

Иммунологические изменения у женщин, инфицированных вирусом папилломы человека

Д.М. Семенов

УО «Витебский государственный медицинский университет»

Immunopathogenetic changes at the women infected of the human papilloma virus

D.M. Semenov

Vitebsk state medical university

Аннотация

Цель: изучение иммунологических показателей у женщин, инфицированных различными типами вируса папилломы человека (ВПЧ), и разработка комплексного подхода к лечению женщин с заболеваниями шейки матки, обусловленными папилломавирусной инфекцией.

Материалы и методы. Обследовано 47 женщин с ВПЧ-инфекцией и 20 здоровых женщин. Для оценки напряженности клеточного иммунного ответа к антигенам (L1) ВПЧ 6, 11, 16, 18 типов проведены иммунологические тесты: реакция бластной трансформации лимфоцитов (РБТЛ) на антигены ВПЧ, РБТЛ на антигены ВПЧ с добавлением в бластные культуры клеток интерлейкина-2 (IL-2), определение иммунофенотипа лимфоцитов CD3+, CD4+, CD8+, CD25+, CD22+, реакция сенсибилизации лимфоцитов к антигенам по определению усиления экспрессии на них рецептора к интерлейкину-2 под влиянием антигенов ВПЧ 6, 11, 16, 18 типов, определение в сыворотке крови иммуноглобулинов G, M, A.

Основные результаты: представлен анализ иммунологических изменений у женщин репродуктивного возраста при различных клинических вариантах папилломавирусной инфекции. Сформулированы прогностические критерии, определяющие течение патологического процесса. Намечены пути повышения эффективности лечения ВПЧ-инфекции.

Выводы: При ВПЧ-инфекции определяется снижение CD2+, CD3+, CD4+ рецепторов лимфоцитов, снижение иммунорегуляторного индекса CD4+/CD8+. Дефект Т-хелперного звена системы иммунитета у больных с ВПЧ-инфекцией объясняет длительное течение инфекционного процесса и склонность к активации с развитием субклинических и клинических проявлений. Высокая экспрессия IL2R-α (CD25+) и усиление пролиферации Т-лимфоцитов в бластных культурах клеток на АГ ВПЧ после добавления интерлейкина-2 у больных с ВПЧ-инфекцией, указывает на недостаточность продукции эндогенного интерлейкина-2. Нормализация клеточного звена системы иммунитета и устранение дефицита выра-

Summary

Objective: study of immunological parameters in women infected with different types of HPV and the development of a comprehensive approach to the treatment of women with cervical disease caused by HPV infection.

Materials and methods: The study involved 47 women with HPV infection and 20 healthy women. To evaluate the intensity of the cellular immune response to antigens (L1) HPV 6, 11, 16, 18 types of immunological tests performed: the reaction of blast transformation of lymphocytes (RBTL) on HPV antigens, RBTL HPV antigens, mixed culture blast interleukin-2 (IL-2) cells, determination immunophenotype lymphocytes CD3+, CD4+, CD8+, CD25+, CD22+, reaction lymphocyte sensitization to antigens, by definition they enhance the expression of the receptor for interleukin-2 under the influence of HPV antigens 6, 11, 16, 18 types, determination of serum immunoglobulins G, M, A.

Main results: In article the analysis immunological changes at women of reproductive age at various clinical variants papillomavirus infection. Are formulated prognosis criteria defining a current of pathological process. Ways of increase of efficiency of treatment HPV of an infection are planned.

Conclusion: HPV infection is determined by the decrease in CD2+, CD3+, CD4+ lymphocyte receptors, reducing immunoregulatory index CD4+ / CD8+. Defective helper T cell immunity in patients with HPV infection explains the long duration of infection and susceptibility to activation with the development of subclinical and clinical manifestations. High expression of IL2R-α (CD25+) and increase in the proliferation of T-lymphocyte blast cells in the cultures to AG HPV after addition of interleukin-2 in patients with HPV infection, indicating insufficient production of endogenous IL-2. Normalization of cellular immunity system and eliminate the deficit of endogenous production of IL-2 will facilitate an adequate immune response and, in the end, - the elimination of HPV.

ботки эндогенного ИЛ-2 будет способствовать адекватному иммунному ответу и, в конечном итоге, - элиминации ВПЧ.

