

**ПОКАЗАТЕЛИ ИММУННОГО СТАТУСА У ПАЦИЕНТОК
С НОСИТЕЛЬСТВОМ ВИРУСА ПАПИЛЛОМЫ ЧЕЛОВЕКА
ВЫСОКОГО ОНКОГЕННОГО РИСКА**

¹ГУ «РНПЦ радиационной медицины и экологии человека», г. Гомель, Беларусь

²УО «Гомельский государственный медицинский университет», г. Гомель, Беларусь

Проанализированы показатели иммунного статуса у 96 пациенток с носительством вируса папилломы человека с высоким онкогенным риском. Установлено, что изменения субпопуляционного состава лимфоцитов представлены увеличением числа CD3⁺HLA-DR⁺, CD3⁺4⁺25⁺-клеток, повышение числа CD3⁺CD19⁺-лимфоцитов, а изменения гуморального звена иммунного ответа – снижением уровня IgG и повышением концентрации ЦИК. Выявлена положительная взаимосвязь содержания CD3⁺4⁺25⁺- и CD3⁺HLA-DR⁺-лимфоцитов при папилломавирусной инфекции.

Ключевые слова: вирус папилломы человека, папилломавирусная инфекция, субпопуляции лимфоцитов.

Введение

Среди заболеваний, передаваемых половым путем, особое значение имеет папилломавирусная инфекция (ПВИ) гениталий, возбудителем которой является вирус папилломы человека (ВПЧ), относящийся к роду папилломавирусов (*Papillomavirus*), подгруппе А семейства *Papovaviridae*. Особое значение данной инфекции придается ввиду ее высокой частоты распространения (рост числа инфицированных в мире за последнее десятилетие более чем в 10 раз) [1, 12], трудностей в диагностике (особенно ее латентной формы с отсутствием морфологических изменений в тканях) и высокого онкогенного риска (при развитии рака шейки матки, занимающего второе место среди злокачественных новообразований у женщин) [2, 13].

Инфицирование ВПЧ высокого риска (ВПЧ ВР) является ключевым моментом в инициации опухолевого процесса, но недостаточным условием для его прогрессии [2, 3]. Вирусом заражаются 8 из 10 женщин, ведущих активную половую жизнь, но в течение 6-18 месяцев у 80% он уходит из организма самостоятельно, без какого-либо лечения,

не вызывая заболеваний. Только у 10-20% женщин с персистирующей ВПЧ-инфекцией может развиться РШМ [14]. Однако факторы, определяющие характер и течение патологического процесса, обусловленного ВПЧ, и самое главное, риск развития злокачественной трансформации цервикального эпителия полностью не изучены, между тем, их значение трудно переоценить.

В настоящее время не вызывает сомнения тот факт, что во многом характер течения ВПЧ-инфекции определяет состояние иммунной системы [4, 5, 6]. С учетом тропизма ВПЧ к многослойному плоскому эпителию шейки матки большое значение придается системе местной защиты половых органов, как гуморальным (интерфероны, интерлейкины, лизоцим, иммуноглобулины), так и клеточным факторам иммунологической резистентности (макрофаги, Т- и В-лимфоциты), а также мононуклеарным клеткам Лангерганса [4, 7].

При этом важная роль отводится системному иммунному ответу. Так показано, что наиболее часто ВПЧ-инфекции разрешаются в результате формирования

чески ориентированная оиопсия, эндоцервикальный кератаж, эксцизионная процедура).

Контрольную группу составили 40 практически здоровых женщин сопоставимого возраста, которые по данным анкетирования и лабораторного обследования не имели клинико-лабораторных признаков

и интеркватильный размах (2,3, 1,5/0),

Результаты исследования

Результаты оценки иммунного статуса у пациенток с носительством ВПЧ представлены в таблице 1. Как видно из таблицы 1, по параметрам клеточного иммуни-

Таблица 1 – Показатели клеточного и гуморального иммунитета у пациенток с носительством ВПЧ

