

Иммункорректирующая терапия папилломавирусной инфекции у женщин репродуктивного возраста

Д.М. Семенов, П.Д.Новиков, С.Н.Занько, Т.И. Дмитраченко

Витебский государственный медицинский университет, Беларусь

Immunocorrecting therapy of the human papilloma virus infection at women of reproductive age

D.M.Semenov, P.D.Novikov, S.N.Zanko, T.I.Dmitrachenko

Vitebsk State Medical University, Belarus

Аннотация

В статье представлен анализ иммунологических изменений у женщин репродуктивного возраста при различных клинических вариантах папилломавирусной инфекции. При всех вариантах клинического течения ВПЧ-инфекции, у пациенток статистически значимо чаще определялось снижение CD2⁺, CD3⁺, CD4⁺ рецепторов лимфоцитов, снижение иммунорегуляторного индекса CD4⁺/CD8⁺. Проведенные клинические испытания с иммунологическим контролем терапевтической эффективности рекомбинантного интерлейкина 2 человека свидетельствуют о преодолении иммунологической толерантности, имеющей место при ВПЧ-инфекции, за счет устранения дефектов Т-клеточного звена иммунной системы и нормализации выработки эндогенного интерлейкина в ответ на АГ 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 иммунной системы [3]. Иммунологическая недостаточность на фоне ВПЧ приводит к низкой эффективно-

Summary

In article the analysis immunological changes at women of reproductive age at various clinical variants papillomavirus infection. The criteria defining a current of pathological process are formulated. Results of treatment with use recombinant interleukin-2 (Roncoleukin) with immunological control of therapeutic efficiency are presented.

Key words

Human papilloma virus, the immune answer, cellular and humoral immunity, interleukin-2.

сти общепринятых методов лечения и высокому проценту рецидивирования, что ведет к признанию необходимости сочетания этиотропного лечения этих болезней с иммуноткоррекцией [4].

Целью данной работы явилось изучение иммунологического статуса у женщин, инфицированных различными типами ВПЧ, и разработка комплексного подхода к лечению женщин репродуктивного возраста с заболеваниями шейки матки, обусловленными папилломавирусной инфекцией.

Материалы и методы исследования

Под наблюдением находилось 47 женщин фертильного возраста (23 - 35 лет) с различными клиническими вариантами течения ВПЧ-инфекции (классификация Lacey CJ., Gross G.) [5].

Находившимся под наблюдением пациенткам было проведено лечение с использованием рекомбинантного интерлейкина 2 человека (ронколейкин подкожно по 500 000 ЕД через 2 - 3 дня, на курс 5 инъекций) с иммунологическим контролем терапевтической эффективности.

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:

- Реакция бластной трансформации лимфоцитов (РБТЛ) на антигены ВПЧ.
- Реакция бластной трансформации лимфоцитов (РБТЛ) на антигены ВПЧ с добавлением в бластные культуры клеток интерлейкина-2.
- Определение иммунофенотипа лимфоцитов с использованием стабильных диагностикомов на основе моноклональных антител (МКАТ) к CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, CD25⁺, CD22⁺ - рецепторам лимфоцитов.
- Реакция 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 G, M, A.
- Определение в сыворотке крови интерлейкина-2 (IL-2).

Клиническую эффективность лечебных мероприятий у пациенток оценивали в соответствии со следующими критериями:

- Клиническое выздоровление и элиминация вируса
- Отсутствие прогрессирования инфекционного процесса в субклиническую и клиническую форму при латентной инфекции
- Нормализация иммунологических тестов (относительных и абсолютных показателей субпопуляций лимфоцитов CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, CD25⁺, CD22⁺, иммунорегуляторного индекса CD4⁺/CD8⁺, уровня IgG, IgM, IgA, сенсibilизации лимфоцитов к антигенам ВПЧ, РБТЛ на АГ ВПЧ, IL-2).

