

mothers since 1998 till 2006 were observed. Among those, 178 children were diagnosed as HIV infected. During observation, 56 children progressed to AIDS stage.

Most common alleles observed in the cohort were those E and C; heterozygotic state on  $\Delta$ -32 allele was determined in 15.4 % children. Risk of rapid progression of perinatal HIV infection in children was 4.2 times higher if haplotype E/G2 was present ( $p=0.012$ ) in comparison to children without E allele in CCR5 haplotype. Presence of E/C haplotype in children decreases the risk of rapid progression of perinatal HIV infection for 80% ( $p=0.037$ ). At the presence of E/F2 haplotype the risk of unfavorable course of HIV infection decreases for 24 %, and the

presence of E/E haplotype increases the risk of progression for 74 %, but obtained correlations did not reach statistical significance.

Presence of E/C haplotype of coreceptor CCR5 gene in children has positive influence on the risk of unfavorable course of perinatal HIV infection; presence of E/G2 haplotype shows opposite effect, which underlines the necessity of evaluation of alleles combination in haplotype instead of determination of separate alleles for prognosis of unfavorable course of perinatal HIV infection in children.

**Key words.** HIV infection, coreceptor CCR5, polymorphism, course, children.

Отримано 19.07.2013 р.

© Колектив авторів, 2013  
УДК 616.98:578.821.1

**О.Є. Нікітіна, Л.М. Лазаренко, Є.В. Нікітін, О.М. Демченко, Г.В. Ковтонюк,  
Л.О. Ганова, В.О. Шевчук, М.Я. Співак**

## **ІНФІКУВАННЯ ХВОРИХ НА ПЕРЕДПУХЛИННІ ЗАХВОРЮВАННЯ ШИЙКИ МАТКИ ПАПІЛОМАВІРУСАМИ І ВІРУСАМИ ПРОСТОГО ГЕРПЕСУ**

Одеський національний медичний університет, Інститут мікробіології і вірусології  
ім. Д.К. Заболотного НАН України, ПрАТ НВК «ДіапрофМед», Київ

Обстежені хворі жінки на передпухлинні захворювання шийки матки різного ступеня тяжкості. Виявлено високий ступінь інфікування ВПГ-1 та/або ВПГ-2 у хворих на передпухлинні захворювання шийки матки, індуковані та не індуковані папіломавірусами людини (ВПЛ). У сироватці крові більшості хворих виявляли IgG-антитіла до ВПГ-1, рідше – IgG-антитіла до ВПГ-1 та ВПГ-2. Незначна кількість хворих була інфікованою лише ВПГ-2. Сироватка крові переважної більшості обстежених хворих містила низько- та/або середньоавідні IgG антитіла до ВПГ-1 та/або ВПГ-2, що вказує на завершальний етап первинної герпетичної інфекції або загострення хронічного процесу. У ВПЛ-інфікованих хворих із низькоавідними IgG-антитілами до ВПГ-1 та/або ВПГ-2 тяжчий ступінь перебігу захворювання – цервікальні інтраепітеліальні неоплазії (ЦІН) I, II та III ступеня виявля-

ли частіше, ніж серед хворих, сироватка крові яких містила середньоавідні IgG-антитіла до цих герпес-вірусів.

**Ключові слова:** папіломавіруси, віруси герпесу, шийка матки, дисплазія.

В останні роки в різних країнах світу відзначено тенденцію до стрімкого зростання вірусних інфекцій, які передаються статевим шляхом, зокрема викликаних вірусами папіломи людини (ВПЛ) та вірусами простого герпесу 2 типу (ВПГ-2) або їх асоціаціями у жінок різного віку (14-59 років) зі швидко прогресуючим перебігом патологічного процесу [1, 2]. Доведено, що ВПЛ – важливий етіологічний фактор передпухлинних і пухлинних захворювань шийки матки (ШМ), аногенітальної ділянки, шкіри, верхніх дихальних шляхів тощо [1,

## ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

3]. ДНК ВПЛ високого онкогенного ризику виявляли у більш ніж 90,0 % випадків при раку ШМ.

Інтеграція ДНК ВПЛ високого онкогенного ризику у геном клітин хазяїна безперечно є головним фактором у персистенції цього вірусу та його канцерогенній дії, однак на сьогодні отримано переконливі докази існування інших факторів ризику розвитку ВПЛ-індукованих злоякісних пухлин [4-6]. Зокрема до можливих кофакторів розвитку ВПЛ-індукованого раку ШМ відносять віруси герпесу [3, 7]. На основі результатів багатьох експериментальних досліджень було зроблено висновок, що ВПГ може виступати в якості кофактора в генезі ВПЛ-індукованого раку, але не є обов'язковим для підтримки трансформованого фенотипу [8, 9].