Показатель, ед. изм.	Контрольная группа, n =40	Пациентки, n=96
CD3 ⁺ -лимфоциты, %	71,3 (65,9; 75,1)	72,1 (66,4; 76,0)
CD3 ⁺ HLA-DR ⁺ -лимфоциты, %	1,5 (0,8; 2,3)	2,9 (1,8; 6,2)*
CD3 ⁺ 4 ⁺ -лимфоциты, %	42,1 (35,4; 46,6)	42,9 (38,1; 46,1)
CD3 ⁺ 4 ⁺ 25 ⁺ -лимфоциты, %	3,4 (2,3; 4,2)	6,2 (4,2; 8,3)*
CD3 ⁺ 8 ⁺ -лимфоциты, %	23,6 (20,8; 26,8)	22,1 (19,1; 25,5)
CD19 ⁺ -лимфоциты, %	10,5 (9,2; 12,4)	9,2 (7,4; 11,1) *
CD3 ⁺ 16/56 ⁺ -лимфоциты, %	13,4 (8,8; 17,2)	14,4 (10,2; 20,2)
CD3 ⁺ 16/56 ⁺ -лимфоциты, %	3,5 (2,5; 5,8)	4,6 (3,4; 6,2)
ЦИК, усл. ед.	28,0 (12,0; 44,0)	51,0 (39,0; 66,0)*
IgG, г/л	12,6 (11,3; 14,4)	11,5 (9,9; 13,4)*
IgM, г/л	1,7 (1,2; 2,2)	1,7 (0,9; 1,7)
IgA, г/л	2,3 (1,7; 3,1)	2,4 (1,9; 3,2)

Примечание: * – различия между группами статистически значимы при $p < 0,05$.

тета у обследованных нами пациенток по основным популяциям отмечалось изменение относительного количества только со стороны CD19⁺-лимфоцитов, и не было выявлено отклонений по популяциям CD3⁺-, CD4⁺-, CD8⁺-клеток. В то же время нами были обнаружены сдвиги в количественном составе так называемых «малых субпопуляций» – CD3⁺HLA-DR⁺, CD3⁺4⁺25⁺.

Адекватный иммунный ответ организма на внедрение чужеродного антигена непосредственно связан с активностью различных субпопуляций иммунокомпетентных клеток. Одним из параметров оценки активации лимфоцитов служит экспрессия на их поверхности активационных маркеров, таких как CD25 и HLA-DR. [8,9].

Известно, что антигены HLA-DR ассоциируются с поздней Т-клеточной активацией. Снижение экспрессии HLA-DR-антигенов на Т-лимфоцитах сопровождается большинством иммунодефицитных состояний, а также выявляется при хронических инфекциях [10]. В нашем исследовании

относительный уровень CD3⁺HLA-DR⁺-лимфоцитов был на 94% выше ($p < 0,001$) в сравнении с контрольной группой. Возможно, повышение содержания CD3⁺HLA-DR⁺- лимфоцитов свидетельствует об активно протекающих иммунных процессах в организме пациентов.

Антиген CD25 представляет собой α -цепь рецептора интерлейкина-2. Данный маркер появляется на иммунокомпетентных клетках после их активации и свидетельствует о готовности клеток к вступлению в пролиферативные и дифференцировочные процессы и рассматривается как показатель ранней Т-клеточной активации [11]. У пациенток с носительством ВПЧ наблюдалось статистически значимое повышение относительного количества CD3⁺4⁺25⁺-лимфоцитов в сравнении с группой контроля, степень увеличения составила 82% ($p < 0,001$).

Данные изменения, которые имели однонаправленный характер (рисунок 1), а также наличие положительной взаимосвязи между CD3⁺HLA-DR⁺ и CD3⁺4⁺25⁺-клетками ($r_s = 0,25$, $p = 0,019$), между CD3⁺HLA-DR⁺ и CD3⁺-лимфоцитам ($r_s = 0,24$, $p = 0,016$), между CD3⁺4⁺25⁺ и CD3⁺-лимфоцитам ($r_s = 0,25$, $p = 0,015$) дают нам основания говорить об активации Т-клеточного звена иммунитета у исследуемых пациенток, что может быть связано с персистенцией возбудителя, что вызывает хроническое раздражение системы иммунитета.

Как известно, в последнее время лимфоциты с фенотипом CD3⁺4⁺25⁺ рассматриваются не только как активированные Т-хелперы, но и как клетки с супрессорными свойствами, предотвращающие чрезмерную активацию иммунной системы в ответ на инфекционный процесс [11]. В связи с этим повышение количества CD3⁺4⁺25⁺-клеток можно рассматривать также и как формирование иммуносупрессивной среды, что, возможно, является следствием опосредованного иммуносупрессивного действия онкобелков E6/E7 ВПЧ ВР.