Ключевые слова

Вирус папилломы человека, иммунный ответ, интерлейкин-2.

Ключевой концепцией этиопатогенеза рака шейки матки признана вирусная гипотеза, центральное место в которой занимает вирус папилломы человека (ВПЧ), обладающий наибольшим онкогенным потенциалом и являющийся основным экзогенным фактором цервикального канцерогенеза [1, 2]. Среди эндогенных модифицирующих факторов в генезе малигнизации эпителия шейки матки наиболее значимой представляется роль системы иммунитета [3]. Иммунологическая недостаточность на фоне ВПЧ приводит к низкой эффективности общепринятых методов лечения и высокому проценту рецидивирования, что ведет к признанию необходимости сочетания этиотропного лечения этих болезней с иммунокоррекцией [4, 5].

Целью данной работы явилось изучение иммунологических показателей (Ig G, M, A) у женщин, инфицированных различными типами ВПЧ, и разработка комплексного подхода к лечению женщин с заболеваниями шейки матки, обусловленными папилломавирусной инфекцией.

Материалы и методы

Обследовано 47 женщин с различными клиническими вариантами течения ВПЧ-инфекции (классификация Lacey CJ., Gross G.) [6] и 20 практически здоровых женщин (группа контроля). Средний возраст составлял $29,8 \pm 10,2$ года. Определение ВПЧ производилось с помощью полимеразной цепной реакции. Для обнаружения ДНК ВПЧ использовались тест-системы: - АмплиСенс ВПЧ 16, 18, 31, 33, 35, 35Н, 39, 45, 52, 58, 59, 67 АмплиСенс ВПЧ (НПФ «ДНК-технологии» г. Москва).

Для оценки напряженности клеточного иммунного ответа к антигенам рекомбинантного основного капсидного белка (L1) ВПЧ 6, 11, 16, 18 типов применяли следующие иммунологические тесты:

- реакцию бластной трансформации лимфоцитов (РБТЛ) на антигены ВПЧ.
- РБТЛ на антигены ВПЧ с добавлением в бластные культуры клеток интерлейкина-2 (ИЛ-2).

Keywords

Human papilloma virus, the immune response, interleukin-2.

- определение иммунофенотипа лимфоцитов с использованием стабильных диагностикумов на основе моноклональных антител (МКАТ) к CD3+, CD4+, CD8+, CD25+, CD22+ - рецепторам лимфоцитов.
- реакцию сенсibilизации лимфоцитов к антигенам, по определению усиления экспрессии на них рецептора к интерлейкину-2 под влиянием антигенов ВПЧ 6, 11, 16, 18 типов.
- определение в сыворотке крови иммуноглобулинов (Ig) G, M, A.

Статистический анализ результатов исследования производился с использованием аналитических пакетов пакета прикладных программ «Statistica» (Version 10.0 StatSoft Inc., США), «Excel 2010», (лицензия УО «ВГМУ»). Полученные результаты проверялись на нормальность распределения с помощью критериев Колмогорова-Смирнова. Для обработки статистических данных использовались методы непараметрической статистики. Количественные данные представлены в виде $M \pm m$, где M – среднее, m – ошибка среднего. Для представления долей использовался $\% \pm m$, где $\%$ - значение доли в процентах, m – стандартная ошибка доли. Для сравнения показателей между группами применяли U критерий Манна-Уитни, при сравнении показателей внутри групп – критерий Вилкоксона.

Результаты и обсуждение

При проведении реакции бластной трансформации лимфоцитов на антигены ВПЧ, у большинства пациенток с латентной и субклинической формой течения инфекционного процесса, инфицированных высоко онкогенными типами ВПЧ, была выявлена сенсibilизация Т-лимфоцитов к антигенам ВПЧ (Таблица 1).

В то же время, у части больных ВПЧ-инфекцией (42%) с клинически выраженными формами заболевания, отсутствует сенсibilизация Т-лимфоцитов к антигенам ВПЧ.

