

Patogeneza i ryzyko zakażenia HIV u kobiet – przegląd aktualnego piśmiennictwa

Pathogenesis and risk of HIV infection in women – review of recent literature

Niemiec Tomasz¹, Rogowska-Szadkowska Dorota², Wilczyńska Anna¹, El Midaoui-Niemiec Asmaa³

¹ Zakład Zdrowia Prokreacyjnego, Instytut Matki i Dziecka w Warszawie

² Zakład Medycyny Rodzinnej i Pielęgniarstwa Środowiskowego Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku

³ Klinika Położnictwa i Ginekologii Instytutu Matki i Dziecka w Warszawie

Streszczenie

Zakażenie HIV na świecie, także w Polsce, coraz częściej dotyczy kobiet oraz ich dzieci. Najczęstszą drogą zakażenia HIV u kobiet są kontakty heteroseksualne, a u dzieci – zakażenia wertykalne. Poznanie czynników prowadzących do zakażenia HIV jest warunkiem niezbędnym do opracowania skutecznych strategii zapobiegania zakażeniom HIV/AIDS u kobiet oraz dzieci. W polskim piśmiennictwie brak jest szczegółowych rekomendacji dotyczących zapobiegania przeniesieniu zakażenia HIV od matki do dziecka, co przyczynia się do niechlubnej, znacznie wyższej w Polsce niż w innych krajach UE, liczby dzieci zakażonych HIV. W tym przeglądzie przedstawiono aktualne dane dotyczące podatności kobiet na zakażenie HIV, informacje dotyczące patogeny zakażenia, roli współzakażeń innymi drobnoustrojami chorobotwórczymi w zwiększaniu ryzyka zakażenia HIV u kobiet oraz wpływ hormonów płciowych na ryzyko zakażenia HIV.

Autorzy wyrażają nadzieję, że prezentowane informacje pomogą w szybkim opracowaniu krajowych rekomendacji w zakresie prewencji zakażeń HIV u kobiet oraz ich dzieci oraz ich wdrożeniu do codziennej praktyki klinicznej.

Słowa kluczowe: **HIV / kobiety / ryzyko zakażenia / patogenyza** /

Summary

In Poland, as well as worldwide, HIV prevalence is increasing among women and their children. Women acquire the infection mainly through heterosexual contacts, while children get it from their mothers. Identification of the factors leading to the infection is essential in order to work out effective strategies for prevention of HIV transmission among women and children.

Adres do korespondencji:

Tomasz Niemiec
Zakład Zdrowia Prokreacyjnego, Instytut Matki i Dziecka
01-211 Warszawa, ul. Kasprzaka 17
tel./fax.: 022 327 71 13
e-mail: tomaszniemiec@hotmail.com

Otrzymano: 24.07.2008

Zaakceptowano do druku: 15.12.2008

Niemiec T, et al.

In Polish literature there are no detailed clinical guidelines how to prevent mother-to-child HIV infection – a fact which is not without meaning as it put Poland in an unfavourable position when comparing to other European countries with a higher number of infected children.

In this review authors present recent data concerning women susceptibility to HIV infection, virus pathogenesis, the role of co-infections with other pathogens, as well as the role of sex hormones on HIV infection risk. Authors hope that the information will help to establish Polish standards on prevention of HIV infection in women and their children, and that they will soon be put into practice.

Key words: **HIV / infection risk / women / pathogenesis /**

Wprowadzenie

AIDS (*acquired immunodeficiency syndrome* – zespół nabytego upośledzenia odporności) opisano po raz pierwszy w 1981r. u mężczyzn – homoseksualnych, chorych na hemofilię, przyjmujących narkotyki w iniekcjach. Niecałe 2 lata później opublikowano doniesienia o pojawianiu się upośledzenia odporności u partnerek seksualnych mężczyzn chorych na AIDS [1]. Od tego czasu liczba zakażeń HIV (*human immunodeficiency virus* – ludzki wirus upośledzenia odporności) wśród kobiet na świecie rośnie, szczególnie w krajach rozwijających się, na południe od Sahary. W Polsce w 2005r. kobiety stanowiły 26,3% osób zakażonych HIV, zgłoszonych do Państwowego Zakładu Higieny [2].

Przebieg zakażenia HIV w erze przed wprowadzeniem skojarzonej terapii antyretrowirusowej nieuchronnie prowadził, poprzez trwające kilka lat stadium bezobjawowe choroby do AIDS i śmierci zarówno u kobiet, jak i u mężczyzn. W tabeli I przedstawiono klasyfikację stadiów zakażenia, opracowaną wprawdzie do celów nadzoru epidemiologicznego, ale wyliczającą większość infekcji i chorób towarzyszących HIV [3].

Badania dotyczące patogenezy zakażenia HIV oraz przebiegu klinicznego tego zakażenia prowadzono początkowo przede wszystkim u mężczyzn. Dopiero kiedy przypadki wertykalnych zakażeń HIV stały się częstsze, zwrócono większą uwagę na kobiety, choć nie ze względu na ich dobro, a bardziej dlatego, iż przenoszą zakażenie na („niewinne”) dzieci i skupiono się na kwestiach związanych z ciążą [4]. W ostatnich latach kwestie dotyczące patogenezy zakażenia HIV u kobiet zostają coraz dokładniej poznawane i wyjaśniane, co zostanie przedstawione w niniejszym przeglądzie literatury medycznej.

HIV w narządach płciowych kobiet i mężczyzn

W początkach lat osiemdziesiątych pojawiły się doniesienia o izolowaniu wirusa, nazwanego później HIV, z wydzielin narządów płciowych kobiet, u których stwierdzano obecność przeciwciał skierowanych przeciwko wirusowi [5, 6].