При оценке В-клеточного звена иммунитета нами были установлены количествен-

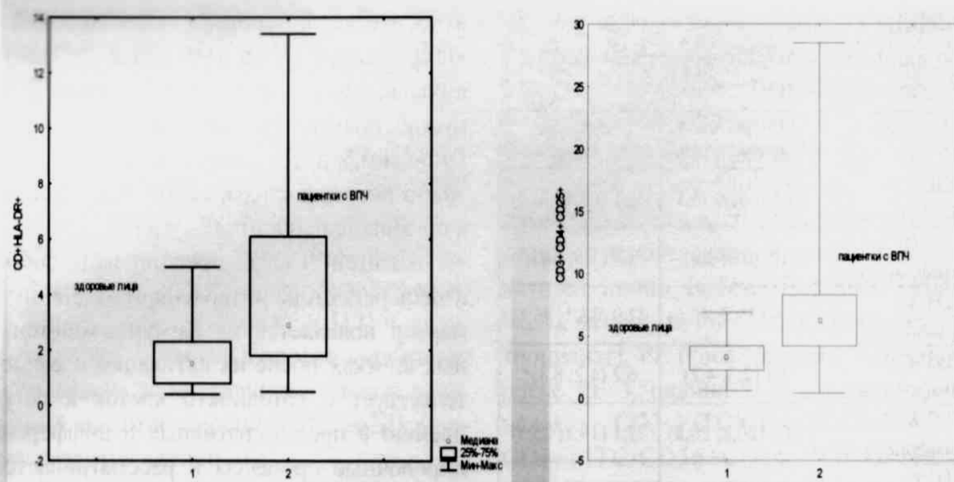


Рисунок 1 – Диапазон изменений субпопуляций CD3⁺HLA-DR⁻ и CD3⁺4⁺25⁺-лимфоцитов у пациенток с ВПЧ

ные изменения CD3⁺CD19⁺-лимфоцитов в сторону снижения ($p=0,019$), что могло бы указывать на недостаточную работу главной популяции клеток-эффекторов. Однако мы обратили внимание на значительную гетерогенность значений популяции CD3⁺CD19⁺ в обследуемой группе пациенток (рисунок 2). При индивидуальном анализе мы обнаружили, что количественное содержание CD3⁺CD19⁺-лимфоцитов были снижены у 49 пациенток (51%), повышены у 13 женщин (14%), а в 34 случаях (35%) соответствовали нормальным значениям. При сравнении групп, различающихся по содержанию CD3⁺CD19⁺, между собой оказалось, что в у па-

циенток с низким содержанием этих клеток было значимо увеличено количество CD3⁺16/56⁺-лимфоцитов ($p=0,019$), а в группе с высоким содержанием CD3⁺CD19⁺-клеток с фенотипом CD3⁺ ($p=0,006$). Учитывая важную роль CD3⁺16/56⁺-лимфоцитов (натуральных киллеров) в противовирусном иммунитете, можно предположить, что имеет место проявление компенсаторных клеточных механизмов. Данное предположение подтверждается наличием отрицательной взаимосвязи между CD3⁺CD19⁺ и CD3⁺16/56⁺-лимфоцитами ($r_s = -0,22$, $p=0,016$) в группе с содержанием В-лимфоцитов ниже общепринятых значений.

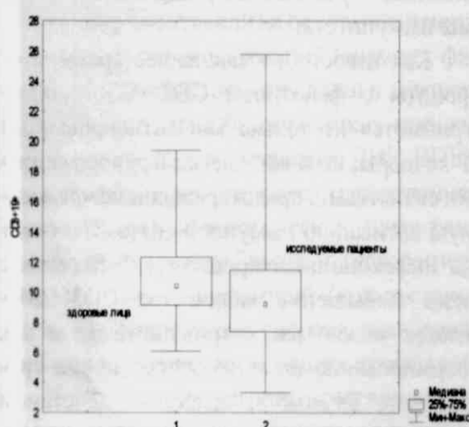


Рисунок 2 – Диапазон изменений субпопуляции CD3⁺CD19⁺-лимфоцитов у пациенток с ВПЧ

Помимо изменений в клеточном иммунитете у пациенток с ВПЧ-инфекцией в сравнении с контрольной группой наблюдались изменения гуморального звена иммунного ответа. У обследованных пациенток отмечено статистически значимое снижение уровня IgG ($p=0,012$) и повышение содержания циркулирующих иммунных комплексов ($p<0,001$) в сравнении с контрольной группой. Снижение концентрации Ig G, важнейшего иммуноглобулина, определяющего завершенность и эффективность иммунного ответа при столь значительном увеличении концентрации ЦИК, может быть свидетельством недостаточно адекватного иммунного ответа при постоянной персистенции возбудителя.

Таким образом, результаты проведенных нами исследований, возможно, указывают, что у пациенток с носительством вируса папилломы человека на фоне хронического раздражения иммунной системы происходит формирование иммунологической недостаточности. Дальнейшие исследования в этом направлении позволят решить вопрос о целесообразности включения в комплексную терапию при папилломавирусной инфекции иммуномодулирующих препаратов.

Выводы

1. У пациенток с носительством вируса папилломы человека относительное содержание в периферической крови лимфоцитов с фенотипом CD3⁺4⁺25⁺ и CD3⁺HLA-DR⁺ превышает значения здоровых лиц, а содержание CD3⁺CD19⁺-лимфоцитов снижено относительно здоровых лиц.
2. Выявлена положительная взаимосвязь содержания CD3⁺4⁺25⁺- и CD3⁺HLA-DR⁺-лимфоцитов при папилломавирусной инфекции.
3. У обследованных пациенток в периферической крови отмечено значимое снижение уровня IgG и повышение содержания циркулирующих иммунных комплексов в сравнении с контрольной группой.

