

УДК 578.76 + 612.017.1:615.036.8

© **В. Кравчук***ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет»***АНАЛІЗ ЗМІН КЛІТИННОЇ ТА ГУМОРАЛЬНОЇ ЛАНОК ІМУННОЇ СИСТЕМИ У ЖІНОК З ГЕНІТАЛЬНОЮ ВІРУСНОЮ ІНФЕКЦІЄЮ ПІД ВПЛИВОМ КОМПЛЕКСНОГО ЛІКУВАННЯ**

АНАЛІЗ ЗМІН КЛІТИННОЇ ТА ГУМОРАЛЬНОЇ ЛАНОК ІМУННОЇ СИСТЕМИ У ЖІНОК З ГЕНІТАЛЬНОЮ ВІРУСНОЮ ІНФЕКЦІЄЮ ПІД ВПЛИВОМ КОМПЛЕКСНОГО ЛІКУВАННЯ. Інфікування генітального тракту вірусною інфекцією у жінок репродуктивного віку призводить до фонових та передпухлинних захворювань шийки матки та супроводжується розвитком імунopatологічних реакцій. При обстеженні 100 пацієнток репродуктивного віку з генітальною вірусною інфекцією було виявлено достовірні розлади загального імунітету, які проявлялись змінами його гуморальної ланки у вигляді підвищення рівнів Ig G, Ig M та Ig A і дисбалансом клітинної ланки за рахунок зниження Т-хелперів і природних кілерів та значного підвищення кількості Т-супресорів. З метою аналізу змін вищезгаданих показників імунної системи пацієнткам призначали комплексне лікування генітальної вірусної інфекції з використанням протівірусного імуномодулятора Кагоцел та озонотерапії. Після проведеного лікування діагностували нормалізацію гуморальної та клітинної ланок загальної імунної відповіді у всіх пацієнток, які отримували запропоновану методику на відміну від загальноприйнятої терапії. Доведена висока ефективність призначення кагоцелу та озонотерапії в лікуванні генітальної вірусної інфекції у жінок репродуктивного віку.

АНАЛИЗ ИЗМЕНЕНИЙ КЛЕТОЧНОГО И ГУМОРАЛЬНОГО ЗВЕНЬЕВ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ У ЖЕНЩИН С ГЕНИТАЛЬНОЙ ВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ ПОД ВЛИЯНИЕМ КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ. Инфицирование генитального тракта вирусной инфекцией у женщин репродуктивного возраста приводит к фоновым и предпухловым заболеваниям шейки матки и сопровождается развитием иммунопатологических реакций. При обследовании 100 пациенток репродуктивного возраста с генитальной вирусной инфекцией было обнаружено достоверные расстройства общего иммунитета, которые проявлялись изменениями его гуморального звена в виде повышения уровней Ig G, Ig M и Ig A, а также дисбалансом клеточного звена за счет снижения Т-хелперов, естественных киллеров и значительного повышения количества Т-супрессоров. С целью анализа изменений вышеуказанных показателей иммунной системы пациенткам назначали комплексное лечение генитальной вирусной инфекции с использованием протівірусного імуномодулятора Кагоцел и озонотерапии. После проведенного лечения диагностировали нормализацию гуморального и клеточного звеньев общего иммунного ответа у всех пациенток, получавших предложенную методику в отличие от общепринятой терапии. Доказана высокая эффективность назначения кагоцела и озонотерапии в лечении генитальной вирусной инфекции у женщин репродуктивного возраста.

ANALYSIS OF CHANGES IN CELLULAR AND HUMORAL IMMUNE SYSTEM IN WOMEN WITH GENITAL VIRAL INFECTION UNDER THE INFLUENCE OF COMPLEX TREATMENT. Viral infection of the genital tract in women of reproductive age leads to background and precancerous cervical diseases and accompanied by the development of immunopathological reactions. An examination of 100 patients of reproductive age with genital viral infection was found credible general immunity disorders that manifested changes its humoral with higher levels of Ig G, Ig M and Ig A and cell imbalance by reducing the level of T-helper cells and natural killer cells and a significant increase the number of T-suppressors. To analyze changes in the above parameters of the immune system in patients administered a comprehensive treatment of genital viral infection using antiviral immunomodulator Kagocel and ozone therapy. After treatment was diagnosed normalization of humoral and cellular immune response units total in all patients treated with the proposed method as opposed to conventional therapy. High efficiency appointment Kagocel and ozone therapy in the treatment of genital viral infection in women of reproductive age was proven.