С целью выяснения механизмов, препятствующих формированию сенсibilизации Т-лимфоцитов к антигенам ВПЧ, нами допол-

нительно проведена постановка РБТЛ с добавлением ИЛ-2 в бластные культуры клеток, стимулированных антигенами ВПЧ. Проведенные исследования показали, что при всех клинических формах течения ВПЧ-инфекции, имело место увеличение частоты положительных значений РБТЛ на антигены вируса после добавления ИЛ-2. Значительно чаще сенсibilизация лимфоцитов к антигенам ВПЧ после добавления в бластные культуры клеток ИЛ-2 наблюдалась у пациенток с латентным течением ВПЧ-инфекции. Установленные нами факты свидетельствуют о том, что у части больных имеет место недостаточная продукция интерлейкина-2.

Проведенный сравнительный анализ уровня сенсibilизации лимфоцитов к антигенам ВПЧ при постановке РБТЛ с добавлением в культуры бластных клеток и ИЛ-2 и без добавления ИЛ-2 показал статистически значимые различия (Таблица 2).

Средний уровень бластных клеток при стимуляции антигеном (АГ) ВПЧ составлял: при латентной инфекции - $4,6 \pm 0,15\%$, при добавлении ИЛ-2 в культуру клеток - $5,9 \pm 0,15\%$ ($p < 0,001$). При субклинической форме средний уровень бластных клеток при стимуляции АГ ВПЧ составлял $4,9\%$, при добавлении ИЛ-2 в культуру клеток - $6,2\%$ ($p < 0,001$). При клинической форме $4,9\%$ и $6,2\%$ соответственно ($p = 0,003$).

Проведенный анализ также подтверждает факт недостаточной продукции эндогенного ИЛ-2 в ответ на антиген ВПЧ при всех клинических вариантах течения папилломавирусной инфекции. Данное обстоятельство может быть объяснено тем, что периферические Т-клетки являются долгоживущими и, будучи активированы определенными сигналами, выполняют следующие функции: пролиферацию, дифференцировку, продукцию лимфокинов. Т-клетки (как и В-клетки) могут быть активированы специфически – антиген - специфической (моноклональной) активацией и неспецифически - индуцированием поликлональными активаторами (митогенами). В первом случае происходит бластная трансформация лимфоцитов с последующими серийными делениями, во втором случае бластная трансформация не происходит - митогены вызывают однократное митотическое деление.

Важным этапом при различных вариантах клинического течения ВПЧ-инфекции является поддержание и регуляция иммунного ответа. Регуляция осуществляется Т-лимфоцитами: Т-хелперами-1 и Т-хелперами-2, в которые в процессе иммунного ответа в периферических лимфоидных органах превращаются выходящие из тимуса Т-хелперы-О. Особой функцией лимфоцитов является предотвращение и подавление иммунного ответа - супрессия. Как

Таблица 1. Частота положительных значений РБТЛ у пациенток с различными клиническими вариантами течения папилломавирусной инфекции при стимуляции клеток антигенами ВПЧ и добавлении в культуру клеток интерлейкина-2 человека

Клиническое течение ВПЧ-инфекции	Частота положительных РБТЛ к АГ ВПЧ абс. (% $\pm m$)	Частота положительных РБТЛ к Г ВПЧ при добавлении ИЛ-2 абс. (% $\pm m$)
Латентная инфекция (n=21)	13 ($61,9 \pm 10,9$)	17 ($80,9 \pm 8,8$)
Субклиническая форма (n=15)	9 ($60 \pm 13,9$)	10 ($66,7 \pm 12,6$)
Клиническая форма (n=11)	5 ($45,5 \pm 15,8$)	7 ($63,6 \pm 15,2$)
Всего (n=47)	27 ($57,5 \pm 7,3$)	34 ($72,3 \pm 6,6$)

Таблица 2. Степень сенсibilизации лимфоцитов к антигенам ВПЧ у пациенток с различными клиническими вариантами течения папилломавирусной инфекции

Клиническое течение ВПЧ-инфекции	Средний уровень бластных клеток при стимуляции АГ ВПЧ (M $\pm m$)	Средний уровень бластных клеток при стимуляции АГ ВПЧ при добавлении ИЛ-2 (M $\pm m$)	p - level
Латентная инфекция (n=21)	$4,6 \pm 0,15$	$5,9 \pm 0,15$	$p < 0,001$
Субклиническая форма (n=15)	$4,8 \pm 0,21$	$6,2 \pm 0,18$	$p < 0,001$
Клиническая форма (n=11)	$4,9 \pm 1,14$	$6,2 \pm 0,2$	$p = 0,003$
Всего (n=47)	$4,8 \pm 0,2$	$6,1 \pm 0,2$	$p < 0,001$

прямая антиген - специализированная супрессия, так и опосредованная антиген - специфическая супрессия, играют значительную роль в различных фазах иммунорегуляции, периферической толерантности и сдерживании аутоиммунитета. Установленное отсутствие пролиферации в ответ на стимуляцию специфическим антигеном иммунокомпетентных клеток у ряда больных, инфицированных ВПЧ, в большей степени было выражено при наличии клинических проявлений инфекции.

