

## Показатели клеточного и гуморального иммунитета у беременных с хронической герпетической (ВПГ I, II) инфекцией

В. А. Тупиков, Д. Н. Гафурова, Н. М. Эрлихман, Е. В. Первушина

НИИ иммунологии, кафедра акушерства и гинекологии №2 ГОУ ВПО «Челябинская государственная медицинская академия Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию»

### Резюме

Проведено клинико-лабораторное обследование 110 беременных с хронической герпетической (ВПГ I, II) инфекцией, по результатам которого было произведено разделение пациенток на группы (1-ая группа — 48 беременных женщин с инфекцией в стадии активации, 2-ая группа — 62 беременные женщины с инфекцией в латентной стадии). В группу контроля были включены 16 практически здоровых беременных женщин. Нами изучен иммунный статус беременных женщин с хронической герпетической (ВПГ I, II) инфекцией в активной и латентной стадиях. По результатам проведенных исследований у пациенток первой и второй групп были выявлены существенные отличия иммунологических показателей (как клеточного, так и гуморального иммунитета) периферической крови от аналогичных показателей пациенток группы контроля. При этом было доказано, что изменения в показателях клеточного и гуморального иммунитета у женщин первой и второй групп имели однонаправленный характер и наиболее выражены у респондентов с хронической герпетической (ВПГ I, II) инфекцией в стадии активации.

**Ключевые слова:** беременность, герпетическая инфекция, вирус простого герпеса I, II типа, иммунологические факторы.

### Введение

В настоящее время у акушеров-гинекологов и неонатологов не вызывает сомнения клиническая значимость проблем, связанных с вирусной инфекцией у беременных и новорожденных. Европейским региональным бюро ВОЗ вирусные поражения урогенитального тракта женщин (герпетическая, цитомегало- и папилломавирусная инфекции) внесены в группу болезней, которые определяют будущее инфекционной патологии. Среди них особое место принадлежит герпетической (ВПГ) инфекции, которая до настоящего времени остается недостаточно изученной инфекционной патологией [1, 2, 3].

Вирус простого герпеса является одним из наиболее распространенных возбудителей гер-

петической инфекции, играющих важную роль в патологии беременности и структуре перинатальной смертности. В публикациях многих авторов доказана роль вируса простого герпеса (30-50%) в генезе самопроизвольных выкидышей, неразвивающейся беременности, преждевременных родов и внутриутробной инфекции плода и новорожденного [4, 2, 3].

Частота встречаемости генитального герпеса среди женщин репродуктивного возраста составляет до 25% и неуклонно растет с каждым годом. Рост заболеваемости в значительной мере связан с распространением бессимптомной и недиагностированной герпетической (ВПГ) инфекции [1].

Результаты многих исследований свидетельствуют о том, что течение и исход герпетической (ВПГ) инфекции, а также эффективность ее лечения во многом зависят от состояния иммунной системы организма [5, 6, 7]. В настоящее время герпетическая (ВПГ) инфекция рассматривается как инфекционная (приобретенная) болезнь иммунной системы, при которой длительная персистенция вируса сопровождается инфицированием всех видов кле-

- В. А. Тупиков — очный аспирант и научный сотрудник НИИ иммунологии ГОУ ВПО «ЧелГМА Росздрава»;  
Д. Н. Гафурова — заочный аспирант кафедры акушерства и гинекологии №2 ГОУ ВПО «ЧелГМА Росздрава», врач акушер-гинеколог МУЗ ГКБ 8;  
Н. М. Эрлихман — врач акушер-гинеколог клиники ГОУ ВПО «ЧелГМА Росздрава»;  
Е. В. Первушина — очный аспирант кафедры акушерства и гинекологии №2 ГОУ ВПО «ЧелГМА Росздрава».

ток иммунной системы, что приводит их к функциональной недостаточности и способствует формированию иммунодефицита [4, 7, 8]. Показано, что основная роль в формировании противогерпетического иммунитета принадлежит клеточным механизмам, функциональное состояние которых определяет как исход первичного инфицирования, так частоту и напряженность рецидивов заболевания [3]. Однако в работах большинства авторов не уточняется характер иммунологических нарушений в зависимости от различных вариантов течения герпетической (ВПГ) инфекции. В современной литературе существуют разноречивые данные касающиеся терминологии различных форм и вариантов течения герпетической (ВПГ I, II) инфекции, нет единой общепринятой ее классификации.