За результатами епідеміологічних досліджень, жінки, інфіковані одночасно ВПЛ-16 або -18 та ВПГ-2, мали більший ризик розвитку раку ШМ, ніж жінки, в яких виявляли лише один із цих вірусів [10-12]. Підвищення ризику розвитку інвазивного раку ШМ серед ВПЛ-позитивних жінок корелювало з наявністю антитіл до ВПГ-2 [13]. Проте, за іншими даними, такий кореляційний зв'язок виявився сильнішим у випадку ВПЛ-негативних пухлин, ніж при ВПЛ-16-індукованому раку ШМ [14]. Результати проведених пізніше молекулярно-біологічних досліджень показали, що у матеріалі ШМ при цервікальному раку кількість копій ДНК ВПЛ 16/18, ВПГ-2 та ЦМВ виявилась більшою, ніж при цервікальних інтраепітеліальних неоплазіях (ЦІН) [15]. ДНК ВПГ-2 дійсно частіше виявляли у зразках ШМ при ВПЛ-індукованому інвазивному раку ШМ порівняно з контрольною групою хворих, які не мали пухлинних уражень, однак не було кореляційної залежності між частотою виявлення ВПЛ та ВПГ-2 [16]. На користь кофакторного механізму дії ВПГ-2 свідчило і те, що при ВПЛ-індукованій аденокарциномі ШМ ДНК ВПГ-2 в жодному випадку не була інтегрованою в геном трансформованих клітин [17].

Зауважимо, що за даними деяких авторів, у дослідженнях яких використано сироватку та/або зразки біопсії ШМ великої кількості хворих на рак ШМ, різних етнічних груп із різних країн світу, не встановлено кореляційної залежності між ВПГ-2-інфекцією та збільшенням ризику розвитку ВПЛ-індукованого раку ШМ [18, 19]. З нашої точки зору, визначення лише ВПГ серопозитивності у хворих на папіломавірусну інфекцію (ПВІ) є недостатньо інформативним для підтвердження кофакторного механізму дії герпесвірусів

при ВПЛ-індукованому канцерогенезі. Важливо діагностувати стадію герпетичної інфекції, визначити, гостра інфекція або раніше перенесена. У сироватці крові більшості людей виявляють антитіла до ВПГ, але не всі вони переносять первинну, вторинну або рецидивну герпетичну інфекцію. Зауважимо, діагностику на первинну, вторинну або рецидивну герпетичну інфекцію проводять не завжди. Якщо наявність IgM-антитіл свідчить про первинну герпесвірусну інфекцію або реактивацію ВПГ після тривалого скритого періоду [18], то поява протигерпетичних IgG-антитіл вказує на завершальний етап первинної інфекції, наявність хронічної рецидивної інфекції або ж підтримку імунної пам'яті до цього вірусу, який перебуває в латентній формі [19]. На самому початку захворювання IgG досить слабо зв'язуються з вірусом, тобто мають низьку авідність (індекс авідності менше 30 %). Показник авідності, який рівний або перевищує 60 %, свідчить про наявність у сироватці високоавідних антитіл – маркерів перенесеної в минулому інфекції. Тому у комплексній діагностиці герпетичної інфекції слід використовувати як методи полімеразно-ланцюгової реакції (ПЛР), так і імуноферментного аналізу (ІФА) з визначенням IgM- та IgG-антитіл до ВПГ з обов'язковим дослідженням авідності IgG.

З огляду на вищевказане, у наших дослідженнях поставлено за мету встановити частоту інфікування ВПГ-1 та ВПГ-2 хворих на передпухлинні захворювання ШМ різного ступеня тяжкості шляхом дослідження наявності IgM- та IgG-антитіл до цих вірусів у сироватці крові методом імуноферментного аналізу; визначити ступінь авідності IgG-антитіл до цих герпесвірусів.