Нельзя исключить, что дефекты специфического клеточно-опосредованного иммунного ответа могут быть следствием вмешательства инфекционных агентов. В частности, геном ВПЧ кодирует белок, препятствующий транскрипции и трансляции антигенов главного комплекса гистосовместимости (МНС - major histocompatibility complex) I класса. Другой продукт гена ВПЧ может связываться непосредственно с МНС I класса в цитоплазме клеток и препятствовать их экспрессии на клеточных мембранах. Это приводит к снижению экспрессии молекул МНС I на поверхности клеток и предохраняет инфицированные клетки от атаки CD8+ CTL [7].

Для уточнения механизмов формирования иммунного ответа у больных ВПЧ-инфекцией, проведено изучение иммунофенотипа лимфоцитов. При всех вариантах клинического течения ВПЧ-инфекции, у больных, инфицированных ВПЧ, статистически значимо чаще, по сравнению с группой контроля, определялось снижение CD2+, CD3+, CD4+ рецепторов лимфоидных клеток и повышение CD22+, CD25+ рецепторов лимфоцитов.

Снижение CD2+ рецепторов на лимфоидных клетках выявлено у 16 (76,2±9,5%) женщин при латентном течении инфекции (p<0,001). При субклинической форме течения инфекционного процесса снижение CD2+ рецепторов выявлено у 8 (53,3±13,3%) больных (p<0,001), при клинической форме у 6 (54,6±15,8%) женщин (p<0,05), в группе контроля снижение CD2+ рецепторов на лимфоидных клетках выявлено у 2 (10±6,9%) женщин.

Снижение CD3+ рецепторов на лимфоидных клетках выявлено у 19 (90,5±6,6%) женщин с латентным течением инфекции (p<0,001), у 11 (73,3±11,8%) больных с субклиническими проявлениями инфекции (p<0,001), у 8 (72,7±14,1%) женщин при клиническом течении инфекции (p<0,001) и только у 2 (10±6,9%) женщин группы контроля.

Снижение CD4+ рецепторов на лимфоидных клетках выявлено у 17 (80,9±8,8%) женщин с латентным течением инфекции (p<0,001), у 10 (66,7±12,6%) больных с субклиническими проявлениями инфекции (p<0,001), у 7 (63,6±15,2%) женщин при клиническом течении инфекции (p<0,001) и только у 1 (5±5,0%) женщины группы контроля.

Снижение иммунорегуляторного индекса (ИРИ) выявлено у 11 (52,4±11,2%) женщин с латентным течением инфекции (p<0,05), у 7 (46,7±13,3%) женщин с субклиническими проявлениями инфекции (p<0,05), у 7 (63,6±15,2%) больных при клиническом течении инфекции (p<0,001), и только у 1 (5±5,0%) женщины группы контроля.

Повышение CD22+ рецепторов на лимфоидных клетках выявлено у 9 (42,9±11,1%) больных с латентным течением инфекции (p<0,05), у 3 (20±10,7%) женщин с субклиническими проявлениями инфекции (p>0,05), у 1 (9,1±9,1%) женщины при клиническом течении инфекции (p>0,05), у 1 (5±5,0%) женщины в группе контроля.

Повышение CD25+ рецепторов на лимфоидных клетках выявлено у 19 (90,5±6,6%) женщин с латентным течением инфекции (p<0,001), у 14 (93,3±6,7%) больных с субклиническими проявлениями инфекции (p<0,001), у 10 (90,9±9,1%) больных при клиническом течении инфекции (p<0,001), и только у 2 (10±6,9%) женщин в группе контроля.