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, нами была выявлена сенсibilизация Т-лимфоцитов к антигенам ВПЧ (Табл. 1). В тоже 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 дополнительно проведена постановка РБТЛ с добавлением интерлейкина-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 интерлейкина-2. Значительно чаще сенсibilизация лимфоцитов к антигенам ВПЧ после добавления в бластные культуры клеток IL-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 IL-2 и без добавления IL-2 показал статистически значимые различия (критерий Вилкоксона). Средний уровень бластных клеток при стимуляции АГ ВПЧ составлял: при латентной инфекции - 4,6%, при добавлении IL-2 в культуру клеток - 5,9% (p<0,001). При субклинической форме средний уровень бластных клеток при стимуляции АГ ВПЧ составлял 4,9%, при добавлении IL-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 IL-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: пролифера-

цию, 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.

При постановке реакции бластной трансформации лимфоцитов на антигены ВПЧ после проведения терапии нами выявлено статистически значимое снижение сенсибилизации лимфоидных клеток к АГ ВПЧ по сравнению с результатами РБТЛ до лечения ($p < 0,001$) (Табл. 2). При анализе сенсибилизации лимфоцитов к антигенам ВПЧ до и после лечения выявлен факт статистически значимого снижения частоты положительный РБТЛ к АГ ВПЧ при добавлении в бластные культуры клеток интерлейкина 2 (Табл. 3).

Установленное нами снижение частоты сенсибилизации лимфоцитов к антигенам ВПЧ, в том числе и при добавлении ИЛ-2 в бластные культуры клеток после проведения лечения, может указывать на элиминацию ВПЧ. У пациенток с отрицательными значениями РБТЛ на АГ ВПЧ, в том числе и при добавлении в бластные культуры клеток ИЛ-2, нами был установлен факт элиминации вируса при исследовании с применением ПЦР.

Для уточнения механизмов формирования иммунного ответа у больных ВПЧ-инфекцией, нами проведено изучение иммунофенотипа лимфоцитов. При всех вариантах клинического течения ВПЧ-инфекции, у пациенток, 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 ($76,2 \pm 9,5\%$) пациенток при латентном течении инфекции ($p < 0,001$).

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

	Частота положительных РБТЛ к АГ ВПЧ абс. (% $\pm m$)	Частота положительных РБТЛ к АГ 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

Частота положительных РБТЛ к антигенам ВПЧ до и после проведения лечения

	Частота положительных РБТЛ к АГ ВПЧ до лечения абс. (% $\pm m$)	Частота положительных РБТЛ к АГ ВПЧ после лечения абс. (% $\pm m$)
Латентная инфекция (n-21)	13 ($61,9 \pm 10,9$)	3 ($14,29 \pm 7,8$)*
Субклиническая форма (n-15)	9 ($60 \pm 13,1$)	6 ($40 \pm 13,1$)
Клиническая форма (n-11)	5 ($45,5 \pm 15,8$)	2 ($18,2 \pm 12,2$)
Всего (n-47)	27 ($57,5 \pm 7,3$)	11 ($23,4 \pm 6,2$)

*Статистически значимо по отношению к частоте положительных РБТЛ к АГ ВПЧ до лечения ($p < 0,001$)

Таблица 3

Частота положительных РБТЛ к антигенам ВПЧ при добавлении интерлейкина 2 до и после проведения лечения

	Частота положительных РБТЛ к АГ ВПЧ при добавлении ИЛ-2 до лечения абс.(% ±m)	Частота положительных РБТЛ к АГ ВПЧ при добавлении ИЛ 2 после лечения абс.(% ±m)
Латентная инфекция (n-21)	17 (80,9±8,8)	4 (19,1±8,8)*
Субклиническая форма (n-15)	10 (66,7±12,6)	5 (39,3±12,6)
Клиническая форма (n-11)	7 (63,6±15,2)	3 (27,3±14,1)
Всего (n-47)	34 (72,3±6,6)	12 (25,5±6,4)*

*Статистически значимо по отношению к положительным РБТЛ к АГ ВПЧ при добавлении ИЛ-2 до лечения (p<0,05)