Wirusa nie izolowano jednak od wszystkich. W doniesieniu Wofsy i wsp. wykazano go w wydzielinach narządów płciowych 4 z 8 badanych kobiet, a Vogt i wsp. izolowali go z wydzielin szyjki macicy 4 z 14 badanych kobiet [5, 6].

Niewielkie ilości zdolnego do replikacji wirusa potwierdzały, iż ta droga przeniesienia zakażenia zdarza się rzadko, a wirus może przedostawać się łatwiej do wydzielin narządów płciowych u kobiet zakażonych równocześnie innymi chorobami przenoszonymi drogą płciową.

Do przenoszenia się HIV z kobiety na mężczyznę przyczyniają się także infekcje narządów płciowych, takie jak: *Herpes simplex 2* (HSV2) i rżęsiestek pochwy. W USA do końca 1985r. do *Centers for Disease Control* zgłoszono tylko 28 zachorowań na AIDS mężczyzn, którzy prawdopodobnie nabyli zakażenie od kobiet wykazujących duże ryzyko zakażenia, co stanowiło w tym czasie 0,1% przypadków zakażeń HIV [5]. W tym samym czasie doniesiono o występowaniu HIV w nasieniu męskim, także w bezobjawowym klinicznie stadium zakażenia, a także w pre- ejakulacie [7, 8]. Doniesienia te potwierdziły przenoszenie zakażenia HIV w kontaktach heteroseksualnych.

Poziom wiremii HIV we krwi nie zawsze koreluje z wiremiią wydzielin narządów płciowych, choć zwykle im jest ona wyższa we krwi, tym wyższa w wydzielinach narządów płciowych [9]. Rozpoczęcie terapii antyretrowirusowej powoduje zwykle szybkie obniżanie się poziomu wiremii we krwi, jednakże nie zawsze zmniejsza się on równolegle w wydzielinach narządów płciowych, zarówno kobiet, jak i mężczyzn [10, 11, 12].

Podatność na zakażenie HIV kobiet

Zakażenie HIV w kontaktach heteroseksualnych przenosi się łatwiej z mężczyzn na kobiety niż z kobiet na mężczyzn. Już w początkach epidemii HIV/AIDS Padian i wsp. w obserwacji par o różnym statusie serologicznym wykazali, iż wśród 72 męskich partnerów kobiet zakażonych HIV wykazano 1 przypadek transmisji zakażenia (<1%) i u 20% spośród 307 kobiet – partnerek seksualnych zakażonych HIV mężczyzn [13].

W połowie lat osiemdziesiątych do zakażeń HIV doszło w USA u 4 z 8 kobiet, którym w ramach sztucznego zapłodnienia podano nasienie tego samego, klinicznie bezobjawowego dawcy [14]. W późniejszych badaniach wykazano, iż HIV może zakażać błonę śluzową pochwy i szyjki macicy. Nabłonek wielowarstwowy płaski pochwy i tarczy szyjki macicy stwarza lepszą ochronę mechaniczną przed zakażeniem HIV, niż jednowarstwowy nabłonek walcowaty wewnętrznej jej części, jednakże większa powierzchnia ścian pochwy i zewnętrznej części szyjki macicy, przekraczająca często 15-krotnie powierzchnię części wewnętrznej, stanowi potencjalne wrota zakażenia, szczególnie gdy dojdzie do uszkodzeń nabłonka [15]. HIV może wniknąć także wyłącznie przez pochwę, co wykazano u kobiety, która od urodzenia nie posiadała macicy [16]. Okolica, w której nabłonek pokrywający tarczę szyjki macicy przechodzi w kanał szyjki zawiera większą ilość komórek CD4+, co może powodować szczególną podatność na zakażenie HIV. Także nabłonek pokrywający jamę macicy może być bardziej wrażliwy na zakażenie HIV [17].

Ryzyko zakażenia HIV dla kobiet stwarzają także kontakty analne. W opublikowanych w 1998r. wynikach badań zachowań seksualnych Polaków, Izdebski podaje, iż 11,4% ankietykowanych kobiet deklaroowało, iż miało kontakt analny [18].

Biorąc pod uwagę tabu obyczajowe dotyczące tego rodzaju aktywności seksualnej dane te mogą być zaniżone. W tego rodzaju kontaktach znacznie rzadziej używane są prezerwatywy. W Kalifornii (USA) 21,7% ankietykowanych kobiet podawało utrzymywanie kontaktów analnych, ale tylko 19,3% kobiet w kontaktach ze stałym partnerem używało prezerwatyw, częściej z partnerem innym, niż stały (68,2%), [19].

Ryzyko zakażenia strony biernej przez zakażonego HIV partnera szacowane jest na 0,82%, ale serokonwersje obserwowano już po jednym lub dwóch biernych kontaktach analnych bez zabezpieczenia [20].

Ryzyko zakażenia HIV u kobiet zwiększa także przemoc seksualna. Gwałt może zwielokrotnić ryzyko zakażenia HIV ze względu na znacznie większe prawdopodobieństwo spowodowania obrażeń, niż w zwykłych kontaktach seksualnych [21]. Obrażenia narządów płciowych stwierdzano u 40-53% zgwałconych kobiet, odsetek ten był znacznie większy (70%) wśród kobiet, które nigdy nie rodziły (u kobiet podejmujących z własnej woli kontakt seksualny widoczne skaleczenia, obrażenia pochwy obserwowano w 5% przypadków) [22].

