

СОСТОЯНИЕ ИММУНИТЕТА И ТЕЧЕНИЕ ИНФЕКЦИОННОГО ПРОЦЕССА У БЕРЕМЕННЫХ С НЕДИФФЕРЕНЦИРОВАННЫМИ ФОРМАМИ ДИСПЛАЗИИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ, НОСИТЕЛЕЙ СЕМЕЙСТВА ГЕРПЕС-ВИРУСОВ

Дорохова Л.Н.

Муниципальное управление здравоохранения «Детская городская клиническая больница № 5», г. Кемерово

Резюме. У беременных женщин ($n = 51$) с недифференцированными формами дисплазии соединительной ткани, носителей семейства герпес-вирусов — цитомегаловируса и вируса простого герпеса, выявлена абсолютная и относительная недостаточность $CD3^+$ лимфоцитов, с дефицитом регуляторной субпопуляции Т-лимфоцитов $CD4^+$ Т-хелперов и увеличение относительного числа $CD16^+$ лимфоцитов (NK клеток) и $CD20^+$ В-лимфоцитов; преобладание уровня IgM и уменьшение уровня IgA. Нарушения в системе клеточного и гуморального иммунитета у таких пациентов были более выражены, чем у женщин без недифференцированных форм дисплазии соединительной ткани ($n = 50$), что привело к увеличению частоты реализации инфекции в виде воспалительного поражения плаценты с формированием вторичной плацентарной недостаточности и худшими перинатальными исходами. Полученные результаты обосновывают необходимость вторичной профилактики у беременных с недифференцированными формами дисплазии соединительной ткани, носителей семейства герпес-вирусов.

Ключевые слова: дисплазия соединительной ткани, беременность, вирус простого герпеса, цитомегаловирус, иммунитет.

Dorohova L.N.

IMMUNITY AND DYNAMICS OF INFECTIONS IN HERPESVIRUS-CARRYING PREGNANT WOMEN WITH UNDIFFERENTIATED FORMS OF CONNECTIVE TISSUE DYSPLASIA HERPES VIRUSES

Abstract. We have studied some immune parameters in pregnant women with undifferentiated forms of connective tissue dysplasia ($n = 51$), who harboured herpesviruses, i.e., cytomegalovirus and Herpes Simplex virus. A relative insufficiency of $CD3^+$ lymphocytes, along with deficiency of $CD4^+$ T cells, and predominance of $CD16^+$ cells (NK cells), and $CD20^+$ cells were revealed, accompanied by increase in IgM and the decrease in IgA and IgG levels. Disturbances of cellular and humoral immunity in such patients were more expressed than in women without undifferentiated forms of connective tissue dysplasia ($n = 50$), being associated with increased frequency of infection manifesting as inflammatory placental lesion with secondary placental insufficiency and more pessimistic perinatal outcomes. The results obtained justify a need for second preventive measures in pregnant, herpesvirus-carrying women with undifferentiated connective tissue dysplasia. (*Med. Immunol.*, 2011, vol. 13, N 2-3, pp 175-180)

Адрес для переписки:

Дорохова Лариса Николаевна
650003, г. Кемерово, ул. Марковцева, 16а-5.
Тел.: (3842) 73-02-12.
E-mail: dorohova 3103@ mail.ru

Keywords: connective tissue dysplasia, pregnancy, Herpes Simplex virus, cytomegalovirus, immunity.

Введение

Особый интерес к беременным, носителям семейства герпес-вирусов (СГВ) — цитомегаловируса и вируса простого герпеса обусловлен высокой распространенностью инфекции среди беременных женщин, достигающей 26% в общей популяции, и тяжестью осложнений, возникающих при внутриутробном инфицировании плодного яйца [4]. Беременность вследствие своего иммуносупрессивного влияния может препятствовать естественной противовирусной резистентности и способствовать более сильному развитию вирусной инфекции [7]. Несмотря на физиологическую гравидарную иммуносупрессию, реализация СГВ, при ее персистенции, возникает не у всех беременных. Считается, что риск неблагоприятной реализации инфекционного процесса многократно повышается у пациентов с иммунопатологией [13]. К этой категории лиц относятся беременные с врожденной недостаточностью соединительной ткани или, как ее еще называют, недифференцированными формами дисплазии соединительной ткани (НФДСТ). НФДСТ является широко распространенной патологией, достигая 25% в общей популяции, причем чаще этим заболеванием страдают женщины [5, 12]. Клинические наблюдения показали, что пациенты с НФДСТ относятся к категории часто болеющих людей, что обусловлено нарушениями в системе гуморального и клеточного иммунитета [12]. Таким образом, определение состояния иммунитета и течения инфекционного процесса у беременных с НФДСТ, носителей СГВ позволит оптимизировать прогноз и профилактику акушерских и перинатальных осложнений у этой категории лиц.

