального відокремлюваного вакцинованих жінок виявлено достовірне підвищення медіани для ФНП- α через 6 міс щодо даних до початку вакцинації та через 1 міс після неї, а також одночасне поступове зниження медіани для ІЛ-10, але її величина ще залишалась вищою за контрольну. Поступове підвищення рівня α -ІФН на тлі одночасного зниження концентрації γ -ІФН у цервікальному відокремлюваному жінок з ПВІ протягом вакцинації привело через 6 міс до достовірних відмінностей щодо початкових даних (мал. 5).

Ураховуючи представлені дані у попередніх розділах, а саме: клініко-статистичні, кольпоскопічні, імунологічні та молекулярно-біологічні особливості перебігу латентної ПВІ ШМ, вони стали підставою для перероблення алгоритму дій для практичного лікаря у випадку латентної ПВІ ШМ. Пропонуємо виділити п'ять етапів у тактиці ведення пацієнтів із латентною ПВІ ШМ (мал. 6).

Ефективність вакцинації вивчено через 6 міс у 2-й групі жінок з персистентною формою латентної ПВІ ШМ. Установлено ерадикацію та зниження вірусного навантаження на 1Lg і більше у 27 (77,2%) жінок, тоді як у 1-й підгрупі зниження вірусного навантаження на 1Lg відзначено лише в 1 (2,8%) жінки.

Отже, розроблений і впроваджений алгоритм тактики ведення жінок із латентною ПВІ ШМ, який передбачає поетапні дії з урахуванням існування інфекційних чинників, стану системи імунітету як провідних факторів персистенції



Мал. 6. Алгоритм тактики ведення жінок із латентною ПВІ ШМ

інфекції, патогенетично обґрунтовує застосування вакцинації. Це сприяє не тільки елімінації та зниженню вірусного навантаження у жінок, але й нормалізації імунного статусу організму, що значно знижує частоту персистенції інфекції.

ВИСНОВКИ

1. Доведено, що основним етіопатогенетичним штамом персистентної форми при латентному перебігу ПВІ ШМ є ВПЛ високого канцерогенного ризику – типу 16 (48,6%) і типу 18 (25,7%), у більшості випадків із середнім ($3Lg - 5Lg/10^5$) – 54,3% та високим (більше $5Lg/10^5$) – 32,8% рівнем вірусного навантаження. При транзиторній формі етіопатогенетичним штамом є ВПЛ низького канцерогенного ризику – типу 6 (24,5%) і типу 11 (23,4%) з низьким вірусним навантаженням ($<3Lg/10^5$), яке діагностовано у 100,0% випадків.

2. Пік інфікування латентною формою ВПЛ припадає на вік 21–30 років: інфікування персистувальною формою – 64,3%. До основних чинників, які асоціюються з виникненням персистентної форми латентного перебігу ПВІ ШМ, належать:

- раннє менархе – 12,8%,
- ранній статевий дебют – 24,3%,
- наявність шкідливих звичок (10 та більше цигарок на день) – 27,1%,
- наявність більше 3 статевих партнерів – 61,4%,
- відсутність бар'єрних методів контрацепції – 84,3%,
- часті артіфіційні аборти – 44,3%,
- мимовільні викидні в анамнезі – 38,6%,
- запальні захворювання органів малого таза – 42,9%,
- запальні процеси піхви – 31,4%,
- патологія шийки матки – 75,7%,
- хронічна інфекція носоглотки – 45,7%,
- патологія сечової системи – 40%,
- хронічні захворювання ТТ – 40%.

3. Моноінфекція при латентній формі з персистувальним перебігом ПВІ ШМ виявлена у 25,7%. У значній кількості обстежених жінок було діагностовано асоціації ВПЛ зі збудниками низки інших інфекцій. При цьому найбільш часто реєстрували асоціації ВПЛ із *U. urealiticum* – 27,1% та *M. Hominis* – 34,3%, *Gardnerella vaginalis* – 28,6%, дріжджоподібними грибами роду *Candida* – 40,0% на тлі дисбіотичного стану мікрофлори піхви.