Patogeneza transmisji seksualnej HIV

Mimo wielu lat badań dokładna patogeneza seksualnej transmisji HIV nie została dotąd dokładnie wyjaśniona. Obecnie wiadomo już, iż po kontakcie seksualnym penetracja HIV poprzez nabłonek pochwy jest początkowym etapem zakażenia. W badaniach *in situ* Hladik i wsp. wykazali, iż zarówno śródnabłonkowe komórki CD4+, jak i komórki Langerhansa pochwy są głównym celem zakażenia HIV [23].

Wcześniejsze badania sugerowały, iż HIV najpierw wiąże się i zakaża komórki dendrytyczne, które później transmitują wirusa do sąsiadujących komórek CD4+ w zrębie błony śluzowej i do okolicznych węzłów chłonnych [24, 25]. Początkowe zakażenie utrwalane jest w nabłonku pochwy, w którym śródnabłonkowe komórki T wiążą i wychwytyują HIV niezależnie od komórek Langerhansa, podobnie śródnabłonkowe komórki Langerhansa szybko internalizują CCR5-tropowe szczepki HIV [23]. Niezwykła sprawność wnikania HIV do śródnabłonkowych komórek CD4+ i Langerhansa wydaje się wiązać z obecnością głównych koreceptorów HIV – CD4 i CCR5. Większość (77%) śródnabłonkowych komórek CD4+ pochwy wyraża CCR5, a komórki Langerhansa często CD4 (54%) i CCR5 (52%). Zakażenie śródnabłonkowych komórek CD4+ nie wymaga współdziałania komórek Langerhansa, o czym świadczy wykrywanie HIV w śródnabłonkowych komórkach T po 2-3 godzinach od zakażenia.

Dane dotyczące wykrywania koreceptorów chemokin w komórkach nabłonka szyjki macicy są niejednoznaczne. Wykrywano w nich zarówno receptory chemokin CC (CCR5) jak i chemokin CXC (CXCR4), ale także tylko CXCR4 lub tylko CCR5 [26, 27].

Penetracja wirusa poprzez nabłonek pochwy i szyjki macicy *in vivo* następuje w ciągu 30-60 minut od ekspozycji, a zakażone komórki znajdowano w okolicznych węzłach chłonnych w ciągu 18 godzin od dopochwowej ekspozycji na SIV

(*simian immunodeficiency virus* – małpi wirus upośledzenia odporności), co wykazano w badaniach nad zakażeniem makaków [28].

Konieczne jest wyjaśnienie znaczenia obserwowanej *in vitro* interakcji między komórkami dendrytycznymi a limfocytami T, które amplifikują produkcję HIV, dla zjawisk obserwowanych *in vivo*, a także kwestii, czy mechanizm wnikania HIV jest taki sam dla narządów płciowych i dolnego odcinka przewodu pokarmowego. Uzyskanie takich informacji będzie przydatne dla powstawania innowacyjnych strategii ochrony komórek podatnych na zakażenie HIV zarówno u kobiet, jak i u mężczyzn.

Współzakażenia innymi drobnoustrojami chorobotwórczymi przenoszonymi drogą płciową

Wykazano, iż zakażenia drobnoustrojami chorobotwórczymi przenoszonymi drogą płciową zwiększają ryzyko zakażenia HIV. Zakażenia HSV2 zwiększają trzykrotnie ryzyko nabycia HIV zarówno przez kobiety, jak i mężczyzn [29].

U kobiet wiąże się to ze zwiększeniem ilości komórek wrażliwych na zakażenie HIV w błonach śluzowych narządów płciowych. Zmiany te występują także wówczas, kiedy brak jest owrzodzeń lub reaktywacji zakażenia HSV2, co sugeruje istnienie indukowanego przez ten wirus utrzymującego się stanu zwiększonej wrażliwości błon śluzowych na zakażenie HIV [30]. Dziesięciokrotne zwiększenie ekspresji niedojrzałych komórek dendrytycznych wyrażających lektynę DC-SIGN i trzykrotny wzrost liczby komórek CD4+ szyjki macicy wyrażających receptor CCR5 stanowi prawdopodobne biologiczne wyjaśnienie obserwacji wskazującej, iż seropozytywność HSV2 jest niezależnym czynnikiem ryzyka dla zakażenia HIV, nawet przy braku objawów klinicznych zakażenia [31].

Zarówno DC-SIGN, jak i CD1a są ważnymi składnikami odpowiedzi immunologicznej błon śluzowych. Zetknięcie się z antygenem niedojrzałych komórek dendrytycznych pobudza wrodzoną odpowiedź immunologiczną i prowadzi do dojrzewania komórek, obciążania cząstek MHC klasy II antygenami peptydowymi, migracji do węzłów chłonnych i prezentację antygeny komórkom T w celu indukcji adaptacyjnej odpowiedzi immunologicznej. Wiązanie różnych patogenów wirusowych i bakteryjnych z DC-SIGN wywołuje aktywację komórek dendrytycznych i/lub ich dojrzewanie, a także sygnalizację za pośrednictwem receptorów Toll.

Z kolei cząstki CD1a mogą wiązać i skutecznie prezentować antygeny komórkom T w sposób niezależny od dojrzewania komórek dendrytycznych [32]. Dopochwowe zakażenie HSV małp *rhesus* upośledzało dojrzewanie komórek dendrytycznych i ułatwiało uwalnianie chemokin RANTES i MIP1 α , co może być kolejnym wyjaśnieniem związku zwiększonej liczby niedojrzałych komórek dendrytycznych z zakażeniem HSV2, a także zwiększonego poziomu chemokin w narządach płciowych podczas reaktywacji zakażenia HSV2.