Материалы и методы

Методом сплошной выборки у 600 женщин во 2 триместре беременности выявлялась персистирующая инфекция СГВ. Вирусная инфекция верифицировалась на основании серологического исследования, при котором определялся уровень специфических иммуноглобулинов класса IgG и IgM к ЦМВ и ВПГ в сыворотке крови методом ИФА с использованием тестовых си-

стем ЗАО «Вектор-Бест»; выделения ДНК ЦМВ и ВПГ методом ПЦР в реальном времени. Критериями включения беременных в исследования являлось отсутствие тяжелых осложнений беременности (тяжелая преэклампсия) и декомпенсированной соматической патологии, информированное согласие на проведение исследования. Критериями исключения являлись тяжелые осложнения беременности (тяжелая преэклампсия) и декомпенсированная соматическая патология, отказ от проведения исследования. Носительство СГВ было выявлено у 101 беременной женщины.

Все пациентки были обследованы, с целью выявления фенотипических проявлений НФДСТ при помощи функциональных и оценочных проб, предложенных В.М. Яковлевым (1994) [9]. Клинически значимым считалось наличие у беременной 5 и более стигм дизэмбриогенеза — предикторов НФДСТ [5].

После обследования все беременные были разделены на три группы: основную (n = 51), сравнения (n = 50) и контроля (n = 32), критерии включения представлены в таблице 1. У всех женщин проведена проспективная оценка течения беременности; все пациентки были проконсультированы терапевтом, хирургом, офтальмологом, для выявления висцеральной патологии, относящейся к клиническим проявлениям НФДСТ.

У всех женщин во втором триместре беременности проведен забор венозной крови из локтевой вены натощак; на проточных цитометрах FACScan (Becton Dickinson) и FC-500 (Becman-Coulter) выполнена иммунограмма второго уровня с определением популяций и субпопуляций лимфоидных клеток методом иммунофлюоресценции.

Методами иммуноэлектрофореза и преципитации в геле проведено качественное исследование иммуноглобулинов, методом радиальной иммунодиффузии в геле — количественное содержание иммуноглобулинов.

У всех женщин проведено гистологическое исследование последов [4] и выполнена идентификация антигенов СГВ в тканях плаценты методом реакции иммунофлюоресценции.

ТАБЛИЦА 1. ГРУППЫ ОБСЛЕДОВАННЫХ ЖЕНЩИН

	Основная группа n = 51	Группа сравнения n = 50	Контрольная группа n = 32
Критерии включения	НФДСТ+ СГВ+	НФДСТ- СГВ+	НФДСТ- СГВ-
Критерии исключения	НФДСТ- СГВ-	НФДСТ+ СГВ-	НФДСТ+ СГВ+

У всех новорожденных проводилась клиническая оценка инфицирования СГВ; в сомнительных случаях проводилось выделение в биологических жидкостях новорожденного ДНК ЦМВ и ВПГ методом ПЦР в реальном времени.

Выборочные параметры, приводимые в таблицах, имеют следующие обозначения: М — среднее, σ — стандартное отклонение, n — объем анализируемой подгруппы, p — достигнутый уровень значимости. Для проверки нормальности распределения показателей применялся критерий Колмогорова—Смирнова. В случае нормального распределения, статистически значимое различие выборочных средних проверялось при помощи t — критерия Стьюдента; в других случаях использовался непараметрический критерий Манна—Уитни. Проверка статистической значимости различий между относительными частотами двух или большего числа событий осуществлялась при помощи критерия χ^2 .