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

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

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

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

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

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

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

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

При анализе изменений иммунофенотипа лимфоцитов до и после проведения лечения интерлейкином 2 человека, нами выявлено ряд изменений. При всех вариантах клинического течения ВПЧ-инфекции, у пациенток после проведения лечения наблюдалось нормализация клеточного звена иммунитета. Статистически значимо после проведения терапии уменьшилось число пациенток, у которых было выявлено снижение экспрессии CD2⁺ рецепторов лимфоцитов (до лечения 30 (63,8±7,1%) пациенток, после - 20 (42,6±7,3%) пациенток (p<0,05). Снижение экспрессии CD3⁺ рецепторов лимфоцитов, выявленное у 38 (80,9±5,8%) пациенток, после лечения сохранилось только у 29 (61,7±7,2%) пациенток (p<0,05). Нами установлена нормализация экспрессии CD8⁺ рецепторов лимфоцитов. До лечения повышение экспрессии CD8⁺ рецепторов лимфоцитов было

выявлено у 8 (17±5,5%) пациенток, снижение экспрессии CD8⁺ рецепторов лимфоцитов было выявлено у 4 (8,5±4,1%) пациенток. После проведения терапии отклонения от нормы экспрессии CD8⁺ рецепторов лимфоцитов было выявлено всего у 4 (8,5±4,1%) пациенток. До лечения высокая экспрессия IL2R-г наблюдалась у 43 (91,5±4,1%) пациенток, после лечения сохранилось только у 14 (29,8±6,7%) пациенток ($p < 0,001$). Кроме того, обнаружено, что до лечения высокая экспрессия CD22⁺ рецепторов лимфоцитов наблюдалась у 13 (27,7±6,6%) пациенток, после лечения сохранилось только у 4 (8,5±4,1%) пациенток ($p < 0,05$).

Нами проведен 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 (Табл. 4).

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 интерлейкина-2, в чем и заключается одна из биологических

функций данного медиатора иммунного ответа.

Полученные результаты свидетельствуют о недостаточной продукции интерлейкина-2 у больных ВПЧ-инфекцией.

После проведения лечения ронколейкином, нами выявлено усиление экспрессии рецептора к IL-2 под влиянием АГ ВПЧ (Табл. 5). Положительная реакция наблюдалась у 32 (68,1±6,9%) пациенток, что статистически значимо выше уровня этого показателя до лечения (21 (44,7±7,3%) пациентка) ($p < 0,05$).

Усиление экспрессии на лимфоцитах рецептора к IL-2 под влиянием АГ ВПЧ может свидетельствовать о преодолении иммунологической толерантности за счет нормализации выработки эндогенного интерлейкина 2 и служить критерием адекватности проводимой терапии.

Нами 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 пациенток контрольной группы.

При исследовании уровня IgA в сыворотке крови у больных ВПЧ, нами было выявлено статистически значимое снижение его продукции в по отношению к показателю контрольной группы. Снижение IgA было выявлено

Таблица 4

Частота усиления экспрессии на лимфоцитах рецептора к IL-2 под влиянием АГ ВПЧ 6, 11, 16, 18 типов

	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)

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

Таблица 5

Частота усиления экспрессии на лимфоцитах рецептора к IL-2 под влиянием антигена ВПЧ 6, 11, 16, 18 типов

	Частота усиления экспрессии на лимфоцитах рецептора к IL-2 под влиянием АГ ВПЧ 6, 11, 16, 18 типов у пациенток с ВПЧ инфекцией абс. (% ± m)	
	До лечения (n-47)	После лечения (n-47)
прирост до 10% - «-» - отрицательная реакция	13 (27,7±6,6)	2 (4,3±3)*
прирост 10 – 15 % - «+-» - сомнительная реакция	6 (12,8±4,9)	5 (10,6±4,5)
прирост 15 – 25 % - «+» - положительная реакция	21 (44,7±7,3)	32 (68,1±6,9)**
прирост 25 – 30 % - «++» - высоко положительная реакция	3 (6,4±3,6)*	4 (8,5±4,1)
прирост более 30 % - «+++» - очень высоко положительная реакция	4 (8,5±4,1)	1 (2,1±2,1)

*Статистически значимо по отношению к показателям до лечения (p<0,01)

**Статистически значимо по отношению к показателям до лечения (p<0,05)

но у 18 (38,3±7,2%) женщин, инфицированных ВПЧ и у 2 (10±6,9%) женщин группы контроля (p<0,01). Низкий уровень IgA создает возможность для персистенции и реинфицирования ВПЧ.