**Цель настоящей работы.** Изучить иммунный статус беременных женщин с хронической герпетической (ВПГ I, II) инфекцией в стадии активации и латентного течения.

### Материалы и методы

Для достижения поставленной цели нами было проведено клинико-иммунологическое обследование 110 беременных с хронической герпетической (ВПГ I, II) инфекцией. Для проведения данного исследования женщины были подобраны методом случайной выборки, по мере обращения. Средний возраст обследованных беременных женщин составил  $27,37 \pm 1,55$  лет. Диагноз хронической герпетической (ВПГ I, II) инфекции ставился на основании данных анамнеза, жалоб больных, результатов клинико-лабораторного обследования (наличие или отсутствие клинических проявлений генитального герпеса, определение ДНК вируса простого герпеса I, II типов в репродуктивном тракте, наличие специфических иммуноглобулинов класса M и G в периферической крови этих женщин).

Для оценки иммунного статуса в периферической крови было определено абсолютное число лейкоцитов, процент жизнеспособных клеток, лейкоцитарная формула, абсолютное и относительное количество лимфоцитов, а также содержание их субпопуляций (CD<sub>3</sub>, CD<sub>4</sub>, CD<sub>8</sub>, CD<sub>10</sub>, CD<sub>11b</sub>, CD<sub>16</sub>, CD<sub>20</sub>, CD<sub>25</sub>, CD<sub>34</sub>, CD<sub>56</sub>, CD<sub>95</sub>, HLA-DR). Для изучения функциональной активности нейтрофилов определялась лизосомальная активность, фаго-

Таблица 1. Клеточные факторы системного иммунитета беременных женщин с хронической герпетической (ВПГ I, II) инфекцией

Показатель	Контрольная группа	1-ая группа	2-ая группа
Количество лейкоцитов, $\times 10^9 / л$	5,95 $\pm$ 0,66	6,86 $\pm$ 0,23	6,78 $\pm$ 0,29
Количество нейтрофилов, $\times 10^9 / л$	3,67 $\pm$ 0,43	4,94 $\pm$ 0,22 *	5,17 $\pm$ 0,26 *
Количество нейтрофилов, %	61,00 $\pm$ 1,33	70,68 $\pm$ 1,65 *	75,38 $\pm$ 1,96 *
Количество моноцитов, $\times 10^9 / л$	0,34 $\pm$ 0,06	0,56 $\pm$ 0,04 *	0,47 $\pm$ 0,03 **, **
Количество моноцитов, %	5,25 $\pm$ 0,42	8,09 $\pm$ 0,41 *	6,84 $\pm$ 0,37 **, **
Количество лимфоцитов, $\times 10^9 / л$	1,88 $\pm$ 0,20	1,29 $\pm$ 0,09 *	1,02 $\pm$ 0,06 *
Количество лимфоцитов, %	32,00 $\pm$ 1,18	19,83 $\pm$ 1,55 *	15,92 $\pm$ 0,89 *
НСТ-тест спонтанный, у.е.	0,40 $\pm$ 0,03	0,54 $\pm$ 0,04	0,53 $\pm$ 0,04
НСТ-тест спонтанный, %	26,25 $\pm$ 1,24	32,67 $\pm$ 2,01	33,03 $\pm$ 2,04
НСТ-тест индуцированный, у.е.	0,73 $\pm$ 0,04	0,74 $\pm$ 0,05	0,79 $\pm$ 0,05
НСТ-тест индуцированный, %	46,00 $\pm$ 1,35	44,12 $\pm$ 2,46	46,30 $\pm$ 2,63
Функциональный резерв нейтрофилов	1,94 $\pm$ 0,09	1,64 $\pm$ 0,11 *	1,91 $\pm$ 0,14
Лизосомальная активность, у.е.	264,00 $\pm$ 14,55	262,76 $\pm$ 9,97	261,16 $\pm$ 11,99
Активность фагоцитоза, %	56,00 $\pm$ 3,67	46,39 $\pm$ 1,80 *	47,55 $\pm$ 2,47 *
Интенсивность фагоцитоза, у.е.	2,36 $\pm$ 0,14	1,44 $\pm$ 0,10 *	1,70 $\pm$ 0,11 **, **
Фагоцитарное число	4,34 $\pm$ 0,27	3,00 $\pm$ 0,17 *	3,48 $\pm$ 0,14 **, **
CD <sub>3</sub> , %	40,38 $\pm$ 3,80	32,06 $\pm$ 1,73	39,05 $\pm$ 1,81 **
CD <sub>4</sub> , %	27,63 $\pm$ 2,14	23,47 $\pm$ 1,11 *	26,42 $\pm$ 1,09 **
CD <sub>8</sub> , %	14,38 $\pm$ 0,77	20,73 $\pm$ 0,79 *	19,92 $\pm$ 0,70 *
CD <sub>4</sub> / CD <sub>8</sub>	1,92 $\pm$ 0,07	1,17 $\pm$ 0,05 *	1,39 $\pm$ 0,06 **, **
CD <sub>10</sub> , %	3,25 $\pm$ 0,21	7,26 $\pm$ 0,48 *	9,19 $\pm$ 0,60 **, **
CD <sub>11b</sub> , %	17,00 $\pm$ 1,18	12,80 $\pm$ 0,64 *	17,41 $\pm$ 0,87 **
CD <sub>16</sub> , %	10,00 $\pm$ 0,73	14,98 $\pm$ 0,99 *	16,08 $\pm$ 1,04 *
CD <sub>20</sub> , %	15,38 $\pm$ 1,34	18,86 $\pm$ 0,96	18,08 $\pm$ 1,14
CD <sub>25</sub> , %	7,75 $\pm$ 0,38	10,39 $\pm$ 0,69	11,22 $\pm$ 0,75 *
CD <sub>34</sub> , %	3,00 $\pm$ 0,41	7,18 $\pm$ 0,62 *	8,30 $\pm$ 0,50 *
CD <sub>56</sub> , %	9,00 $\pm$ 0,75	12,23 $\pm$ 0,72 *	12,27 $\pm$ 0,62 *
CD <sub>95</sub> , %	13,50 $\pm$ 1,61	17,05 $\pm$ 0,86 *	16,33 $\pm$ 1,25
HLA-DR, %	9,25 $\pm$ 0,38	14,52 $\pm$ 0,92 *	14,84 $\pm$ 1,14 *