Результаты

Фенотипические и висцеральные проявления НФДСТ у обследованных женщин представлены в таблице 2.

Течение беременности в первом триместре у женщин основной группы чаще осложнялось угрожающим выкидышем, требовавшим стационарного лечения (58,8% в основной группе и 34% в группе сравнения, $p = 0,021$; 15,6% в группе контроля, $p < 0,001$). Во втором триместре беременности у женщин основной группы чаще выявлялась угроза выкидыша (50,9% в основной группе и 28% в группе сравнения, $p = 0,031$; в группе контроля 21,8%, $p = 0,016$); обострение герпетической инфекции (17,6% и 2% соответственно, $p = 0,021$; 0% в группе контроля). В третьем триместре у женщин основной группы чаще выявлялись угрожающие роды (37,3% в основной группе и 18% в группе сравнения, $p = 0,05$; 0% в группе контроля); маловодие (25,5% и 8% соответственно

ТАБЛИЦА 2. ФЕНОТИПИЧЕСКИЕ И ВИСЦЕРАЛЬНЫЕ ПРОЯВЛЕНИЯ НФДСТ У ОБСЛЕДОВАННЫХ ЖЕНЩИН

Стигмы дизэмбриогенеза	Основная группа n = 51		Группа сравнения n = 50		Контрольная группа n = 32	
	абс	%	абс	%	абс	%
Косметический синдром						
Низкий лоб	4	7,8	1	2	-	-
Гиперрастяжимая кожа	4	7,8	1	2	-	-
Гиперпигментированные пятна	19	37,3	-	-	-	-
Приращенные мочки ушей	19*	37,3	2	4	-	-
Большие оттопыренные уши	5	9,8	-	-	-	-
Гиперрастяжимая кожа	4	7,8	1	2	-	-
Клапанный синдром						
Пролапс митрального клапана	18*	35,2	2	4	1	3,1
Торакo-диафрагмальный синдром						
Астеническая грудная клетка	15	29,4	-	-	-	-
Сколиоз	12*	23,5	2	4	-	-
Патологии органа зрения						
Нарушение рефракции	14*	27,5	5	10	1	3,1
Мышечный						
Диастаз прямых мышц живота	6	11,8	-	-	-	-
Гипотрофия мышц	8	15,6	-	-	-	-
Гипотония мышц	11*	21,5	2	4	-	-
Суставной						
Сандалевидная щель пальцев стопы	6	11,8	-	-	-	-
Гипермобильность суставов	9	17,6	-	-	-	-
Привычные вывихи	7	13,7	-	-	-	-

Примечание. * — $p < 0,001$.

но, $p = 0,037$; 3,1% в группе контроля, $p = 0,019$); синдром задержки внутриутробного развития плода (78,4% и 58% соответственно, $p = 0,046$; 34,4% в группе контроля, $p < 0,001$).

Показатели иммунного статуса у женщин сравниваемых групп представлены в таблице 3.

Исходы родов для плода и антропометрические показатели новорожденных у обследованных женщин представлены в таблице 4.

Данные гистологического исследования и РИФ на ЦМВ и ВПГ плацент у обследованных женщин представлены в таблице 5.

ТАБЛИЦА 3. ПОКАЗАТЕЛИ ГУМОРАЛЬНОГО И КЛЕТОЧНОГО ИММУНИТЕТА У ОБСЛЕДОВАННЫХ ЖЕНЩИН ($M \pm \sigma$)