Содержание IgM в крови у пациенток, инфицированных ВПЧ, статистически значимо превышало значение этого показателя контрольной группы. Высокие значения IgM (более 1,3 г/л) среди пациенток, инфицированных ВПЧ, выявлено у 38 (80,9±5,8%) женщин и у 3 (15±8,2%) женщин группы контроля (p<0,001). В тоже время, низкие значения IgM (менее 0,9г/л) выявлялись с одинаковой частотой (5 (10,6±4,5%) женщин, инфицированных ВПЧ и 2 (10±6,9%) женщин группы контроля). Установленный нами факт преимущественного синтеза IgM у пациенток, 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±6%) женщин, инфицированных ВПЧ и у 1 (5±5%) женщины группы контроля (p<0,05).

Таким образом, у большинства пациенток с ВПЧ-инфекцией, имело место недостаточность

гуморального звена иммунитета (гипореактивность или снижение продукции ключевого Ig - IgG, несмотря на наличие инфекции).

После проведения терапии наблюдалась тенденция к нормализации уровня IgA в группе пролеченных пациенток. Снижение уровня IgA, выявленное у 18 (38,3±7,2%) пациенток, после проведения терапии оставалось у 14 (30±6,7%) женщин (p>0,05).

Высокие значения IgM (более 1,3 г/л), выявленные среди пациенток, инфицированных ВПЧ (38 (80,9±5,8%) женщин), сохранились после лечения только у 28 (59,6±7,2%) женщин (p<0,05). В тоже время, низких значений IgM (менее 0,9г/л), которые были выявлены у 5 (10,6±4,5%) женщин, инфицированных ВПЧ, после проведения терапии выявлено не было (p<0,05). Установленная нами нормализация уровня IgM после проведения терапии может свидетельствовать о прекращении активной репликации ВПЧ.

После проведения терапии наблюдалась нормализация уровня IgG. Снижение уровня IgG (менее 8 г/л), которое было выявлено у 10 (21,3±6%) женщин после проведения терапии не наблюдалось (p<0,05).

Таким образом, у большинства пациенток с ВПЧ инфекцией после проведения лечения имело место восстановление гуморального звена иммунитета.

Полученные результаты вызвали необходимость проведения исследований по определению уровня интерлейкина-2 в крови пациенток с различными вариантами течения ВПЧ-инфекции (Табл. 6).

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 интерлейкина-2 в сыворотке крови пациенток, 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 пациенток с латентным течением инфекции составил $23,52 \pm 4,96$ пг/мл. Средний уровень интерлейкина-2 у пациенток при субклинической инфекции составил $25,27 \pm 4,86$ пг/мл. Средний уровень интерлейкина-2 у пациенток с клиническими проявлениями инфекции составил $24,82 \pm 4,29$ пг/мл. Статистически значимых различий уровня интерлейкина-2 у пациенток с латентной, субклинической и клинической формой течения инфекционного процесса выявлено не было.

Анализ изменений уровня медиаторов иммунного ответа при проведении иммунокорректирующей терапии выявил нормализацию уровня эндогенного интерлейкина 2 после лечения. После проведения терапии ронколейкином уровень интерлейкина-2 у пациенток с латентным течением инфекции составил $44,9 \pm 6,49$ пг/мл, при субклинической инфекции - $45 \pm 5,13$ пг/мл.

Статистически значимое повышение уровня интерлейкина 2 при всех вариантах клинического течения ВПЧ-инфекции после проведения терапии свидетельствует о ее адекватности.