Примечание. \* — различия статистически значимы в сравнении с показателями практически здоровых беременных женщин,  $p < 0,05$  (критерий Манна-Уитни);

\*\* — различия статистически значимы в сравнении с показателями беременных женщин с хронической герпетической (ВПГ) инфекцией в стадии активации,  $p < 0,05$  (критерий Манна-Уитни).

цитарная функция, кислородзависимый метаболизм с помощью спонтанного и индуцированного НСТ-теста. Количество иммуноглобулинов класса А, М, G в сыворотке крови определяли методом иммуноферментного анализа.

Исследование уровня компонентов комплемента (C<sub>1</sub>, C<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>, C<sub>4</sub>, C<sub>5</sub>, CH<sub>50</sub>) проводилось методом молекулярного титрования. Определение содержания цитокинов в периферической крови (ИЛ-1α, ИЛ-1β, ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-8, ИЛ-10, ФНО-α, ИФН-α, ИФН-γ и РАИЛ-1) проводилось методом иммуноферментного анализа с использованием реактивов ООО «Цитокин» (г. Санкт-Петербург).

Полученные результаты исследования были подвергнуты обработке общепринятыми методами вариационной статистики с вычислением средней арифметической и ее стандартной ошибки (M±m).

О статистической значимости показателей сравниваемых групп судили по непараметрическим критериям Манна-Уитни и Вальда-Вольфовица.

Таблица 2. Гуморальные факторы системного иммунитета беременных женщин с хронической герпетической (ВПГ I, II) инфекцией