### Матеріали і методи

Обстежено 71 хвору жінку на передпухлинні процеси ШМ (середній вік 26,5 років). Детекцію ДНК ВПЛ у матеріалі ШМ проводили за допомогою методу ПЛР. ПВІ та ступінь тяжкості перебігу ВПЛ-індукованих передпухлинних захворювань ШМ діагностували також на основі цитоморфологічних та кольпоскопічних ознак [20]. Сформовано 2 групи порівняння: 1) 42 хворих жінки на ВПЛ-індуковані передпухлинні захворювання ШМ різного ступеня тяжкості перебігу захворювання; 2) 29 хворих жінок на передпухлинні захворювання, в матеріалі ШМ яких за результатами ПЛР ДНК ВПЛ не виявляли, але, як і у ВПЛ-інфікованих хворих, діагностували цитоморфологічні та кольпоскопічні ознаки передпухлинних захворювань. Від хворих отримували сироватку крові.

## ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Герпетичну інфекцію діагностували за наявністю клінічних ознак, а також за допомогою методів ПЛР та ІФА. У сироватці крові хворих визначали IgM та IgG до ВПГ-1 та ВПГ-2 з використанням ІФА тест-систем. Імуноферментні тест-системи для диференційної діагностики IgM до ВПГ-1 та ВПГ-2 виготовлено в форматі IgM «захоплення». В складі імуносорбенту використовували мишачі моноклональні антитіла до IgM людини, з якими зв'язувались IgM з досліджуваної сироватки, а специфічні до ВПГ виявляли після етапу відмивки пероксидазним кон'югатом на основі рекомбінантних білків gG1 або gG2. Для скринінгу сироваток на наявність IgG до ВПГ використовували тест-систему «DIA-HSV1/2-IgG», сконструйовану в форматі непрямого тІФА. В якості твердої фази використовували полістиролові планшети PolySorp (Nunc, Данія), які сорбували очищеним лізатним антигеном «Herpes Simplex Virus types 1&2» (Virion Ltd.) або сумішшю рекомбінантних білків gG1 та gG2 (ПрАТ НВК «ДіаПрофМед»). Постановку ІФА проводили за рекомендацією виробника (ПрАТ НВК «ДіаПрофМед»).

Диференційну діагностику на ВПГ-1 та ВПГ-2 проводили за допомогою тест-систем, виготовлених в такому ж форматі, як вказано вище. Однак у складі імуносорбента використовували лише рекомбінантний білок gG1 або gG2 відповідно. На основі останньої була сконструйована тест-система «DIA-HSV2-IgG-av», за допомогою якої можна не лише виявляти IgG до ВПГ-2, але й визначати ступінь їх авідності. Для визначення індексу авідності досліджувану сироватку інкубували в двох паралельних лунках імуносорбенту, потім одну з них промивали в звичайному режимі, а іншу обробляли дисоціюючим розчином, який спричиняє руйнування комплексів антигену з низькоавідними антитілами. Індекс авідності розраховували як відсоткове відношення оптичної густини, отриманої при тестуванні зразка в при-

сутності дисоціюючого агенту, до оптичної густини, отриманої при його аналізі в звичайному режимі. Якщо індекс авідності був менше 30 %, вважали, що сироватка містить низькоавідні антитіла, в діапазоні від 30 до 60 % – середній рівень авідності антитіл, більше 60 % – високоавідні.

Всі отримані цифрові дані оброблено за допомогою комп'ютерної програми Epi Info (версія 6.0) методом варіаційної статистики. Статистична обробка отриманих результатів проводилась за допомогою методу лінійної кореляції та непараметричного критерію.

### Результати досліджень та їх обговорення

Встановлено, що ВПГ-1 та/або ВПГ-2 була інфікованою більшість як хворих на ВПЛ-індуковані передпухлинні захворювання ШМ, так і хворих на передпухлинні захворювання, в матеріалі ШМ яких ДНК ВПЛ не ідентифікували. У сироватці крові цих хворих жінок виявляли в основному IgG-антитіла до ВПГ-1 та/або ВПГ-2. У сироватці крові лише однієї хворої в кожній із цих 2 груп порівняння виявляли як IgM-, так і IgG-антитіла до ВПГ-1 та/або ВПГ-2, але в них були відсутніми клінічні ознаки герпетичної інфекції.

При ВПЛ-індукованих передпухлинних захворюваннях у матеріалі ШМ ідентифікували в основному ДНК ВПЛ високого (16, 18, 45, 56) та середнього (31, 33, 35, 52, 58) онкогенного ризику, рідше – низького (6, 11, 42, 43, 44). IgG-антитіла до ВПГ-1 та/або ВПГ-2 були у сироватці крові 40 із 42 хворих (95,2 % випадків) цієї групи порівняння. Так, IgG-антитіла лише до ВПГ-1 виявляли у 22 із 42 хворих (52,4 % випадків), лише до ВПГ-2 – у 4 (9,5 %), до обох цих вірусів – у 14 (33,3 %) (мал. 1).