**Ключові слова:** генітальна вірусна інфекція, стан клітинного та гуморального імунітету, лікування, кагоцел, озонотерапія.

**Ключевые слова:** генитальная вирусная инфекция, состояние клеточного и гуморального иммунитета, лечение, кагоцел, озонотерапия.

**Key words:** genital viral infection, cellular and humoral immunity, treatment, Kagocel, ozone therapy.

**ВСТУП.** Частота захворювань, що передаються статевим шляхом, постійно зростає. Віруси папіломи людини (ВПЛ) та генітального герпесу (ВПГ) найчастіше зумовлюють розвиток фонові та передпухлинної патології шийки матки [1]. Перебіг генітальної папіломавірусної інфекції (ПВІ) у більшості випадків визначається штамом вірусу, його кількісним навантаженням, супутніми захворюваннями статевих органів, а також станом імунореактивності організму.

Додаткове інфікування ВПГ створює сприятливі умови для розвитку вторинного імунодефіциту, який призводить до персистенції та частих рецидивів ПВІ, а також ускладнює перебіг захворювання. Головна роль у попередженні вірус-індукованої патології шийки матки відіграє клітинно-опосередкований імунітет [2]. Дисфункція системи імунітету діагностується в першу чергу порушеннями системної імунної відповіді [3]. Питання про характер порушень імунного статусу-

## Акушерство та гінекологія

су при генітальній вірусній інфекції потребують детального вивчення. Ефективна діагностика і лікування даної патології є основним шляхом до зниження рівня захворювань шийки матки у жінок репродуктивного віку.

Метою дослідження був аналіз змін клітинної та гуморальної ланок імунної системи у жінок з генітальною вірусною інфекцією під впливом комплексного лікування.

**МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ.** Згідно з обраною метою дослідження обстежували 100 жінок репродуктивного віку з діагностованою генітальною вірусною інфекцією та цервікальною патологією. Групу контролю склали 30 практично здорових жінок. З метою оцінки ефективності лікування пацієнтки були розподілені на групи: I (основну) склали 52 жінки, що були інфіковані ВПЛ і отримували комплексне лікування з використанням імуномодулятора кагоцелу та медичного озону; II (порівняння) склали 48 жінок з ВПЛ, які отримували лікування згідно з загальноприйнятою методикою [4, 5]. Жінок першої і другої груп додатково розподіляли на підгрупи, залежно від типу інфікування (група а - моноінфікування ВПЛ, група б - поєднане інфікування ВПЛ та ВПГ).

Кількість Т-лімфоцитів визначали імунофлюоресцентним методом з використанням наборів моноклональних антитіл (МКАТ) до CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup>, CD16<sup>+</sup> (Інститут експериментальної патології, онкології і радіобіології ім. Р. Кавецького, Україна). Детекцію титрів імуноглобулінів Ід А, Ід М, Ід G в сироватці крові проводили методом імуноферментного аналізу з використанням стандартних тест-систем ЗАТ «Вектор-Бест» (Російська Федерація) за допомогою аналізатора «Sunrise» («Тесап», Австрія). Імунний статус досліджували до початку лікування та протягом тижня після закінчення повного курсу терапії.

Статистична обробка та аналіз отриманих результатів проводились на ЕОМ Pentium III з електронними таблицями «Statistica - 6».

**РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ.** З метою дослідження впливу вірусної інфекції на показники імунітету оцінювали його клітинну та гуморальну ланки у всіх пацієнток. Імуносупресивний

ефект вірусних інфекцій обумовлений афінністю багатьох вірусів (зокрема генітального герпесу та ВПЛ) до клітин моноцитарно-макрофагальної системи, Т-хелперів, поліморфноядерних нейтрофілів та інших імуніцитів, що призводить до хронізації процесу та розвитку ускладнень [6]. В обстежених пацієнток спостерігались зміни з боку гуморального імунітету у вигляді підвищення рівнів Іg G (в I а та I б - 12,81±0,47 і 14,24±0,45 г/л; в II а і II б - 12,86±0,49 і 14,31±0,52 г/л), Ід М (в I а та I б - 1,85±0,19 і 2,37±0,16 г/л; в II а і II б - 1,88±0,19 і 2,32±0,13 г/л) та Ід А (в I а та I б - 3,72±0,10 і 4,06±0,15 г/л; в II а і II б - 3,87±0,11 і 4,13±0,20 г/л), які достовірно відрізнялись від контролю (p<0,001) і можуть свідчити про реактивацію імунної відповіді при хронічному інфікуванні. Підвищення Ід А в цьому випадку вказує на тривалість та хронізацію патологічного процесу, що має місце при персистенції вірусної інфекції [7] (табл. 1).

Дисфункція системи імунітету, що спостерігається при патології шийки матки, асоційованої з ПВІ, ідентифікована на рівні системної імунної відповіді. Більшість авторів провідну роль у протівірусній резистентності організму відводять клітинному імунітету, опосередкованому Т-лімфоцитами [8, 9]. В нормі активацію CD 4+ і CD 8+ Т-клітин з формуванням Т-клітинної імунної відповіді і синтезом відповідних цитокінів вважають другим етапом ранньої цитокінової реакції [10]. Однак при високих навантаженнях вірусної інфекції, зниженій резистентності організму, дефектах системи імунітету спостерігаються і відповідні зміни клітинної ланки імунної системи. В першу чергу у всіх обстежених жінок з вірусним інфікуванням виявлялись розлади клітинного імунітету за рахунок зменшення відносного вмісту Т-лімфоцитів (CD 3+): в I а та I б групах - 57,54±3,30 % і 53,16±3,48 %; в II а і II б групах - 56,32±3,60 % і 54,17±3,90 % (p<0,05 відносно контролю) (табл. 2).

Крім того, порушення Т-клітинної ланки імунітету у жінок з цервікальною патологією вірусного генезу проявлялись дисбалансом імунорегуляторних клітин, а саме: 4 значним достовірним зниженням (p<0,001) питомої ваги (CD 4+) Т-хелперів (в I а та I б - 34,02±1,26 % і 31,18±1,55 %; в II а і II б - 34,17±1,53 % і 30,59±1,56 %) та

Таблиця 1. Вміст імуноглобулінів у сироватці крові при різних типах інфікування у жінок з патологією шийки матки вірусного генезу (M±t, г/л)

Показник	Групи				
	контроль n=30	I а n=22	I б n=30	II а n=20	II б n=28
IgG	11,45±0,47	12,81±0,47 p<0,05	14,24±0,45 p<0,001	12,86±0,49 p<0,05 p <sub>1</sub> >0,05	14,31±0,52 p<0,001 p <sub>2</sub> >0,05
ІдМ	0,92±0,04	1,85±0,19 p<0,001	2,37±0,16 p<0,001	1,88±0,19 p<0,001 p <sub>1</sub> >0,05	2,32±0,13 p<0,001 p <sub>2</sub> >0,05
IgA	1,67±0,13	3,72±0,10 p<0,001	4,06±0,15 p<0,001	3,87±0,11 p<0,001 p <sub>1</sub> >0,05	4,13±0,20 p<0,001 p <sub>2</sub> >0,05

Примітки:

1. p - до величини контролю.
2. p<sub>1</sub> - до величини групи Iа.
3. p<sub>2</sub> - до величини групи Iб.