Статистически значимых различий уровня CD8+ рецепторов на лимфоидных клетках у женщин, инфицированных ВПЧ, и в группе контроля выявлено не было.

Установленный дефект Т-хелперного звена системы иммунитета (статистически значимое снижение CD4+ рецепторов лимфоцитов) у женщин с различными клиническими вариантами ВПЧ-инфекции объясняет длительное течение инфекционного процесса и склонность к активации с развитием субклинических и клинических проявлений.

Общеизвестно, что высокоаффинный рецептор составляет 10% от количества всех рецепторов IL-2 на клетках мишенях. Он состоит из 3 цепей: две цепи IL2R-α (CD25, p55), и IL2R-β (CD122, p75) работают в качестве связывающего лиганда, а третья цепь IL2R-γ (CD132, p64) обеспечивает проведение сигнала. Цепь IL2R-β (CD122) постоянно экспрессируется на покоящихся Т-лимфоцитах и НК клетках. Предшественники Т-лимфоцитов экспрессируют IL2R-α (CD25, p55) цепь, но лишены высокоаффинных

рецепторов, для появления которых необходима активация клетки. При прямом действии IL-2 они отвечают пролиферацией. Следующий тип IL-2R – это рецептор промежуточной аффинности. Он состоит только из двух цепей: IL2R- β (CD122) и IL2R- γ (CD132) цепи. Рецептор низкой аффинности состоит только из легкой цепи IL2R- α (CD25) [8].

С одной стороны, полученные данные вносят дополнения в расшифровку механизмов прогрессии опухолевой трансформации эпителиальных клеток вирусом папилломы человека, с другой стороны - указывают на недостаточность продукции эндогенного интерлейкина-2 у больных, инфицированных ВПЧ.

Данное утверждение подтверждает проведенный анализ частоты усиления экспрессии на лимфоцитах рецептора к интерлейкину-2 под влиянием антигена ВПЧ 6, 11, 16, 18 типов у больных с различными вариантами течения ВПЧ-инфекции (Таблица 3).

Как видно из представленных в таблице данных, при стимуляции антигенами ВПЧ не наблюдается увеличения экспрессии рецепторов на лимфоцитах к интерлейкину-2 при всех клинических формах течения ВПЧ-инфекции.

Увеличение экспрессии активированными клетками мишенями на своей мембране рецепторов к интерлейкину-2 возникает только при достаточной продукции эндогенного IL-2, в чем и заключается одна из биологических функций данного медиатора иммунного ответа.

Полученные данные подтверждают данные о недостаточной продукции интерлейкина-2 у больных ВПЧ-инфекцией.

Дополнительно проведен анализ состояния основных Ig (G, M, A) в сыворотке крови у больных с различными вариантами течения инфекционного процесса. Содержание Ig (A, M, G) у женщин с папилломавирусной инфекцией отличалось от больных контрольной группы.

При исследовании уровня IgA в сыворотке крови у больных ВПЧ, было выявлено статистически значимое снижение его продукции в отношении к показателю контрольной группы. Снижение IgA было выявлено у 18 (38,3 \pm 7,2%) женщин, инфицированных ВПЧ и у 2 (10 \pm 6,9%) женщин группы контроля ($p < 0,01$). Низкий уровень IgA создает возможность для персистенции и реинфицирования ВПЧ.

Содержание IgM в крови у женщин, инфицированных ВПЧ, статистически значимо превышало значение этого показателя контрольной группы. Высокие значения IgM (более 1,3 г/л)

среди больных, инфицированных ВПЧ, выявлено у 38 (80,9 \pm 5,8%) женщин и у 3 (15 \pm 8,2%) женщин группы контроля ($p < 0,001$). В то же время, низкие значения IgM (менее 0,9 г/л) выявлялись с одинаковой частотой: 5 (10,6 \pm 4,5%) женщин, инфицированных ВПЧ и 2 (10 \pm 6,9%) женщин группы контроля. Установленный факт преимущественного синтеза IgM у больных, инфицированных ВПЧ, может служить признаком нарушения регуляторной функции Т-лимфоцитов-хелперов.

Содержание IgG, важнейшего иммуноглобулина, определяющего завершенность и эффективность иммунного ответа, в группе женщин, инфицированных ВПЧ, было ниже уровня контрольной группы. Низкие значения IgG (менее 8 г/л) были выявлены у 10 (21,3 \pm 6%) женщин, инфицированных ВПЧ и у 1 (5 \pm 5%) женщины группы контроля ($p < 0,05$).