Библиографический список

1. Аполихина, И.А. Папилломавирусная инфекция гениталий у женщин / И.А. Аполихина. – М.: Династия, 2002. – 115 с.
2. Роговская, С.И. Папилломавирусная инфекция у женщин и патология шейки матки: в помощь практикующему врачу / С.И. Роговская. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008.
3. Степаненко, Р.Л. Папилломавирусная генитальная инфекция: современные методы диагностики и лечения / Р.Л. Степаненко, Т.С. Коновалова // Укр. Журн. дерматологии, венерологии и косметологии. – 2011. – №1. – С. 52-57.
4. Молекулярные механизмы взаимодействия опухоли и иммунной системы /

А.Е. Бережной [и др.] // *Вопр. онкологии.* – 2008. – Т. 54, № 6. – С. 669-683.

5. Антонов, В.Г. Патогенез онкологических заболеваний. Цитоплазматические и молекулярно-генетические механизмы иммунной резистентности малигнизированных клеток / В.Г. Антонов, В.К. Козлов // *Цитокины и воспаление.* – 2004. – Т. 3, №2. – С. 23-33.

6. Дворянинович, Е.А. Особенности иммунного статуса женщин, инфицированных вирусом папилломы человека / Е.А. Дворянинович, С.В. Смирнова // *Мед. иммунология.* 2007. – Т. 9, № 2-3. – С. 221.

7. Особенности местного иммунитета цервикального канала у женщин с доброкачественными заболеваниями шейки матки, ассоциированными с одним и более типами ВПЧ ВКР / О.С. Абрамовских [и др.] // *Мед. иммунология.* – 2009. – Т. 11, №4-5. – С. 400.

8. Порядин, Г.В. Активационные маркеры лимфоцитов как показатели дисрегуляции иммунной системы при воспалении / Г.В. Порядин, Ж.М. Салмаси // *Патологич. физиология и эксперимент. терапия.* – 2006. – № 1. – С. 2-7.

9. Лебедев, К.А. Интерпретация клинического анализа крови с определением субпопуляций лимфоцитов при воспалении / К.А. Лебедев, И.Д. Понякина // *Аллергология и иммунология.* – 2002. – Т. 3, № 1. – С. 50-61.

10. Железникова, Г.Ф. Инфекция и иммунитет: стратегии обеих сторон / Г.Ф. Железникова // *Медицинская иммунология.* – 2006. – Т. 8, № 5-6. – С. 597-614.

11. Воробьев, А.А. Роль клеточных регуляторов CD4⁺25⁺ в развитии хронических инфекционных заболеваний / А.А. Воробьев, С.Н. Быковская // *Вестник РАМН.* – 2006. – №9-10. – С. 24-29.

12. Asymptomatic genital infection of human papillomavirus in pregnant women and the vertical transmission route / D Deng [et al.] // *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci.* – 2005. – Vol. 25(3). – P. 343-345.

13. Bollen, Chuachowong R, Kilmарx PH et al. Human papillomavirus (HPV) detection

among human immunodeficiency virusinfected pregnant Thai women: implications for future HPV immunization / LJ Bollen [et al.] // Sex Transm Dis. – 2006. – Vol. 33(4). – P. 259-264.

14. Frazer, I.H. Interaction of human papillomaviruses with the host immune system: a

well evolved relationship / I.H. Frazer // Virology. – 2009. – Vol. 384, №2. – P. 410-414.

15. Stanley, M.A. Immune responses to human papilloma viruses / M.A. Stanley // Indian J. Med. Res. – 2009. – Vol. 130, № 3. – P. 266-276.

I.N. Nikolaykova, S.I. Vershinina

IMMUNE STATUS IN PATIENTS WITH HUMAN PAPILLOMAVIRUS CARRIAGE HIGH RISK

Analyzed indicators of immune status in 96 patients with carriage of human papillomavirus with high oncogenic risk. It is established that changes the composition of the subpopulation of lymphocytes increased number represented by CD3⁺HLA-DR⁺-, CD3⁺4⁺25⁺-cells, increased number of CD3⁺CD19⁺-lymphocytes. and changes in humoral immune response – a decrease of IgG and increased concentration of CEC. A positive relationship content CD3⁺4⁺25⁺- and CD3⁺HLA-DR⁺-lymphocytes in human papillomavirus infection.

Key words: *human papillomavirus, HPV infection, lymphocyte subpopulations.*

Поступила 03.03.2014