4. Для кольпоскопічної картини персистентної форми при латентному перебігу ПВІ ШМ характерні: ектопія циліндричного епітелію – 33,4%, доброякісна зона трансформації – 18,6%, екзо- і ендоцервіцити – 21,4%. Цитологічний стан слизової оболонки матки свідчить, що при перерахованих вище кольпоскопічних картинах патологічні процеси зберігають нормоплазію епітелію.

5. У пацієнок з латентною ПВІ ШМ виявлено дисбаланс клітинної ланки системного імунітету, що визначався достовірним зниженням клітинного співвідношення CD4+/CD8+. Система неспецифічного захисту у пацієнок з латентною ПВІ відрізнялась від здорових жінок незначно зниженою фагоцитарною реакцією як нейтрофілів (Нф), так і

моноцитів (Мц) та активацією їхнього кисневозалежного метаболізму зі значним зниженням резервного потенціалу клітин.

6. Приєднання урогенітальної інфекції до латентної ПВІ ШМ спричинило найбільші розлади у гуморальній ланці імунітету (достовірне зростання рівнів імуноглобулінів А, М, G) та неспецифічному захисті організму (зниження активності та інтенсивності фагоцитозу Нф при одночасному підвищенні метаболічної активності Мц).

7. Напруженість місцевого імунітету у жінок з виявленим ВПЛ у шийці матки проявлялась у достовірному підвищенні у цервікальному відокремлюваному вмісті секреторного IgA (у 2,10 разу), ФНП-α (у 1,93 разу), α- та γ-ІФН (у 1,39 та 2,11 разу відповідно) порівняно зі здоровими жінками. Мікст-інфекція статевих органів зумовила більше, ніж при моноінфекції ВПЛ, підвищення концентрації ФНП-а та ІЛ-10 (у 2,7 та 1,71 разу проти 1,71 та 1,37 разу відповідно) та пригнічення синтезу α-ІФН (в 1,31 разу проти 1,56 разу) порівняно з контрольними величинами.

8. У жінок з персистувальною латентною ПВІ на відміну від транзиторної форми ПВІ більшою мірою спостерігалось збільшення кількості CD8+-лімфоцитів, зниження відсотку натуральних кілерів, імунорегуляторного індексу CD4+/CD8+, рівня сироваткового IgA, фагоцитарної та НСТ-активності Нф та Мц щодо контролю. Стан місцевого імунітету у жінок з персистувальною ПВІ характеризувався достовірно підвищеними щодо жінок з транзиторною ПВІ рівнями sIgA (в 1,8 разу), ІЛ-10 (у 2,0 разу), γ-ІФН (в 1,14 разу) та зниженим рівнем ІФН-α (в 1,2 разу).

9. Розроблено алгоритм тактики ведення жінок з персистувальною формою латентного перебігу ПВІ ШМ, який передбачає діагностику латентних форм інфекції, проведення етіотропної терапії супутніх сексуально-трансмісивних інфекцій з подальшим встановленням персистентних форм та проведенням вакцинації.

10. Лікування жінок з персистувальною формою латентного перебігу ПВІ ШМ сприяло нормалізації багатьох показників системного і локального імунітету та зниженню вірусного навантаження ВПЛ у 77,2% жінок через 6 міс після початку вакцинації.