Таким образом, у большинства больных с ВПЧ-инфекцией, имело место недостаточность гуморального звена системы иммунитета (гипореактивность или снижение продукции ключевого Ig - IgG, несмотря на наличие инфекции).

В проведенных исследованиях с добавлением в бластные культуры клеток АГ ВПЧ и интерлейкина-2, было установлено, что процент положительных значений РБТЛ возрастал. Это указывало на недостаточную продукцию интерлейкина-2 у определенной группы больных, инфицированных ВПЧ.

Полученные результаты вызвали необходимость проведения исследований по определению уровня интерлейкина-2 в крови пациенток с различными вариантами течения ВПЧ-инфекции (Таблица 4).

Было установлено, что при всех вариантах клинического течения ВПЧ-инфекции, уровень интерлейкина-2 был статистически значимо ниже по сравнению с группой контроля ($p < 0,001$).

Концентрация IL-2 в сыворотке крови больных, инфицированных ВПЧ, находилась в диапазоне от 0 до 34 пг/мл, в контрольной группе - в диапазоне от 0 до 55 пг/мл. Средний уровень интерлейкина-2 у больных с латентным течением инфекции составил 23,52 \pm 4,96 пг/мл. Средний уровень этого цитокина у женщин при субклинической инфекции составил 25,27 \pm 4,86 пг/мл. Средний уровень IL-2 у больных с клиническими проявлениями инфекции составил 24,82 \pm 4,29 пг/мл. Статистически значимых различий уровня интерлейкина-2 у женщин с латентной, субклинической и клинической

Таблица 3. Частота усиления экспрессии на лимфоцитах рецептора к IL-2 под влиянием антигена ВПЧ 6, 11, 16, 18 типов у больных с различными вариантами течения ВПЧ-инфекции

Экспрессия на лимфоцитах рецептора к IL-2	Частота усиления экспрессии на лимфоцитах рецептора к IL-2 под влиянием АГ ВПЧ 6, 11, 16, 18 типов у больных с различными вариантами течения ВПЧ-инфекции абс. (%±m)			
	Латентная инфекция (n=21)	Субклиническая форма (n=15)	Клиническая форма (n=11)	Контроль (n=20)
прирост до 10% - «-» - отрицательная реакция	6 (28,6±10,1)*	4 (27,6±11,8)*	3 (27,3±14,1)	1 (5±5,0)
прирост 10-15% - «+-» - сомнительная реакция	3 (14,3±7,8)	3 (20±10,7)	0	4 (20±9,2)
прирост 15-25% - «+» - положительная реакция	11 (52,4±11,2)	6 (40±13,1)	4 (36,7±15,2)	7 (35±10,9)
прирост 25-30% - «+++» - высоко положительная реакция	2 (9,5±6,6)	0	1 (9,1±9,1)	6 (30±10,5)
прирост более 30% - «++++» - очень высоко положительная реакция	2 (9,5±6,6)	2 (13,3±9,1)	0	2 (10±6,9)

Примечание: *Статистически значимо по отношению к контрольной группе (p<0,05)

Таблица 4. Уровень интерлейкина-2 (пг\мл) в крови больных с различными вариантами течения ВПЧ-инфекции

Вариант течения ВПЧ-инфекции	Уровень IL-2 (M±m)	p - level
Латентная инфекция (n=21)	23,52±4,96	p <0,001
Субклиническая форма (n=15)	25,27±4,86	p <0,001
Клиническая форма (n=11)	24,82±4,29	p <0,001
Контрольная группа (n=20)	44,95±4,4	

формой течения инфекционного процесса выявлено не было.

Активированные Т-лимфоциты выделяют много цитокинов (γ-интерферон, IL-4, IL-5, IL-6), способствующих, главным образом, выработке В-лимфоцитами антител различных подклассов. Цитокины вместе со специфическим антигеном стимулируют бласт-трансформацию В-лимфоцитов, с последующей экспансией именно данного, специфического клона и превращением большинства В-клеток в антителпродуцирующие клетки - плазматические клетки. Учитывая существенное значение медиаторов иммунного ответа в степени ответа лимфоцитов на специфические антигены, были дополнительно проведены исследования по определению уровня интерлейкина-4 в крови больных, инфицированных ВПЧ (Таблица 5).