Таблиця 2. Показники клітинного імунітету в обстежених жінок з патологією шийки матки вірусного генезу (M±t, %)

Субпопуляції лімфоцитів	Групи				
	контроль n=30	I а n=22	I б n=30	II а n=20	II б n=28
CD 3+	68,93±4,45	57,54±3,30 p<0,05	53,16±3,48 p<0,01	56,32±3,60 p<0,05 p <sub>1</sub> >0,05	54,17±3,90 p<0,05 p <sub>2</sub> >0,05
CD 4+	52,29±2,35	34,02±1,26 p<0,001	31,18±1,55 p<0,001	34,17±1,53 p<0,001 p <sub>1</sub> >0,05	30,59±1,56 p<0,001 p <sub>2</sub> >0,05
CD 8+	30,85±1,12	40,16±2,58 p<0,001	42,73±2,16 p<0,001	39,70±2,32 p<0,005 p <sub>1</sub> >0,05	43,51±2,90 p<0,001 p <sub>2</sub> >0,05
CD4+/ CD 8+	1,69	0,85	0,73	0,86	0,70
CD 16+	23,13±1,40	15,03±1,06 p<0,001	12,15±0,92 p<0,001	14,46±0,67 p<0,001 p <sub>1</sub> >0,05	11,94±0,89 p<0,001 p <sub>2</sub> >0,05

Примітки:

1. p - до величини контролю
2. p<sub>1</sub> - до величини групи Iа.
3. p<sub>2</sub> - до величини групи Iб.

значним достовірним (p<0,001) підвищенням кількості (CD 8+) Т-супресорів (в I а та I б - 40,16±2,58 % і 42,73±2,16 %; в II а і II б - 39,70±2,32 % і 43,51±2,90 %), що видно з даних таблиці 2. Природні кілери (CD 16+) є важливими регуляторними клітинами імунної системи, які руйнують вірусніфіковані і неопластичні клітини, контролюючи перебіг інфекційного процесу, викликаного вірусами. Згідно з результатами наших обстежень (див. табл. 2), відмічали достовірне зниження (p<0,001) рівня даної популяції лімфоцитів в I та II групах, відносно групи контролю (в I а та I б групах - 15,03±1,06 % і 12,15±0,92 %; в II а і II б групах - 14,46±0,67 % і 11,94±0,89 %; в групі контролю - 23,13±1,40 % відповідно).

Оскільки при більшості патологічних станів (імунodefіцитних зокрема) одночасно страждають кілька ланок імунної системи, нам важливо було оцінити співвідношення різних субпопуляцій лімфоїдних клітин. Одним з об'єктивних критеріїв оцінки імунологічної компетентності особи є інтегральний показник співвідношення CD 4+/ CD 8+, який у нормі більший одиниці. В обстежених жінок з групи контролю дане співвідношення становило 1,69. При ПВІ статевих органів пацієток цей індекс знижувався, що свідчить про недостатність імунної відповіді. Такі зміни спостерігались як у I, так і в II групі жінок: в I а та I б групах - 0,85 і 0,73; в II а і II б групах - 0,86 і 0,70 відповідно (див. табл. 2).

Таким чином, генітальна ПВІ призводить до розладів системного характеру: тривалий хронічний процес викликає розвиток вторинної імунної недостатності, пригнічення реакцій клітинного імунітету, неспецифічного захисту організму, що виражається в достовірному зниженні питомої ваги Т-хелперів та природних кілерів з одночасним значним підвищенням кількості Т-супресорів, а також сенсibiliзації до антигенів вірусу.

Після аналізу отриманих результатів обстежень було розроблено оптимальну тактику лікування па-

тології ШМ у жінок з сексуально-трансмісивною вірусною інфекцією. Аналізуючи отримані показники гуморального імунітету, виявляли зниження рівнів ІдА (Iа група 1,66±0,12 г/л; Iб група 1,78±0,10 г/л) при паралельній нормалізації рівнів ІдМ (Iа група 0,89±0,05 г/л; Iб група 0,98±0,04 г/л) та ІgG (Iа група 11,36±0,49 г/л; Iб група 11,73±0,50 г/л) в основній групі жінок, що наближалось до показників групи контролю (p>0,05). Натомість, у групі порівняння вміст всіх імуноглобулінів у сироватці крові залишався підвищеним відносно контролю (p<0,005; p<0,001) та основної групи (p<0,001), що вказує на недостатній ефект загальноприйнятого лікування (табл. 3).