Сведения об авторах

Лакатош Владимир Павлович – Кафедра акушерства и гинекологии № 1 Национального медицинского университета имени А.А. Богомольца, 03150, г. Киев, ул. Предславинская, 9; тел.: (044) 522-87-48, (050) 394-95-50. E-mail: Lakatosholadimir@gmail.com

Дола Оксана Леонидовна – Перинатальный центр г. Киева, 03150, г. Киев, ул. Предславинская, 9; тел.: (044) 522-87-48, (097) 393-63-46. E-mail: doctordola@i.ua

Костенко Ольга Юрьевна – Кафедра акушерства и гинекологии № 1 Национального медицинского университета имени А.А. Богомольца, 03150, г. Киев, ул. Предславинская, 9; тел.: (044) 522-87-48, (050) 394-95-50. E-mail: kostenko.doc@gmail.com

Гужевская Ирина Витальевна – Кафедра акушерства и гинекологии № 1 Национального медицинского университета имени А.А. Богомольца, 03150, г. Киев, ул. Предславинская, 9; тел.: (044) 522-87-48, (050) 394-95-50. E-mail: gujevskaja.i@ukr.net

Лакатош Павел Владимирович – Кафедра акушерства и гинекологии № 1 Национального медицинского университета имени А.А. Богомольца, 03150, г. Киев, ул. Предславинская, 9; тел.: (044) 522-87-48, (050) 394-95-50. E-mail: naturealwayswins8@gmail.com

Поладич Ирина Владимировна – Кафедра акушерства и гинекологии № 1 Национального медицинского университета имени А.А. Богомольца, 03150, г. Киев, ул. Предславинская, 9; тел.: (044) 522-87-48, (097) 466-88-72. E-mail: iren.poladich@gmail.com

Антонюк Марьяна Ивановна – Кафедра акушерства и гинекологии № 1 Национального медицинского университета имени А.А. Богомольца, 03150, г. Киев, ул. Предславинская, 9; тел.: (044) 522-87-48, (067) 298-25-85. E-mail: Kozar-17@ukr.net

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Боровиков И.О. Сравнительный анализ вирусологического исследования и определения маркеров пролиферации у пациенток с латентными формами папилломавирусной инфекции и цервикальным интраэпителиальным поражением легкой степени / Боровиков И.О., Холина Л.А., Кравцова Е.И., Авакимян В.А., Никогуа Ю.В. // Современные проблемы науки и образования. – 2016. – № 6. – С. 12–16.
2. Воробйова Л.І. Епідеміологія та чинники ризику дисплазії й раку шийки матки в Україні: аналітичний огляд наукової літератури / Л.І. Воробйова, Н.Я. Жилка, Т.В. Зайкова // Вісник соціальної гігієни та організації охорони здоров'я України. – 2012. – № 2. – С. 14–16.
3. Гойда Н.Г. Основні досягнення виконання Державної програми «Репродуктивне здоров'я нації» за 2005–2015 рр./ Н.Г. Гойда, Р.О. Моїсеєнко, Г.М. Майстрок // Здоров'я жінчини. – 2016. – № 4. – С. 14–16.
4. Жилка Н.Я. Епідеміологія раку шийки матки в Україні / Н.Я. Жилка, Т.В. Зайкова // Україна Здоров'я нації. – 2012. – № 4. – С. 40–47.
5. Лакатош В.П. Цервіцити і цервікальні інтраепітеліальні неоплазії: цитоморфологічний і молекулярно-біологічний аналіз/ Лакатош В.П., Козлюк В.А.,

Козлюк А.С. та спіавт. // Лікувальна справа. – 2003. – № 8. – С. 78–86.

6. Лакатош В.П. Особливості перебігу вагітності та пологів у жінок з папіломавірусною інфекцією / Лакатош В.П., Тихоненко В.Г., Костенко О.Ю. // Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України. – 2012. – С. 259–262.

7. Роговская С.И. Папилломавирусная инфекция у женщин и патология шейки матки / С.И. Роговская. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 190 с.

8. Сухих Г.Т. Показатели иммунитета у больных с папилломавирусной инфекцией гениталий / Г.Т. Сухих,

Н.К. Матвеева, И.А. Аполихина [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2000. – № 2. – С. 35–37.