Мал. 1. Частота виявлення IgG антитіл до ВПГ-1 та/або ВПГ-2 у сироватці крові хворих на ВПЛ-індуковані передпухлинні процеси ШМ та хворих на передпухлинні процеси ШМ, які не були інфіковані ВПЛ.

## ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Антитіл до ВПГ-1 та/або ВПГ-2 не було у сироватці крові 2 хворих на ВПЛ-індуковані передпухлинні захворювання ШМ (4,8 % випадків;  $p < 0,05$ ).

Показано, що IgG-антитіла до ВПГ-1 та ВПГ-2 у сироватці крові хворих на ВПЛ-індуковані передпухлинні захворювання ШМ мали в основному низьку або середню авідність. Низькоавідні IgG-антитіла лише до ВПГ-1 були у сироватці крові 10 із 42 хворих (23,8 %) цієї групи порівняння. У 3 хворих (7,1 %) виявлено одночасно низькоавідні IgG-антитіла до ВПГ-1 та середньоавідні антитіла до ВПГ-2. Низькоавідні IgG-антитіла як до ВПГ-1, так і до ВПГ-2 були у сироватці крові 2 хворих (7,8 %;  $p < 0,05$ ). У сироватці крові 2 хворих (7,8 %) ідентифіковано низькоавідні IgG-антитіла лише до ВПГ-2. Низькоавідні IgG-антитіла до ВПГ-2 та середньоавідні IgG-антитіла до ВПГ-1 були одночасно у сироватці крові 3 хворих (6,8 %). В однієї хворої цієї групи порівняння (2,4 %) виявлено низькоавідні IgG-антитіла до ВПГ-2 та високоавідні IgG-антитіла до ВПГ-1.

При ВПЛ-індукованих передпухлинних захворюваннях ШМ середньоавідні IgG-антитіла лише до ВПГ-1 ідентифіковано у сироватці крові 10 із 42 хворих (23,8 %). У 2 хворих (4,8 %) виявлено IgG-антитіла із середньою авідністю лише до ВПГ-2. Середньоавідні IgG антитіла до обох цих вірусів одночасно були у сироватці крові 5 хворих (11,9 %).

Отже, із урахуванням мікст-інфекцій низькоавідні антитіла до ВПГ-1 та/або ВПГ-2 виявили у 21 хворої (50,0 %) на ВПЛ-індуковані передпухлинні захворювання ШМ; в деяких хворих були і середньоавідні IgG антитіла до цих герпесвірусів, а у 17 хворих (40,4 %) ідентифіковано лише середньоавідні антитіла до цих герпесвірусів. У сироватці крові лише 2 хворих (4,8 %;  $p < 0,05$ ) цієї групи порівняння були високоавідні антитіла до ВПГ-1.

Зауважимо, що генітальну герпетичну інфекцію за результатами ПЛР та клінічними ознаками діагностовано у 4 хворих на ВПЛ-індуковані передпухлинні захворювання ШМ, у сироватці крові яких виявляли IgG-антитіла до ВПГ як низької, так і середньої авідності.

Серед хворих на передпухлинні захворювання ШМ, які не були інфікованими ВПЛ, IgG-антитіла до ВПГ-1 та/або ВПГ-2 ідентифіковано у 93,1 % випадків (27 із 29 хворих). Так, IgG-антитіла лише до ВПГ-1 були у сироватці крові 16 із 29 хворих (55,2 %) цієї групи порівняння, до обох цих вірусів – у 8 (27,6 %), а лише до ВПГ-2 – у 3 (10,3 %;  $p < 0,05$ ) (мал. 1). У сироватці крові 2 із 29 хворих

(6,9 %;  $p < 0,05$ ) IgG-антитіла до ВПГ-1 та/або ВПГ-2 не виявляли.