Різними виявились тенденції в зміні рівнів субпопуляцій лімфоцитів залежно від способу лікування. Так, у хворих, що отримували комплексне лікування із застосуванням озонотерапії і кагоцелу, виявляли наближення всіх показників клітинного імунітету до контролю (p>0,05): підвищення рівнів Т-лімфоцитів до 67,91±4,62 % в Iа групі та 64,28±4,46 % в Iб групі; Т-хелперів до 50,30±2,33 % в Iа групі та 49,70±2,44 % в Iб групі; природних кілерів до 23,20±1,39 % в Iа групі та 21,60±1,18 % в Iб групі і зниження Т-супресорів до 31,10±2,64 % та 32,70±2,15 % в Iа та Iб групах відповідно. При лікуванні загальноприйнятими методами показники системного імунітету в II групі достовірно відрізнялись відносно контрольної (критерій Ст'юдента становив від 0,05 до 0,001) та I групи. Спостерігалась нормалізація інтегрального показника співвідношення CD 4+/ CD 8+ у всіх пацієток основної групи (1,61 та 1,52), що було достовірним відносно контролю. У жінок групи порівняння співвідношення було в IIа - 1,04 і IIб - 0,95 (табл. 4).

Слід зауважити, що призначення імуномодулятора та озонотерапії було виправданим при генітальних вірусних інфекціях, оскільки у всіх пацієток був діагностований вторинний імунодефіцит згідно з аналізом імунного статусу. Лікування за власною методикою засвідчило кращу ефективність

## Акушерство та гінекологія

Таблиця 3. Вміст імуноглобулінів у сироватці крові при різних типах інфікування у жінок з патологією шийки матки після лікування (M±t, г/л)

Показник	Групи				
	контроль n=30	I a n=22	I б n=30	II a n=20	II б n=28
IgG	11,45±0,47	11,36±0,49 p>0,05	11,73±0,50 p>0,05	12,80±0,40 p<0,05 P <sub>i</sub> <0,05	13,82±0,57 p<0,005 p <sub>2</sub> <0,01
ідм	0,92±0,04	0,89±0,05 p>0,05	0,98±0,04 p>0,05	1,82±0,13 p<0,001 p <sub>2</sub> <0,001	2,17±0,17 p<0,001 p <sub>2</sub> <0,001
IgA	1,67±0,13	1,66±0,12 p>0,05	1,78±0,10 p>0,05	2,74±0,25 p<0,001 p <sub>2</sub> <0,001	2,82±0,20 p<0,001 p <sub>2</sub> <0,001

Примітки:

1. p - до величини контролю.
2. p<sub>1</sub> - до величини групи Ia.
3. p<sub>2</sub> - до величини групи Ib.

Таблиця 4. Показники клітинного імунітету в обстежених жінок з патологією шийки матки вірусного генезу після лікування (M±t, %)

Субпопуляції лімфоцитів	Групи				
	контроль n=30	I a n=22	I б n=30	II a n=20	II б n=28
CD 3+	68,93±4,45	67,91 ±4,62 p>0,05	64,28±4,46 p>0,05	56,10±2,99 p<0,05 p <sub>2</sub> <0,05	52,84±3,78 p<0,01 p <sub>2</sub> >0,05
CD 4+	52,29±2,35	50,30±2,33 p>0,05	49,70±2,44 p>0,05	39,20±2,53 p<0,005 p <sub>2</sub> <0,01	37,40±2,26 p<0,05 p <sub>2</sub> <0,001
CD 8+	30,85±1,12	31,10±2,64 p>0,05	32,70±2,15 p>0,05	37,80±2,53 p<0,05 p <sub>2</sub> >0,05	39,40±2,45 p<0,01 p <sub>2</sub> <0,05
CD4+/ CD 8+	1,69	1,61	1,52	1,04	0,95
CD 16+	23,13±1,40	23,20±1,39 p>0,05	21,60±1,18 p>0,05	17,40±1,06 p<0,005 p <sub>2</sub> <0,005	15,63±0,97 p<0,001 p <sub>2</sub> <0,001

Примітки:

1. p - до величини контролю.
2. p<sub>1</sub> - до величини групи Ia.
3. p<sub>2</sub> - до величини групи Ib.