DC-SIGN ułatwia również produktywnie zakażenie HIV w komórkach CD4+ przy niewielkiej ilości wirusa, jest także obecny w błonach śluzowych narządów płciowych krótko po nabyciu HIV drogą kontaktu seksualnego. Tak więc HIV może wykorzystywać lokalny wzrost w mediowanej przez niedojrzałe komórki dendrytyczne DC-SIGN+ kontroli immunolo-

Niemiec T, et al.

gicznej HSV2 w błonach śluzowych narządów płciowych, zwiększając wrażliwość na zakażenie HIV po ekspozycji seksualnej.

Zakażenie *Trichomonas vaginalis* zwiększa ryzyko zakażenia HIV kobiet 1,52-krotnie (95% przedział ufności: 1,04–2,44) [33].

Także zaburzenia flory bakteryjnej pochwy (*Bacterial Vaginosis*) przyczyniają się do zwiększenia podatności kobiet na

zakażenie HIV, zwiększając także wydzielanie wirusa w narządach płciowych [34].

Zmniejszenie ilości produkujących H₂O₂ pałeczek z gatunku *Lactobacillus* przyczynia się do zwiększenia ryzyka zakażenia HIV w kontaktach seksualnych [35, 36].

Konsekwentne, właściwe używanie prezerwatyw w kontaktach seksualnych znacząco zmniejsza ryzyko zakażenia HSV kobiet podatnych na zakażenie [37].

Table I. Klasyfikacja stadiów infekcji HIV [3].

Kryteria laboratoryjne (komórki CD4 ⁺)	Kryteria kliniczne		
	A bezbobjawowa, ostra (pierwotna) infekcja HIV lub PGL*	B choroby, stany nie należące do A lub C	C choroby wskaźnikowe AIDS
1. > 500/μl (> 29%)	A1	B1	C1
2. 200 - 499/μl (14- 28%)	A2	B2	C2
3. < 200/μl (< 14%)	A3	B3	C3
*PGL - ang. <i>presistent generalised lymphadenopathy</i> - przetrwiała uogólniona limfadenopatia.			
Kategoria kliniczna A	Kategoria kliniczna B	Kategoria kliniczna C	
1. bezobjawowe zakażenie HIV 2. przetrwiała uogólniona limfadenopatia 3. ostra (pierwotna) infekcja HIV (ostra choroba retrowirusowa) z towarzyszącymi objawami lub ostra infekcja HIV w wywiadzie.	1. objawy ogólne, jeśli nie mogą zostać przypisane żadnej określonej chorobie i utrzymują się przynajmniej przez miesiąc, jak gorączka > 38,5°C lub biegunka utrzymująca się ≥ 1 miesiąc 2. choroby zapalne miednicy, szczególnie gdy powikłane są ropniami jajników lub jajowodów 3. <i>angiomatosis bacillaris</i> 4. kandydoza jamy ustnej lub pochwy (przewlekłe nawracająca lub źle reagująca na leczenie) 5. dysplazja, rak szyjki macicy (in situ) 6. infekcja Herpes zoster (> 2 dermatomy, > 2 epizody) 7. idiopatyczna czerwienica trombocytopeniczna 8. listerioza 9. leukoplakia włochata jamy ustnej 10. neuropatie obwodowe 11. inne choroby, które nie definiują AIDS, przypisywane infekcji HIV i wskazujące na znaczne upośledzenie odporności komórkowej.	1. bakteryjne, powtarzające się zapalenia płuc (2 lub więcej epizodów w czasie 12 miesięcy)* 2. posocznica salmonellozowa, nawracająca 3. zakażenie <i>M. tbc</i> - płuc* lub pozapłucne 4. zakażenie innymi gatunkami lub niezidentyfikowanymi dotąd mykobakteriami 5. kandydoza przełyku 6. kandydoza oskrzeli, tchawicy lub płuc 7. zapalenie płuc spowodowane <i>P. jiroveci</i> (dawniej <i>P. carinii</i>) 8. histoplazmoza (pozapłucna lub rozsiana) 9. kokcydioidomykoza (pozapłucna lub rozsiana) 10. isosporiaza (biegunka utrzymująca się ≥ 1 miesiąc) 11. kryptosporidioza (biegunka utrzymująca się ≥ 1 miesiąc) 12. toksoplazmoza mózgu 13. zakażenie Herpes simplex: przewlekłe owrzodzenia (utrzymujące się ≥ 1 miesiąc), zapalenia płuc, przełyku 14. postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia 15. zakażenie wirusem cytomegalii: zapalenie siatkówki z utratą widzenia lub inne lokalizacje (poza wątrobą, śledzioną, węzłami chłonnymi) 16. encefalopatia związana z zakażeniem HIV 17. zespół wyniszczenia spowodowany HIV 18. mięsak Kaposiego 19. chłoniak immunoblastyczny lub Burkitta, lub pierwotny mózgu 20. inwazyjny rak szyjki macicy*	
* jednostki dodane do klasyfikacji w roku 1992.			
Definicja kliniczna AIDS w Polsce (i w Europie) obejmuje stadia C1, C2 i C3.			
W USA rozpoznaje się AIDS także u osób mieszczących się w stadiach A3, B3 (niezależnie od stanu klinicznego) oraz C3.			