Низькоавідні IgG-антитіла до ВПГ-1 були у сироватці крові 9 із 29 хворих (31,1 %) на передпухлинні захворювання ШМ, в яких ВПЛ не виявляли. IgG-антитіла із низькою авідністю до ВПГ-1 та середньою авідністю до ВПГ-2 ідентифіковано у 3 хворих (10,3 %). Низькоавідні антитіла до ВПГ-1 та ВПГ-2 були у сироватці крові лише однієї хворої (3,4 %). Низькоавідні антитіла лише до ВПГ-2 ідентифіковано також в однієї хворої (3,4 %) цієї групи порівняння. Середньоавідні антитіла лише до ВПГ-1 виявлено у 7 хворих (24,2 %). У сироватці крові 4 хворих (13,8 %) були середньоавідні IgG-антитіла як до ВПГ-1, так і ВПГ-2. Середньоавідні антитіла до ВПГ-2 ідентифіковано лише у 2 хворих (6,9 %). Отримані дані свідчать, що із урахуванням мікст-інфекцій при передпухлинних захворюваннях ШМ, не індукованих ВПЛ, низькоавідні антитіла до ВПГ-1 та/або ВПГ-2 виявляли у 48,2 %, а середньоавідні – у 44,9 % випадків.

При ВПЛ-індукованих передпухлинних захворюваннях ШМ діагностовано різний ступінь тяжкості перебігу – доброякісні процеси ШМ, ЦІН I-II та ЦІН III. У хворих цієї групи порівняння із низькоавідними IgG антитілами до ВПГ-1 та/або ВПГ-2 (21) у сироватці крові доброякісні процеси ШМ виявлено у 23,8 % випадків (5), ЦІН I-II – у 42,8 % (9), ЦІН III – у 33,4 % (7). У ВПЛ-інфікованих хворих із середньо- та високоавідними IgG-антитілами до ВПГ-1 та/або ВПГ-2 у сироватці крові (19) доброякісні процеси ШМ діагностували у 42,1 % (8), ЦІН I-II – 31,6 % (6), ЦІН III – 26,3 % (5). Тобто, тяжчий ступінь перебігу захворювання – ЦІН I, II та III у ВПЛ-інфікованих хворих із низькоавідними IgG-антитілами до ВПГ-1 та/або ВПГ-2 виявили у більшій кількості випадків, ніж серед хворих із середньоавідними IgG-антитілами до цих герпесвірусів – відповідно у 76,2 та 57,9 % випадків ( $p < 0,05$ ) (мал. 2).

Серед хворих на передпухлинні захворювання ШМ, які не були інфіковані ВПЛ, виявляли лише ЦІН різного ступеня тяжкості перебігу. Так, серед хворих цієї групи порівняння із низькоавідними IgG-антитілами до ВПГ-1 та/або ВПГ-2 ЦІН I-II виявлено у 78,6 % випадків (11 із 12 хворих), а ЦІН III – у 21,4 % випадків. Водночас серед хворих із середньоавідними IgG-антитілами до ВПГ-1 та/або ВПГ-2 (12) ЦІН I-II виявлено у 41,7 % випадків (5), а ЦІН III – у 58,3 % випадків (7).

Таким чином, результати проведених нами досліджень виявили високий ступінь інфікування

## ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ



Мал. 2. Частота виявлення доброякісних процесів ШМ, ЦІН I, II у хворих на ПВІ ШМ, у сироватці яких ідентифікували низько-, середньо- або високоавідні IgG антитіла до ВПГ-1 та/або ВПГ-2

ВПГ-1 та ВПГ-2 або одночасно цими двома вірусами як хворих на ВПЛ-індуковані передпухлинні захворювання ШМ, так і хворих, в яких за результатами ПЛР ДНК ВПЛ не ідентифікували, але виявляли цитоморфологічні та кольпоскопічні ознаки дисплазії ШМ. У значно більшій кількості випадків у сироватці крові хворих цих двох груп порівняння виявляли IgG-антитіла до ВПГ-1 – відповідно у 52,4 та 52,2 % випадків; відповідно у 33,3 та 27,6 % діагностовано мікст-інфекцію, викликану ВПГ-1 та ВПГ-2. У найменшій кількості випадків хворі були інфікованими лише ВПГ-2 – відповідно у 9,5 та 10,2 % випадків. IgG-антитіла до ВПГ-2 також виявляли у незначній кількості випадків при захворюваннях, які передаються статевим шляхом, за даними інших авторів – у 14,0 проти 8,0 % у донорів [20].

Сироватка крові переважної більшості обстежених нами хворих на передпухлинні захворювання ШМ обох груп порівняння містила лише низько- та/або середньоавідні IgG-антитіла до ВПГ-1 та/або ВПГ-2, що вказує на завершальний етап первинної герпетичної інфекції або загострення хронічного процесу, частіше викликаних ВПГ-1, меншою мірою – ВПГ-1 та ВПГ-2, дуже рідко – ВПГ-2. Зважимо, що лише у 4 хворих на ВПЛ-індуковані передпухлинні захворювання ШМ діагностовано генітальну герпетичну інфекцію у клінічній формі. Для генітальної герпетичної інфекції вже є доведеною роль в якості кофактора поглиблення тяжкості перебігу ПВІ ШМ та пухлинного росту, оскільки деякі ділянки геному ВПГ, вбудовуючись в геном клітини-хазяїна в місцях локалізації онкогенів ВПЛ Е6 та Е7, активують останні [6, 8-10].