Разработанные сегодня принципы и методы лечения больных с различными клиническими вариантами ВПЧ-инфекции, главным образом, обеспечивают локальную деструкцию очагов

поражения ВПЧ-инфекции, где произошла клиническая манифестация инфекции, при этом в окружающих тканях остается резервуар ВПЧ в латентном состоянии, который является основой для дальнейшего развития инфекции. Адекватная иммунотерапия способствует подавлению активности ВПЧ и его полной элиминации, что снижает частоту рецидивов и способствует снижению риска онкологической патологии.

Таким образом, проведенные исследования выявили нормализацию показателей клеточного и гуморального звена иммунной системы на фоне проведения лечения ронколейкином, что служит подтверждением адекватности проведенной терапии. В связи с этим, для повышения эффективности лечения, в схемы терапии необходимо включать иммунокорректирующие препараты дифференцированно с учетом типа ВПЧ и нарушений иммунного ответа (Рис. 1).

При выявлении дефекта Т-клеточного звена иммунитета (снижение иммунорегуляторного индекса CD4+/CD8+, увеличение Т-клеток с рецептором CD25+, снижение выработки эндогенного ИЛ в ответ на АГ ВПЧ) патогенетически обоснованно проведение терапии рекомбинантным интерлейкином 2 человека (ронколейкином).

При выявлении дефекта гуморального звена иммунитета (высокие значения IgM, снижение IgG, повышение ЦИК) целесообразно использование б, в, г-интерферонов или их индукторов. Проведение адекватной иммунологическим нарушениям иммунокоррекции позволяет повысить эффективность комплексной терапии и добиться элиминации вируса.

Заключение

При всех вариантах клинического течения ВПЧ-инфекции, у пациенток статистически значимо чаще определялось снижение CD2⁺,

Таблица 6

Уровень интерлейкина-2 (пг/мл) в крови пациенток с различными вариантами течения ВПЧ-инфекции

	Уровень интерлейкина 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	



Рис. 1. Схема, определяющая показания к назначению ронколейкина

CD3⁺, CD4⁺ рецепторов лимфоцитов, снижение иммунорегуляторного индекса CD4⁺/CD8⁺.

Установленный нами дефект Т-хелперного звена иммунной системы у пациенток с различными клиническими вариантами ВПЧ-инфекции объясняет длительное течение инфекционного процесса и склонность к активации с развитием субклинических и клинических проявлений.

Установленный нами факт высокой экспрессии IL2R (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.

У большинства пациенток с ВПЧ-инфекцией имело место недостаточность гуморального звена иммунитета (гипореактивность или снижение продукции ключевого Ig - IgG, несмотря на наличие инфекции). Содержание IgM у боль-

ных ВПЧ статистически значимо превышало значение этого показателя контрольной группы. Установленный нами факт преимущественного синтеза IgM у пациенток, инфицированных ВПЧ, может служить признаком нарушения регуляторной функции Т-лимфоцитов хелперов.

Проведенные клинические испытания с иммунологическим контролем терапевтической эффективности рекомбинантного интерлейкина 2 человека свидетельствуют о преодолении иммунологической толерантности, имеющей место при ВПЧ-инфекции, за счет устранения дефектов Т-клеточного звена иммунной системы и нормализации выработки эндогенного интерлейкина в ответ на АГ ВПЧ.

Нормализация клеточного звена иммунитета и устранение дефицита выработки эндогенного интерлейкина 2 приводит к адекватному иммунному ответу и, в конечном итоге, определяет элиминацию 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. Wick, MJ. Diagnosis of human papillomavirus gynecologic infections / MJ. Wick Clin. Lab. Med. 2000. Jun.; 20(2):271-87.
6. CD4-Positive and CD8-Positive Cytotoxic T Lymphocytes Contribute to Human Papillomavirus Type 16 E6 and E7 Responses / Mayumi Nakagawa [et al.]. Clin. Diagn. Lab. Immunol. 1999. July.; 6(4): 494-498.