Wpływ hormonów płciowych i cyklu miesięczkowego na ryzyko zakażenia HIV

żeńskie hormony płciowe, których stężenie zmienia się podczas cyklu menstruacyjnego nie tylko w narządach płciowych, ale także w całym organizmie kobiety, mają istotny wpływ na ryzyko zakażenia HIV. W badaniu porównującym stężenia hormonów w czasie cyklu miesięczkowego kobiet zakażonych i niezakażonych HIV nie wykazano różnic stężeń progesteronu i estradiolu [38]. Patton i wsp. dokonywali biopsji ścian pochwy w różnych fazach cyklu miesięczkowego 74 zdrowych kobiet i wykazali statystycznie znamienne zmniejszenie liczby warstw komórek nabłonkowych poczynając od fazy przedowulacyjnej do fazy poowulacyjnej [39]. Nie wydaje się to mieć znaczenia klinicznego, a w badaniach prowadzonych wśród małp *rhesus* wykazano, iż dystrybucja komórek Langerhansa, CD2+, CD3+, CD4+, CD8+, a także powierzchniowych komórek plazmatycznych nie zmienia się w różnych stadiach cyklu menstruacyjnego [40]. Cejtin i wsp. wykazali, iż kobiety zakażone HIV mogą nie mieć miesiączki przez dłuższe okresy czasu, mimo braku niewydolności jajników [41]. Wydalanie HIV w narządach płciowych kobiet zmienia się w czasie cyklu miesięczkowego, chociaż nie zmienia się we krwi. Stężenie HIV w wydzielinach szyjki macicy w późnej fazie lutealnej było wyższe niż we krwi obwodowej [42].

Zakażenie HIV, a szczególnie spowodowany przez wirus deficyt immunologiczny, wpływa na długość cyklu miesięczkowego. Harlow i wsp. wykazali, iż kobiety których liczba komórek CD4 jest niższa od 200/mm³ wykazują większe o 50% prawdopodobieństwo wydłużenia cykli do ponad 40 dni, zaś wysoki poziom wirerii, mierzonej liczbą kopii RNA HIV/ml krwi obwodowej, wiąże się z bardzo krótkimi cyklami (<18 dni) [43]. W badaniach Chirgwin i wsp. kobiety zakażone HIV, nie mające klinicznych objawów AIDS, częściej doświadczają trwających ponad 6 tygodni przerw bez krwawień, a także przerw w miesiączkowaniu trwających ponad 3 miesiące, do czego zdaniem autorów, przyczyniać się mogą czynniki socjoekonomiczne [44]. Stężenia cytokin pochwoowych, między innymi interleukiny 1β (IL-1β), IL-4, 6, 8, 10 i RANTES są znamienne podwyższone podczas miesiączki, nie zmieniają się w innych fazach cyklu menstruacyjnego, co korelowało z poziomem wirerii w pochwie, ale nie we krwi obwodowej [45].

Wpływ hormonalnych środków antykoncepcyjnych na ryzyko zakażenia HIV oceniany jest różnie. Wyniki niektórych badań wskazują, iż leki te zwiększają ryzyko zakażenia HIV między innymi poprzez zmiany mikroflory narządów płciowych, zwiększenie prawdopodobieństwa wystąpienia zmian śródnabłonkowych szyjki macicy, a także wpływ na ekspresję CCR5 [46]. Morrison i wsp. w badaniach ponad 4 500 niezakażonych HIV kobiet w Ugandzie i Zimbabwie, mających od 18 do 35 lat, nie wykazali związku między hormonalną antykoncepcją a ryzykiem zakażenia HIV, nawet wśród kobiet z infekcjami narządów płciowych [47].

Jednakże mimo sprzecznych danych dotyczących ryzyka zakażenia HIV kobiet stosujących antykoncepcję hormonalną w konsultacjach dotyczących zapobiegania zakażeniom należy podkreślać, iż jedynym środkiem o udowodnionej skuteczności profilaktycznej są prezerwatywy, pod warunkiem iż używane są konsekwentnie.

Stosowanie hormonalnej antykoncepcji nie wpływa na skuteczność leczenia antyretrowirusowego [48], jednak leki antyretrowirusowe mogą wchodzić w interakcje z preparatami stosowanymi w celu zapobiegania ciąży, zmniejszając ich skuteczność [49].

W czasie ciąży stężenie hormonów płciowych, takich jak progesteron i estradiol jest podwyższone, co może tłumaczyć obniżoną liczbę limfocytów CD4 i CD8 we krwi w tym okresie. Hormony te wykazują prawdopodobnie działanie immunomodulacyjne, poprzez produkcję cytokin [50].

Kobiety, u których stężenie krążących estrogenów w następstwie menopauzy jest niskie nabywają zakażenie HIV łatwiej [51]. Van Benthem i wsp. nie wykazali jednak istotnego obniżenia się liczby komórek CD4 u kobiet w okresie menopauzy, a zmniejszenie ich liczby o 66 komórek/mm³ w porównaniu z okresem pre-menopauzalnym może być tłumaczone zmianami stężeń hormonów płciowych [52]. Conde i wsp. podsumowali dostępne w literaturze dane dotyczące wieku występowania menopauzy u kobiet zakażonych HIV w USA i Brazylii wykazując, iż przypada on na 46-50 rok życia, jednak autorzy podkreślają, iż brak jest dotąd danych, które pozwoliłyby na jednoznaczne określenie wieku występowania menopauzy u kobiet zakażonych HIV w porównaniu z niezakażonymi [53].