Отримані нами дані дають підставу припустити, що первинний герпетичний процес або загострення хронічного перебігу герпетичної інфекції, про що свідчить наявність низько- та середньоавідних IgG-антитіл до ВПГ-1 та/або ВПГ-2 у сироватці крові, може бути кофактором розвитку ПВІ ШМ незалежно від місця реактивації геному ВПГ в організмі. На користь цього свідчить і те, що у ВПЛ-інфікованих хворих із низькоавідними IgG-антитілами до ВПГ-1 та/або ВПГ-2 за відсутності клінічних ознак генітальної герпетичної інфекції тяжчий ступінь перебігу передпухлинних процесів ШМ (ЦІН I, II та III) виявляли у більшій кількості випадків, ніж серед хворих групи порівняння, сироватка крові яких містила середньоавідні IgG-антитіла до цих герпесвірусів.

Саме тому, з одного боку, визначення авідності IgG-антитіл до ВПГ-1 та/або ВПГ-2 у сироватці крові може мати важливе прогностичне значення при ВПЛ-індукованих диспластичних процесах ШМ. З іншого боку, наявність низькоавідних IgG-антитіл до цих герпесвірусів у сироватці крові хворих цього контингенту може бути показанням для застосування у їх комплексному лікуванні протигерпетичних препаратів. А це, в свою чергу, буде основою для створення нових обґрунтованих підходів до удосконалення комплексних методів лікування хворих на ПВІ ШМ, які запропоновані нами раніше [21]. Однак для підтвердження цього потрібні додаткові клінічні спостереження за хворими на ВПЛ-індуковані передпухлинні захворювання ШМ із низько- та середньоавідними антитілами до ВПГ-1 та/або ВПГ-2, а також проведення детальніших досліджень стану системи імунітету, з обов'язковим ви-

## ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

значення продукції імунорегуляторних цитокінів, а також показників клітинної і гуморальної ланок імунітету.

### Висновки

1. У хворих на передпухлинні захворювання шийки матки виявлено високий ступінь інфікування ВПГ-1 і/або ВПГ-2.

2. У ВПЛ-інфікованих з низькоавідними IgG до ВПГ-1 і/або ВПГ-2 ступінь передпухлинних захворювань шийки матки тяжчий порівняно з особами, в яких авідність відповідних IgG середня.