9. Сухих Г.Т. Система интерферона при папилломавирусной инфекции гениталий / Г.Т. Сухих, Н.С. Логинова, И.А. Аполихина и [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2009. – № 3. – С. 28–31.

10. C. De Martel, 2017. Worldwide burden of cancer attributable to HPV by site, country and HPV type / C. De Martel, M. Plummer, J. Vignat, S. Franceschi // Int. J. Cancer. – 2017. – Vol. 141, № 4. – P. 664–670.

11. Hesselink A.T. Clinical Validation of the Abbott Real Time High Risk HPV Assay According to the Guidelines for Human Papillomavirus DNA Test Requirements for Cervical Screening / A.T. Hesselink, C.J.L.M. Meijer, M. Poljak // J. Clin. Microbiol. – 2013. – Jul. – V. 51 (7). – P. 2409–2410.

12. Lehtinen M., 2012. Overall efficacy of HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine against grade 3 or greater cervical intraepithelial neoplasia: 4-year end-of-study analysis of the randomised, double-blind PATRICIA trial. // Lancet Oncol. – 2012. – № 13 (1). – P. 89–99.

13. Lehtinen M., 2012. (HPV PATRICIA

Study Group)– Overall efficacy of HPV-16/18 AS04 – adjuvanted vaccine against grade 3 or greater cervical intraepithelial neoplasia: 4 – year end – ofstudy analysis of the randomised, double – blind PATRICIA trial. / Lehtinen M., Paavonen J., Wheeler CM [et al.] // Lancet Oncol. – 2012. – Vol. 13 (1). – P. 89–99.

14. V.J. Meijer, 2009. Guidelines for human papillomavirus DNA test requirements for primary cervical cancer screening in women 30 years and older / V. J. Meijer, J. Berknof, P. E. Castle [et al.] // J.Cancer. – 2009. – Vol. 124, № 3. – P. 516–520.

Статья поступила в редакцию 05.02.2020

СТАТЬИ В ЖУРНАЛЕ «ЗДОРОВЬЕ ЖЕНЩИНЫ»
ТЕПЕРЬ ИМЕЮТ ВОЗМОЖНОСТЬ ПОЛУЧАТЬ

УНИВЕРСАЛЬНЫЙ ИДЕНТИФИКАТОР ЦИФРОВОГО ОБЪЕКТА DIGITAL OBJECT IDENTIFIER (DOI) СИСТЕМЫ БИБЛИОГРАФИЧЕСКИХ ССЫЛОК CROSSREF

CrossRef объединяет издательские организации со всего мира, представляющие 20 тыс. научных изданий и 1500 библиотек, обеспечивая перекрестную связь между публикациями в научных журналах более чем 2800 издательств с помощью цифровой идентификации объектов.

Использование DOI позволит представить отечественные научные достижения мировой науке, улучшит обмен научной информацией между учеными, будет способствовать повышению рейтинга и индекса цитирования ученых Украины за рубежом, позволит вывести отечественные журналы в международное информационное поле.

Внедрение системы DOI в издательскую деятельность повышает публикационную активность изданий, увеличивает доступность научных публикаций за пределами Украины и дает возможность авторам быть представленными в известных наукометрических базах данных. Ценность идентификатора DOI для авторов заключается в том, что его использование в любое время обеспечивает быстрый поиск научной статьи, книги и другой печатной продукции без необходимости проведения поиска на сайтах журналов или поисковых систем.

Идентификатор цифровых объектов DOI является необходимым звеном доступности для анализа научной продукции, который осуществляется информационно-аналитическими системами наукометрических баз данных.

Адрес для переписки: ООО «Группа компаний Мед Эксперт», Украина, 04211, г.Киев-211, а/я 80;

Контактный телефон редакции +38 044 498-08-80

Сайт www.med-expert.com.ua

e-mail: pediatr@med-expert.com.ua

Контактное лицо: Шейко Ирина Александровна