Estrogeny odgrywają również rolę w pojawianiu się późnych działań ubocznych leków antyretrowirusowych. Barzon i wsp. wykazali, iż ekspresja receptorów β-estrogenów jest znamienne obniżona w podskórnej tkance tłuszczowej pacjentów zakażonych HIV, wykazujących objawy lipodystrofii pod wpływem inhibitorów proteazy HIV, a ich odstawienie lub zamiana na leki z innych grup powoduje odtworzenie tych receptorów [54]. Wcześniej już wykazano, iż kobiety wykazują większe ryzyko pojawiania się lipodystrofii objawiającej się otyłością brzuszna, a słabiej wyrażonym zanikiem tłuszczowej tkanki podskórnej kończyn i twarzy [55].

Podsumowanie

Wiele już wiadomo o przyczynach większego narażenia na zakażenie HIV w kontaktach heteroseksualnych kobiet, wyjaśniono też wiele kwestii dotyczących patogeny zakażenia. Wiele problemów wymaga wyjaśnienia, zwłaszcza iż wyniki niektórych badań są niejednoznaczne. Dalsze badania dotyczące zakażeń HIV u kobiet są istotne dla opracowania strategii skutecznie zapobiegających zakażeniom HIV u kobiet, a co za tym idzie, także ich dzieci [56].

Kobiety są bardziej podatne na zakażenie HIV. Zdarzają się przypadki, także w Polsce, iż nabywają zakażenie od swojego pierwszego i jedyne partnera seksualnego [57]. Nieświadome własnego zakażenia zachodzą w ciążę i mogą przekazać HIV swojemu dziecku. W krajowym piśmiennictwie brak jest szczegółowych rekomendacji dotyczących zapobiegania przeniesieniu zakażenia HIV z matki na dziecko, co przyczynia się do niechlubnej, znacznie wyższej w Polsce niż innych krajach Unii Europejskiej, liczby dzieci zakażonych HIV.

Dotychczas opublikowane rekomendacje są zbyt ogólne [58]. Szczególnie odczuwalny jest brak klarownych zasad przeprowadzania badań w kierunku zakażenia HIV u kobiet ciężarnych, opisu systemu referencyjnego opieki nad ciężarnymi

Niemiec T, et al.

HIV+ na poziomie krajowym oraz systemu monitorowania opieki nad matkami HIV+ i ich dziećmi.

Autorzy wyrażają nadzieję, że takie rekomendacje zostaną szybko opracowane, a prezentowany przegląd ułatwi ich wdrożenie do codziennej praktyki klinicznej.