в порівнянні з загальноприйнятою терапією. Отже, в якості критеріїв ефективної терапії хворих, крім клінічних, вірусологічних (зникнення маркерів реплікації вірусу), слід використовувати імунологічні критерії (нормалізація та оптимізація показників імунного статусу), що вказують на найбільш надійну стабільну ремісію вірусної інфекції чи її можливу елімінацію.

**ВИСНОВКИ.** 1. Встановлено, що обстежені пацієнтки з генітальною вірусною інфекцією мають достовірні розлади гуморальної ланки імунної системи, які проявляються зростанням рівнів Ig G, Id M та Id A.

2. При генітальній папіломавірусній та герпетичній інфекціях спостерігається дисбаланс клітинної ланки імунної відповіді з достовірним зниженням Т-хелперів і природних кілерів та значним підвищенням кількості Т-супресорів.

3. Призначення у комплексному лікуванні генітальних вірусних інфекцій препарату кагоцел та озонотерапії забезпечує нормалізацію показників системного імунітету.

**ПЕРСПЕКТИВИ ПОДАЛЬШИХ ДОСЛІДЖЕНЬ** у даному напрямку полягають в удосконаленні і вивченні запропонованої лікувальної тактики щодо ведення хворих з генітальною вірусною інфекцією.

### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Аполихина И. А. Папилломавирусная инфекция гениталий: актуальная проблема современной гинекологии и пути ее решения / И. А. Аполихина, Е. Д. Денисова // Вопросы педиатрии, акушерства и гинекологии. - 2007. - № 6. - С. 70-75.
2. Запорожан В. М. Стан імунної системи у жінок з папіломавірусною інфекцією високого онкогенного ризику / В. М. Запорожан, Н. М. Рожковська, О. В. Шевчук // Онкологія. - 2003. - Т. 5, № 2. - С. 125-126.
3. Хміль С. В. Стан системного імунітету при папіломавірусній інфекції та корекція його за допомогою комплексної терапії / С. В. Хміль, Л. Р. Федорейко // Вісник наукових досліджень. - 2005. - № 1. - С. 47-48.
4. Застосування озонотерапії в акушерстві і гінекології (методичні рекомендації) / Міністерство охорони здоров'я України, Український центр наукової медичної інформації та патентно-ліцензійної роботи. - К., 2005. - 39 с.
5. Пат. 28999 Україна, МПК А 61 Р 31/00. Спосіб лікування патології шийки матки, асоційованої з папіломавірусною інфекцією / Кравчук І. В., Дрінь Т. М.; заявл. 27.09.07 ; опубл. 25.12.07, Бюл. № 21.
6. Human papillomavirus, human immunodeficiency virus and immunosuppression / L. A. Denny, S. Franceschi, S. de Sanjose [et al.] // Vaccine. - 2012. - № 5. - P. 168-174.
7. Onda T. Characterization of Ig A response among women with incident HPV 16 infection / T. Onda, J. Carter, L. Koutsky // Virology. - 2003. - Vol. 312, № 1. - P. 213-221.
8. Визначення стану показників клітинного імунітету при папіломавірусній інфекції статевих органів жінок / В. П. Лакатош, Л. М. Лазаренко, М. Я. Спивак [та ін.] // Лікарська справа. - 1999. - № 4. - С. 98-102.
9. Luxton J. Human papillomavirus antigens and T-cell recognition / J. Luxton, P. Shepherd // Curr. Opin. Infect. Dis. - 2001. - Vol. 14, № 2. - P. 139-143.
10. Дисбаланс иммунорегуляторных Th1- и Th2-цитокинов при персистентных вирусных инфекциях / И. О. Наследникова, Н. В. Рязанцева, В. В. Новицкий [и др.] // Медицинская иммунология. - 2007. - Т. 9, № 1. - С. 53-60.

Отримано 16.02.15