### Література

1. Damjan S.N. Vaccines and Microbicides Preventing HIV-1, HSV-2, and HPV Mucosal Transmission / S.N. Damjan, V. Piguet // J. Invest. Dermatology. – 2010. – Vol. 130. – P. 352-361.
2. Prevalence of genital human papillomavirus among females in the United States, the National Health and Nutrition Examination Survey, 2003-2006 / [S. Hariri, E.R. Unger, M. Sternberg et al.] // J. Infect. Dis. – 2011. – Vol. 204, N 4. – P. 566-573. [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Swan%20D%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor\\_uid=21791659](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Swan%20D%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=21791659)
3. Zur Hausen H. Papillomaviruses causing cancer: evasion from host-cell control in early events in carcinogenesis / H. zur Hausen. // J. Natl. Cancer Inst. – 2000. – Vol. 92, N 9. – P. 690-698.
4. The E6 oncoprotein encoded by human papillomavirus types 16 and 18 promotes the degradation of p53 / [M. Scheffner, B.A. Werness, J.M. Huibregtse et al.] // Cell. – 1990. – Vol. 63. – P. 1129-1136.
5. Киселев Ф.Л. Вирусы папиллом человека в развитии рака шейки матки / Ф.Л. Киселев. – М.: Дмитрейд График Групп®, 2004. – 184 с.
6. Папилломавирусная инфекция и система интерферона / [Л.Н. Лазаренко, Н.Я. Спивак, Г.Т. Сухих и др.]. – К. Фитосоциоцентр, 2006. – 288 с.
7. Relationship between cervical disease and infection with human papillomavirus types 16 and 18, and herpes simplex virus 1 and 2 / [Y. Zhao, X. Cao, Y. Zheng et al.] // J. Med. Virol. – 2012. – Vol. 84, N 12. – P. 1920-1927.
8. Detection of human herpesvirus 6 and human papillomavirus 16 in cervical carcinoma / [M. Chen, H. Wang, C.D. Woodworth et al.] // Am. J. Pathol. – 1994. – Vol. 145, N 6. – P. 1509-1516.
9. Effect of herpes simplex virus on the DNA of human papillomavirus 18 / Y. Hara, T. Kimoto, Y. Okuno, Y. Minekawa // J. Med. Virol. – 1997. – Vol. 53, N 1. – P. 4-12.
10. Involvement of herpes simplex type 2 in modulation of gene expression of human papillomavirus type 18 / [S. Pisani, D. Fioriti, M.P. Conte et al.] // Int. J. Immunopathol. Pharmacol. – 2002. – Vol. 15, N 1. – P. 59-63.
11. Herpes simplex virus-2 as a human papillomavirus cofactor in the etiology of invasive cervical cancer / [J.S. Smith, R. Herrero, C. Bosetti et al.] // J. Natl. Cancer Inst. – 2002. – Vol. 94, N 21. – P. 1604-1613.
12. The relationship of human papillomavirus-related cervical tumors to cigarette smoking, oral contraceptive use, and prior herpes simplex virus type 2 infection / [J.R. Daling, M.M. Madeleine, B. McKnight et al.] // Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev. – 1996. – Vol. 5, N 7. – P. 541-548.
13. Study on the relationship between genesis and development of cervical cancer and the infection of human papillomavirus type 16/18, human herpesvirus II and cytomegalovirus / Y.S. Qian, W. Lv, L.H. Sui, J. Wang // Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi. – 2005. – Vol. 26, N 8. – P. 622-625.
14. Prevalence of Chlamydia trachomatis and herpes simplex virus 2 in cervical carcinoma associated with human papillomavirus detected in paraffin-sectioned samples / [A. Kwasniewska, E. Korobowicz, M. Zdunek et al.] // Eur. J. Gynaecol. Oncol. – 2009. – Vol. 30, N 1. – P. 65-70.
15. Herpes simplex virus type 2 and Chlamydia trachomatis in adenocarcinoma of the uterine cervix / M. Zereu, C.G. Zettler, E. Cambuzzi, A. Zelmanowicz // Gynecol. Oncol. – 2007. – Vol. 105, N 1. – P. 172-175.
16. Herpes simplex virus and risk of cervical cancer: a longitudinal, nested case-control study in the nordic countries / [M. Lehtinen, P. Koskela, E. Jellum et al.] // Am. J. Epidemiol. – 2002. – Vol. 156, N 8. – P. 687-692.
17. Prospective seroepidemiologic study of human papillomavirus and other risk factors in cervical cancer / [L. Arnhem Dahlström, K. Andersson, T. Luostarinen et al.] // Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev. – 2011. – Vol. 20, N 12. – P. 2541-2550.
18. Gershon A. Antibody responses to varicella-zoster virus and the role of antibody in host defense / A. Gershon, S. Steinberg // Am. J. Med. Sci. – 1981. – Vol. 282. – P. 12-17.
19. Vidarabine versus acyclovir therapy in herpes simplex encephalitis / [R.J. Whitley, C.A. Alford, M.L. Hirsch et al.] // N. Engl. J. Med. – 1986. – Vol. 314. – P. 144-149.
20. Seroprevalences of herpes simplex virus type 2, five oncogenic human papillomaviruses, and Chlamydia trachomatis in Katowice / [S. Gurander, L. Tagergerd, M. Romanik. et al.] // Poland. Clin. Vaccine Immunol. – 2008. – Vol. 15, N 4. – P. 675-680.
21. Діагностика та комплексне лікування хворих на папіломавірусну інфекцію шийки матки з використанням препаратів інтерферону та їх індукторів / В.П. Ширококов, М.Я. Спивак, В.П. Лакатош и др. – К.: «Карат Лтд», 2012. – 55 с.