Piśmiennictwo

- Harris C, Small C, Klein R, [et al.]. Immunodeficiency in female sexual partners of men with the acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med.* 1983, 308, 1181-1184.
- Nitka A, Rosińska M, Baumann A. AIDS i zakażenia HIV w 2005 roku. *Przegl Epidemiol.* 2007, 61, 311-321.
- 1993 revised classification system for HIV infection and expanded surveillance case definition for AIDS among adolescents and adults. *MMWR Recomm Rep.* 1992, 41, 1-19.
- Sherr L, Strong C. Safe sex and women. *Genitourin Med.* 1992, 68, 32-35.
- Wofsy C, Cohen J, Hauer L, [et al.]. Isolation of AIDS-associated retrovirus from genital secretions of women with antibodies to the virus. *Lancet.* 1986, 1, 527-529.
- Vogt M, Witt D, Craven D, [et al.]. Isolation of HTLV-III from cervical secretions at women of risk for AIDS. *Lancet.* 1986, 1, 525-527.
- Ho D, Schooley R, Rota R, [et al.]. HTLV-III in the semen and blood of healthy homosexual man. *Science.* 1984, 226, 451-453.
- Pudney J, Oneta M, Mayer K, [et al.]. Pre-ejaculatory fluids as potential vector for sexual transmission of HIV-1. *Lancet.* 1992, 340, 1470.
- Garcia-Bujalance S, Ruiz G, De Guevara C, [et al.]. Quantification of human immunodeficiency virus type 1 RNA loads in cervicovaginal secretions in pregnant women and relationship between viral loads in the genital tract and blood. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2004, 23, 111-115.
- Cu-Uvin S, Caliendo A, Reinert S, [et al.]. Effect of highly active antiretroviral therapy on cervicovaginal HIV-1 RNA. *AIDS.* 2000, 14, 415-421.
- Zhang H, Dornadula G, Beumont M, [et al.]. Human immunodeficiency virus type-1 in the semen of men receiving highly active antiretroviral therapy. *N Engl J Med.* 1998, 339, 1803-1809.
- Fiore J, Suligoi B, Saracino A, [et al.]. Correlates of HIV shedding in cervicovaginal secretions and effects of antiretroviral therapies. *AIDS.* 2003, 17, 2169-2176.
- Padian N, Shiboski S, Jewell N. Female-to-male transmission of human immunodeficiency virus. *JAMA.* 1991, 266, 1664-1667.
- Stewart G, Tyler J, Cunningham A, [et al.]. Transmission of human T-cell lymphotropic virus type III (HTLV-III) by artificial insemination by donor. *Lancet.* 1985, 2, 581-585.
- Hladik F, McElrath M. Setting the stage: host invasion by HIV. *Nat Rev Immunol.* 2008, 8, 447-457.
- Kell P, Barton S, Edmonds D, [et al.]. HIV infection with patient with Meyer-Rokitansky-Kuster-Hauser syndrome. *J R Soc Med.* 1992, 5, 706-707.
- Howell A, Edkins R, Rier S, [et al.]. Human immunodeficiency virus type 1 infection of cells and tissues from the upper and lower human female reproductive tract. *J Virol.* 1997, 71, 3498-3506.
- Izdebski Z. Zachowania prozdrowotne i seksualne w aspekcie HIV/AIDS w Polsce. Warszawa: MZIOS, UNDP, 1998.
- Misegades L, Page-Shafer K, Halperin D, [et al.]. YWS Study Investigators Group. Young Women's Survey. Anal intercourse among young low-income women in California: an overlooked risk factor for HIV? *AIDS.* 2001, 15, 534-535.
- Vittinghoff E, Douglas J, Judson F, [et al.]. Per-contact risk of human immunodeficiency virus transmission between male sexual partners. *Am J Epidemiol.* 1999, 150, 306-311.
- Bamberger J, Waldo C, Gerberding J, [et al.]. Postexposure prophylaxis for human immunodeficiency virus (HIV) infection following sexual assault. *Am J Med.* 1999, 106, 323-326.
- Lauber A, Souma M. Use of toluidine blue for documentation of traumatic intercourse. *Obstet Gynecol.* 1982, 60, 644-648.
- Hladik F, Sakchalathorn P, Ballweber L, [et al.]. Initial events in establishing vaginal entry and infection by human immunodeficiency virus type-1. *Immunity.* 2007, 26, 257-270.
- Geijtenbeek T, Kwon D, Torensma R, [et al.]. DC-SIGN, a dendritic cell-specific HIV-1-binding protein that enhances trans-infection of T-cells. *Cell.* 2000, 100, 587-597.
- Gurney K, Elliott J, Nassanian H, [et al.]. Binding and transfer of human immunodeficiency virus by DC-SIGN+ cells in human rectal mucosa. *J Virol.* 2005, 79, 5762-5773.
- Dezutti C, Guenther P, Cummins J, [et al.]. Cervical and prostate primary epithelial cells are not productively infected but sequester human immunodeficiency virus type 1. *J Infect Dis.* 2001, 183, 1204-1213.
- Berlier W, Bourlet T, Lawrence P, [et al.]. Selective sequestration of X4 isolates by human genital epithelial cells: implication for virus tropism selection in process during sexual transmission of HIV. *J Med Virol.* 2005, 77, 465-474.
- Hu J, Gardner M, Miller C. Simian immunodeficiency virus rapidly penetrates the cervicovaginal mucosa after intravaginal inoculation and infects intraepithelial dendritic cells. *J Virol.* 2000, 74, 6087-6095.
- Freeman E, Weiss H, Glynn J, [et al.]. Herpes simplex virus 2 infection increases HIV acquisition in men and women: systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *AIDS.* 2006, 20, 73-83.
- Rebbapragada A, Wachhi C, Pettengell C, [et al.]. Negative mucosal synergy between Herpes simplex type 2 and HIV in the female genital tract. *AIDS.* 2007, 21, 589-598.
- Corey L, Wald A, Celum C, [et al.]. The effects of herpes simplex virus-2 on HIV-1 acquisition and transmission: a review of two overlapping epidemics. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2004, 35, 435-445.
- Cao X, Sugita M, Van Der Wel N, [et al.]. CD1 molecules efficiently present antigen in immature dendritic cells and traffic independently of MHC class II during dendritic cell maturation. *J Immunol.* 2002, 169, 4770-4777.
- McClelland R, Sangare L, Hassan W, [et al.]. Infection with *Trichomonas vaginalis* increases the risk of HIV-1 acquisition. *J Infect Dis.* 2007, 195, 698-702.
- Sha B, Zariffard M, Wang Q, [et al.]. Female genital tract HIV load correlates inversely with *Lactobacillus* species but positively with bacterial vaginosis and *Mycoplasma hominis*. *J Infect Dis.* 2005, 191, 25-32.
- Martin H, Richardson B, Nyange P, [et al.]. Vaginal lactobacilli, microbial flora, and risk of human immunodeficiency virus type 1 and sexually transmitted disease acquisition. *J Infect Dis.* 1999, 180, 1863-1868.
- Wright T, Subbarao S, Ellerbrock T, [et al.]. Human immunodeficiency virus 1 expression in the female genital tract in association with cervical inflammation and ulceration. *Am J Obstet Gynecol.* 2001, 184, 279-285.
- Wald A, Langenberg A, Link K, [et al.]. Effect of condoms on reducing the transmission of Herpes simplex virus type 2 from men to women. *JAMA.* 2001, 285, 3100-3106.
- Cu-Uvin S, Wright D, Anderson D, [et al.]. Hormonal levels among HIV-1-seropositive women compared with high-risk HIV-seronegative women during the menstrual cycle. Women's Health Study (WHS) 001 and WHS 001a Study Team. *J Women's Health Genet Based Med.* 2000, 9, 857-863.
- Patton D, Thwin S, Meier A, [et al.]. Epithelial cell layer thickness and immune cell populations in the normal human vagina at the different stages of the menstrual cycle. *Am J Obstet Gynecol.* 2000, 183, 967-973.
- Mingjia L, Short R. How estrogen or progesterone might change a woman's susceptibility to HIV-1 infection. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 2002, 42, 472-475.
- Cejtin H, Kalinowski A, Bacchetti P, [et al.]. Effects of human immunodeficiency virus on protracted amenorrhea and ovarian dysfunction. *Obstet Gynecol.* 2006, 108, 1423-1431.
- Reichelderfer P, Coombs R, Wright D, [et al.]. Effect of menstrual cycle on HIV-1 levels in the peripheral blood and genital tract. WHS 001 Study Team. *AIDS.* 2000, 14, 2101-2107.
- Harlow S, Schuman P, Cohen M, [et al.]. Effect of HIV infection on menstrual cycle length. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2000, 24, 68-75.
- Chirgwin K, Feldman J, Muneyyirci-Delale O, [et al.]. Menstrual function in human immunodeficiency virus-infected women without acquired immunodeficiency syndrome. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retroviro.* 1996, 12, 489-494.
- Al-Harthi L, Kovacs A, Coombs R, [et al.]. WHS 001 Study Team. A menstrual cycle pattern for cytokine levels exists in HIV-positive women: implication for HIV vaginal and plasma shedding. *AIDS.* 2001, 15, 1535-1543.
- Bulters M, Smith D, Chao A, [et al.]. Hormonal contraception and incident HIV-1 infection: new insight and continuing challenges. *AIDS.* 2007, 21, 97-99.
- Morrison C, Richardson B, Mmiro F, [et al.]. Hormonal Contraception and the Risk of HIV Acquisition (HC-HIV) Study Group. Hormonal contraception and the risk of HIV acquisition. *AIDS.* 2007, 21, 85-95.
- Chu J, Gange S, Anastos K, [et al.]. Hormonal contraceptive use and the effectiveness of highly antiretroviral therapy. *Am J Epidemiol.* 2005, 161, 881-890.
- Mitchell H, Stephens E. Contraception choice for HIV positive women. *Sex Transm Infect.* 2004, 80, 167-173.
- Hunt J, Miller L, Roby K, [et al.]. Female steroid hormones regulate production of pro-inflammatory molecules in uterine leukocytes. *J Reprod Immunol.* 1997, 35, 87-99.
- Smith S, Baskin G, Marx P. Estrogen protects against vaginal transmission of simian immunodeficiency virus. *J Infect Dis.* 2000, 182, 708-715.
- van Benthem B, Vernazza P, Coutinho R, [et al.]. European Study on Natural History of HIV Infection in Women and the Swiss HIV Cohort Study. The impact of pregnancy and menopause on CD4 lymphocyte counts in HIV-infected women. *AIDS.* 2002, 16, 919-924.
- Conde D, Pinto-Neto A, Costa-Paiva L. Age at menopause of HIV-infected women: a review. *Gynecol Endocrinol.* 2008, 24, 84-86.
- Barzon L, Zamboni M, Pacenti M, [et al.]. Do estrogen receptors play a role in the pathogenesis of HIV-associated lipodystrophy? *AIDS.* 2005, 19, 531-533.
- Galli M, Veglia F, Angarano G, [et al.]. Gender differences in antiretroviral drug-related adipose tissue alterations. Women are at higher risk than men and develop particular lipodystrophy patterns. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2003, 34, 58-61.
- Kuczyński W, Wiercińska-Drapała A. Ciąża po inseminacji domacicznej nasieniem seropozytywnego (HIV-1) partnera – opis pierwszego w Polsce przypadku i przegląd piśmiennictwa. *Ginekol Pol.* 2003, 74, 4, 317-321.
- Niemiec K, Horban A, Chazan B, [et al.]. Terapia antyretrowirusowa u kobiet ciężarnych zakażonych HIV. *Ginekol Pol.* 1998, 69, 820-826.
- Rekomendacje Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego w zakresie zakażeń przenoszonych drogą płciową w położnictwie i ginekologii. *Ginekol Pol.* 2004, 75, 665-674.