Показатель	Контрольная группа	1-ая группа	2-ая группа
Ig A, г/л	1,65±0,19	1,52±0,08	1,56±0,07
Ig M, г/л	1,48±0,06	1,30±0,05 *	1,25±0,04 *
Ig G, г/л	7,92±0,51	8,59±0,20	8,59±0,23
C <sub>1</sub> , x 10 <sup>9</sup> /мл	92,56±2,41	98,91±2,48	103,01±2,16 *
C <sub>2</sub> , x 10 <sup>9</sup> /мл	95,46±4,23	86,03±2,70	90,38±2,38
C <sub>3</sub> , x 10 <sup>9</sup> /мл	97,40±1,99	90,84±2,62	98,52±2,18 **
C <sub>4</sub> , x 10 <sup>9</sup> /мл	87,11±1,51	100,94±2,87 *	108,85±2,96 *,**
C <sub>5</sub> , x 10 <sup>9</sup> /мл	87,93±1,28	100,27±2,99 *	100,79±3,35 *
CH <sub>50</sub>	59,40±1,06	61,98±1,00	60,62±0,95
ЦИК, у.е.	103,38±13,54	97,05±4,88	99,75±4,48
ИЛ-1α, пг/мл	8,54 ± 0,64	9,71 ± 0,52	9,04±0,48
ИЛ-1β, пг/мл	8,57 ± 0,34	6,19 ± 0,46 *	8,45±0,62 **
ИЛ-4, пг/мл	2,16 ± 0,30	1,19 ± 0,08 *	1,55±0,13
ИЛ-8, пг/мл	26,08 ± 1,76	41,66 ± 3,22 *	32,41±1,85 **
ФНО-α, пг/мл	1,88 ± 0,15	1,91 ± 0,09	1,94±0,11
ИФН-α, пг/мл	5,36 ± 0,38	7,13 ± 0,33 *	6,57±0,34
ИФН-γ, пг/мл	85,93 ± 9,88	31,96 ± 1,76 *	57,39±3,91 *,**
РАИЛ-1, пг/мл	44,31 ± 3,40	140,38 ± 9,21 *	93,21±6,60 *,**

Примечание. \* — различия статистически значимы в сравнении с показателями практически здоровых беременных женщин, p<0,05 (критерий Манна-Уитни);

\*\* — различия статистически значимы в сравнении с показателями беременных женщин с хронической герпетической (ВПГ) инфекцией в стадии активации, p<0,05 (критерий Манна-Уитни).

## Результаты исследования

По результатам клинико-лабораторного обследования все беременные женщины с хронической герпетической (ВПГ I, II) инфекцией были разделены на 2 группы. Первую группу (1-ая группа) респондентов составили 48 беременных женщин, у которых на момент осмотра имелись клинические проявления герпетической (ВПГ I, II) инфекции, определялось наличие или отсутствие ДНК вируса простого герпеса I, II типов, либо в периферической крови имело место наличие специфических иммуноглобулинов класса M и обязательно присутствовали иммуноглобулины класса G в различных титрах (хроническая герпетическая (ВПГ I, II) инфекция, стадия активации). Вторую группу (2-ая группа) обследованных пациенток составили 62 беременные женщины, у которых на момент осмотра отсутствовали клинические проявления герпетической (ВПГ I, II) инфекции, но имелись анамнестические данные о наличии клинических или лабораторных признаков герпетической (ВПГ I, II) инфекции в прошлом. При обследовании пациенток данной группы не было обнаружено ДНК

вируса простого герпеса I, II типов, в периферической крови отсутствовали специфические иммуноглобулины класса M, при этом всегда определялись специфические иммуноглобулины класса G в различных титрах (хроническая герпетическая (ВПГ I, II) инфекция, латентная стадия). Контрольную группу составили 16 практически здоровых беременных женщин.

Изучение клеточных факторов системного иммунитета выявило (табл. 1), что при хронической герпетической (ВПГ I, II) инфекции общее количество лейкоцитов в периферической крови не превышало данное количество в контрольной группе. Общее количество нейтрофилов и моноцитов в периферической крови беременных женщин с хронической герпетической (ВПГ I, II) инфекцией было существенно выше, а общее количество лимфоцитов существенно ниже по сравнению с пациентами группы контроля.

Функциональный резерв нейтрофилов у беременных с хронической герпетической (ВПГ I, II) инфекцией был достоверно снижен. Фагоцитарная функция у респондентов с герпетической (ВПГ I, II) инфекцией была подавлена, что проявлялось низкими значениями активности и интенсивности фагоцитоза, а также снижением фагоцитарного числа.

При изучении субпопуляционного состава лимфоцитов было зарегистрировано снижение числа CD<sub>3</sub>, CD<sub>4</sub>-лимфоцитов при одновременном повышении содержания CD<sub>8</sub>, CD<sub>10</sub>, CD<sub>16</sub>, CD<sub>25</sub>, CD<sub>34</sub>, CD<sub>56</sub>, CD<sub>95</sub> и HLA-DR-лимфоцитов у пациенток с хронической герпетической (ВПГ I, II) инфекцией. Уровень CD<sub>20</sub>-лимфоцитов не отличался от данного показателя у женщин контрольной группы.