Концентрация IL-4 в сыворотке крови больных, инфицированных ВПЧ, находилась в диа-

пазоне от 0 до 54 пг/мл, в контрольной группе - в диапазоне от 0 до 32 пг/мл. Проведенные исследования не выявили изменений в уровнях интерлейкина-4 в крови больных с различными клиническими вариантами течения ВПЧ-инфекции по сравнению с группой контроля.

Таким образом, проведенные исследования показали, что у больных с ВПЧ-инфекцией недостаточность клеточного иммунного ответа обусловлена дефицитом продукции интерлейкина-2.

Заключение. При всех вариантах клинического течения ВПЧ-инфекции, у больных статистически значимо чаще определялось снижение CD2+, CD3+, CD4+ рецепторов лимфоцитов, снижение иммунорегуляторного индекса CD4+/CD8+.

Установленный дефект Т-хелперного звена системы иммунитета (статистически значимое снижение CD4+ рецепторов лимфоцитов) у боль-

Таблица 5. Уровень интерлейкина-4 (пг\мл) в крови пациенток с различными вариантами течения ВПЧ инфекции

Вариант течения ВПЧ-инфекции	Уровень IL-4 (M±m)	p - level
Латентная инфекция (n=21)	26,71±6,23	p >0,05
Субклиническая форма (n=15)	24,73±6,39	p >0,05
Клиническая форма (n=11)	26,27±10,53	p >0,05
Контрольная группа (n=20)	24,55±4	

ных с различными клиническими вариантами ВПЧ-инфекции объясняет длительное течение инфекционного процесса и склонность к активации с развитием субклинических и клинических проявлений.

Установленный факт высокой экспрессии IL2R-α (CD25+) и усиления пролиферации Т-лимфоцитов в бластных культурах клеток на АГ ВПЧ после добавления интерлейкина-2

у больных с различными клиническими вариантами течения ВПЧ-инфекции, указывает на недостаточность продукции эндогенного интерлейкина-2.

Нормализация клеточного звена системы иммунитета и устранение дефицита выработки эндогенного IL-2 будет способствовать адекватному иммунному ответу и, в конечном итоге, - элиминации ВПЧ.

Литература

1. Минкина Г.Н., Манухин И.Б., Франк Г.А. Предрак шейки матки. М. Аэрограф-Медиа 2001: 76-79.
2. Новиков А.И., Кононов А.В., Ваганова И.Г., Инфекции, передаваемые половым путем, и экзоцервикс. М.: Медицина, 2002: 34 - 59.
3. Benton C., Shahidullah H., Hunter J, A. Human papillomavirus in the immunosuppressed. Papillomavirus Rep., 2002: 3: 23-26.
4. Bodner K., Bodner-Adler B., Wierrani F. et al. Is therapeutic conization sufficient to eliminate a high-risk HPV infection of the uterine cervix? A clinicopathological analysis. Anticancer Res 2002: Nov-Dec; 22(6B): 3733-6.
5. Новиков Д.К., Новиков П.Д. Клиническая иммунопатология. Руководство. М.: Мед. лит. 2009: 464 с.
6. Wick, MJ. Diagnosis of human papillomavirus gynecologic infections. MJ. Wick Clin. Lab. Med. 2000: Jun.; 20(2): 271-87.
7. Mayumi Nakagawa [et al.]. CD4-Positive and CD8-Positive Cytotoxic T Lymphocytes Contribute to Human Papillomavirus Type 16 E6 and E7 Responses. Clin. Diagn. Lab. Immunol. 2011: July.; 6(4): 494-498.
8. Carol B., Kendall A.S. DNA array analysis of interleukin-2-regulated immediate/early genes. Medical Immunology, [Electronic resource] November 2002. Mode of access: <http://www.medimmunol.com/content/1/1/2> Date of access: April 22, 2008.

Сведения об авторе:

Семенов Дмитрий Михайлович - д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии УО "Витебский государственный медицинский университет". тел. +375296501895, e-mail: semenovdm@yandex.ru.

Поступила 14.03.2016 г.