Rola metaloproteaz macierzowych i ich inhibitorów w progresji raka jajnika – implikacje diagnostyczne i terapeutyczne

Matrix metalloproteinases and their inhibitors in ovarian cancer progression – diagnostic and therapeutic implications

Stettner Rafał, Bogusiewicz Michał, Rechberger Tomasz

II Katedra i Klinika Ginekologii Uniwersytetu Medycznego w Lublinie

Streszczenie

Metaloproteazy macierzowe (matrix metalloproteinases – MMPs) są enzymami protelitycznymi degradującymi białka macierzy zewnątrzkomórkowej.

Wraz ze swymi specyficznymi inhibitorami – tkankowymi inhibitorami metaloproteaz (tissue inhibitors of metalloproteinases – TIMPs), biorą udział w rozprzestrzenianiu się nowotworów złośliwych. Przeprowadzone w ostatnich latach badania wykazały, że metaloproteazy i ich inhibitory odgrywają istotną rolę w progresji raka jajnika uczestnicząc zarówno w miejscowym wzrastaniu guza jak i szerzeniu się nowotworu drogą płynu otrzewnowego.

Ocena stężenia niektórych metaloproteaz i ich inhibitorów w surowicy krwi okazała się być przydatna w diagnostyce różnicowej pomiędzy złośliwymi a granicznymi i łagodnymi guzami jajnika.

W szeregu badań wykazano, że ekspresja metaloproteaz w guzach pierwotnych, a także w zmianach przerzutowych, ma znaczenie prognostyczne. Ponadto przedoperacyjna ocena stężenia TIMP-1 w surowicy krwi pozwala na wyselekcjonowanie przypadków raka jajnika o agresywnym fenotypie i niekorzystnym rokowaniu.

Pomimo dużych oczekiwań, zastosowanie syntetycznych inhibitorów metaloproteaz nie przyniosło korzyści w leczeniu raka jajnika.

Słowa kluczowe: **metaloproteazy macierzowe / tkankowe inhibitory metaloproteaz / rak jajnika /**

Adres do korespondencji:

Tomasz Rechberger
II Katedra i Klinika Ginekologii Uniwersytetu Medycznego w Lublinie
20-054 Lublin, ul. Jaczewskiego 8
tel. 081 7244268, fax. 0817244849
e-mail: rechbergt@yahoo.com

Otrzymano: 15.10.2008
Zaakceptowano do druku: 15.12.2008