При изучении показателей гуморального иммунитета (табл. 2) у респондентов с хронической герпетической (ВПГ I, II) инфекцией нами было зарегистрировано снижение содержания сывороточных иммуноглобулинов класса M, а также имела место дисконформитетия.

Изучение уровня цитокинов периферической крови женщин с хронической герпетической (ВПГ I, II) инфекцией выявило статистически значимое снижение уровня ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-4 и ИФН- $\gamma$ , при одновременном статистически значимом повышении уровня ИЛ-8, ИФН- $\alpha$  и РАИЛ-1 по сравнению с аналогичными показателями группы контроля. Уровни ИЛ-1 $\alpha$  и ФНО- $\alpha$  у беременных с хронической герпетической (ВПГ I, II) инфекцией имели тенденцию к увеличению и достоверно не отличались от аналогичных показателей контрольной группы. Необходимо отметить, что у пациенток с хронической герпетической (ВПГ I, II) инфекцией, как в стадии активации, так и в латентной стадии, изменения в показателях клеточного и гуморального иммунитета имели однонаправленный характер, при этом более выраженные изменения имели место у беременных женщин с инфекцией в стадии активации.

## Обсуждение

При изучении клеточных факторов системного иммунитета беременных женщин с хронической герпетической (ВПГ I, II) инфекцией зарегистрировано изменение субпопуляционного состава лимфоцитов периферической крови, что свидетельствует о развитии дисфункции иммунной системы. Выявленное увеличение содержания CD<sub>95</sub>-клеток иллюстрирует повышенную готовность лимфоцитов периферической крови к апоптозу у пациенток с хронической герпетической (ВПГ I, II)

инфекцией. Полученные результаты не противоречат данным большинства литературных источников, согласно которым при хронических вирусных инфекциях отмечаются нарушения в системе противoinфекционной защиты и выявляются признаки умеренно выраженного иммунодефицита в Т-звене иммунитета [2, 4, 7].

В результате проведенных исследований установлено, что у беременных женщин с хронической герпетической (ВПГ I, II) инфекцией в периферической крови имел место высокий уровень провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 $\alpha$ , ИЛ-8, ФНО- $\alpha$ ), свидетельствующий об активации макрофагального звена иммунной системы, так как высвобождение иммунорегуляторных факторов, участвующих в патогенезе развития воспалительных реакций характеризует прежде всего функциональное состояние мононуклеарных фагоцитов. Нами было установлено снижение уровня ИЛ-4 у беременных женщин с хронической герпетической (ВПГ I, II) инфекцией по сравнению с аналогичным показателем группы контроля, что, по-видимому, свидетельствует о смещении акцента в цитокиновой сети с Th<sub>2</sub> на Th<sub>1</sub>-зависимый путь иммунного ответа.

При этом необходимо отметить, что у пациенток с хронической герпетической (ВПГ I, II) инфекцией, как в активной, так и в латентной стадиях инфекции, изменения в показателях клеточного и гуморального иммунитета имели однонаправленный характер, при этом более выраженные изменения имели место у беременных женщин с инфекцией в стадии активации.

## Литература

1. Серов В. Н., Гуртова Б. Л., Орджоникидзе Н. В., Тютюник В. Л., Зайдиева З. С. Герпетическая инфекция в акушерстве. М.: Издательство «Радуга», 2001; 30 с.
2. Макацария А. Д., Долгушина Н. В. Герпетическая инфекция. Антифосфолипидный синдром и синдром потери плода. М.: Издательство «Триада-Х», 2004; 80 с.
3. Исаков В. А., Архипова Е. И., Исаков Д. В. Герпесвирусные инфекции человека. СПб.: Издательство «СпецЛит», 2006; 303 с.
4. Сидельникова В. М. Привычная потеря беременности. М.: Издательство «Триада-Х», 2000.
5. Одокиенко А. Ю. Особенности клинико-иммунологического статуса больных герпетической инфекцией и выбор рациональной иммунотропной фармакотерапии (дисс. ... канд. мед. наук). Омск, 2004; 172 с.
6. Долгушина Н. В., Макацария А. Д. Вирусные инфекции у беременных. М.: Издательство «Триада-Х», 2004; 144 с.
7. Сухих Г. Т., Ванько Л. В. Иммунология беременности. М.: Издательство РАМН, 2003; 400с.
8. Семенова Т. Б., Молочков В. А. Генитальный герпес. Клиника, диагностика, лечение и профилактика. М.: Издательство «ММА», 2005; 66 с.