### INFECTION OF PATIENTS WITH PRECANCER CERVICAL BY PAPILOMAVIRUS AND HERPES SIMPLEX VIRUS

Nikitina O.Ye., L.M. Lazarenko, Ye.V. Nikitin, O.M. Demchenko, H.V. Kovtonyuk, L.O. Hanova, V.O. Shevchuk, M.Ya. Spivak

*SUMMARY. Female patients with precancer cervical of varying degrees of severity were examined. High degree of HSV-1 and/or HSV-2 infection of patients with precancer cervical, induced and non-induced by HPV, was founded. IgG antibodies to HSV-1 were detected in the majority of cases in the serum of these patients, in a minority of cases – IgG antibodies to HSV-1 and HSV-2. A small number of patients were infected only with HSV-2. Blood serum of the vast majority of the surveyed patients with cervix dysplasia contained IgG antibodies with low and/or medium avidity to HSV-1 and/or HSV-2, indicating that the final stage of primary HSV infection or*

*exacerbation of a chronic process. In HPV-infected patients with low avidity IgG antibodies to HSV-1 and/or HSV-2 heavier degree of disease – cervical intraepithelial neoplasia of I, II and III degree were found in more cases than among patients whose*

*serum contained IgG antibodies with medium avidity to this herpesviruses.*

**Key words:** *papilloma viruses, herpes viruses, cervix, dysplasia.*

Отримано 10.07.2013 р.

© Покровська Т.В., 2013  
УДК 616.988.578.825]-036.12-06:616.12.

**Т.В. Покровська**

## **КАРДІАЛЬНІ УСКЛАДНЕННЯ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНУ ЕПШТЕЙНА-БАРР ВІРУСНУ ІНФЕКЦІЮ**

Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького

*Проведене клінічне спостереження за 60 хворими на хронічну Епштейна-Барр вірусну інфекцію. Виявлені клініко-лабораторні особливості перебігу хвороби у підлітків та дорослих, зокрема ураження серцево-судинної системи.*

**Ключові слова:** *хронічна EBV-інфекція, підлітки, дорослі, міокардит, коронарит.*

Вірус Епштейна-Барр (EBV) здатний залишатися необмежено довго в організмі людини в латентному стані, зумовлювати хронічні маніфестні й стерті форми хвороби і реактивуватися під впливом несприятливих екзо- та ендогенних факторів. За даними С.О. Крамарева, хронічний перебіг Епштейна-Барр вірусної інфекції (EBV-інфекції) є наслідком гострої EBV-інфекції або розвивається як первинно-хронічна хвороба, клініка якої включає хронічний мононуклеозоподібний синдром і поліорганну патологію [1-3]. Хронічна активна EBV-інфекція належить до лімфопроліферативних хвороб, характеризується аномально високими титрами антитіл до EBV і високою концентрацією ДНК EBV у периферичній крові [4-7]. Впродовж півроку і більше після попереднього інфекційного мононуклеозу клінічні прояви можуть спостерігатися у вигляді персистуючої або поворотної гарячки, втомлюваності, фарингіту, гепатиту, болю голови, депресії без ознак ревматологічних, онкологічних та інших хвороб, які розцінюються як прояви хронічної EBV-інфекції [5, 7-9]. У літературі надзвичайно мало даних про ураження сер-

ця, патологію коронарних артерій (КА), яка може через багато років приводити до розвитку обструктивних уражень (тромбозу, стенозу), а це в свою чергу – до ішемічної хвороби серця та інфаркту міокарда у пацієнтів на хронічну EBV-інфекцію [8, 10-12].

Мета дослідження – вивчити малодосліджені особливості клінічного перебігу хронічної EBV-інфекції у підлітків і дорослих, зокрема характер кардіальних ускладнень при них.

### **Пацієнти і методи**

Під спостереженням знаходились 60 хворих на хронічну EBV-інфекцію (33 підлітки віком від 14 до 17 років і 27 дорослих віком 18-40 років). Хворі перебували на стаціонарному лікуванні у Львівській обласній інфекційній клінічній лікарні протягом 2009-2011 рр.

Верифікація діагнозу хронічної EBV-інфекції проводилася на підставі даних анамнезу, характерної клінічної картини хвороби, змін периферичної крові та результатів специфічної лабораторної діагностики (ІФА, ПЛР).

Методом ІФА виявляли антитіла до 3 антигенів EBV: капсидного антигену вірусу – VCA IgM, VCA IgG, раннього антигену – EA IgG та ядерного антигену – EBNA IgG, використовуючи діагностичні тест-системи виробництва «Вектор-Бест» (м. Новосибірськ). Методом ПЛР проводили індикацію DNA EBV у слині, зішкрябах слизової оболонки задньої стінки глотки і в крові.

Усім хворим проводили комплекс клінічних, лабораторних методів діагностики та інструментальні дослідження: УЗД органів черевної порожнини, ЕКГ, ехокар-