Иммунологические показатели	Основная группа n = 51	Группа сравнения n = 50	Контрольная группа n = 32
Лейкоциты	5,58±1,2*	6,60±1,1	6,84±1,2
Лимфоциты	1,7±0,7*	2,2±0,6	2,3±0,7
Лимфоциты, %	29,7±7,5	33,1±8,5	33,5±7,0
CD3, абс	0,7±0,4*	1,1±0,4*	1,4±0,5
CD3, %	43,6±8,0*	49,5±8,8*	60,1±13,2
CD4, абс	0,6±0,3*	0,8±0,3	0,9±0,3
CD4, %	34,4±4,1*	36,8±3,9	39,1±4,6
CD8, абс	0,3±0,2*	0,4±0,1	0,5±0,2
CD8, %	20,4±2,3	20,5±2,8	21,1±3,1
CD16, абс	0,26±0,12	0,30±0,09	0,29±0,08
CD16, %	15,7±3,3*	14,2±2,1	13,1±2,5
CD20, абс	0,17±0,08	0,19±0,08	0,23±0,08
CD20, %	10,2±2,9	8,8±2,7	10,4±2,8
CD4/CD8	1,57±0,2*	1,7±0,2	1,8±0,2
IgM, г/л	1,87±0,28*	1,72±0,15	1,54±0,17
IgA, г/л	1,20±0,24*	1,52±0,25*	1,72±0,23
IgG, г/л	9,21±1,16	8,1±1,26	10,6±0,56

Примечание. * – $p < 0,001$.

ТАБЛИЦА 4. СОСТОЯНИЕ НОВОРОЖДЕННЫХ У ОБСЛЕДОВАННЫХ ЖЕНЩИН ($M \pm \sigma$)

Параметры	Основная группа n = 51	Группа сравнения n = 50	Контрольная группа n = 32	P1	P2
Антропометрические данные новорожденных					
Средняя масса, г	3001,3±579	3568,3±525	3332,2±463	0,000	0,008
Средний рост, см	50,6±3,4	52,6±2,4	51,9±1,9	0,000	0,052
Окружность головки, см	31,8±2,5	34,4±1,0	33,5±1,4	0,000	0,000
Окружность грудной клетки	32,1±1,7	33,8±1,3	33,0±1,8	0,000	0,024
Оценка по Апгар на первой минуте					
До 7 баллов	17,6%	2%	-	0,021	0,031
7 баллов и выше	82,4%	98	100	0,021	0,031
Оценка по Апгар на пятой минуте					
До 7 баллов	13,7%	-	-	0,020	0,074
7 баллов и выше	86,3%	100%	100	0,020	0,074

Примечание. P1 – основная группа и группа сравнения; P2 – основная группа и контрольная группа.

ТАБЛИЦА 5. ГИСТОЛОГИЯ И РИФ НА ЦМВ И ВПГ ПЛАЦЕНТ У ОБСЛЕДОВАННЫХ ЖЕНЩИН

Показатель	Основная группа n = 51	Группа сравнения n = 50	Контрольная группа n = 32	P1	P2
	%	%	%		
Гистология плаценты					
Субкомпенсированная плацентарная недостаточность гиперпластическая форма	15,6	36	12,5	0,035	0,935
Субкомпенсированная плацентарная недостаточность гипопластическая форма	43,1	10	3,1	0,000	0,000
Серозный децидуит	11,8	-	3,1	0,038	0,331
Мембранит	2	2	3,1	0,484	0,690
Субхориальный интервиллузит	3,9	2	-	0,986	0,690
Виллузит	2	-	-	0,992	0,813
Гипоплазия плаценты	17,6	-	-	0,006	0,031
Плацента 3 триместра	7,8	42	68,8	0,000	0,000
Очаговый хориоамнионит	2	6	9,4	0,596	0,313
Незрелая плацента	-	2	-	0,992	-
Реакция иммунофлюоресценции на ЦМВ и ВПГ плаценты					
Положительная	15,6	2	-	0,039	0,048
Отрицательная	84,4	98	100	0,039	0,048
ИФА плацентарной крови на ЦМВ и ВПГ					
ЦМВ	17,6	16	-	1,000	0,031
ВПГ	7,8	2	-	0,371	0,272
ЦМВ и ВПГ	74,6	82	-	0,502	0,000

Примечание. P1 – основная группа и группа сравнения; P2 – основная группа и контрольная группа.

При обследовании новорожденных во всех группах не было зарегистрировано ни одного случая внутриутробного инфицирования плода СГВ.

Обсуждение

Дисплазия соединительной ткани – генетически детерминированный системный процесс, являющийся распространенным заболеванием, клинические проявления которого встречаются у 26-80% в общей популяции человека [8, 10]. Такой разброс в частоте имеет свое объяснение. Современная классификация выделяет две основных формы ДСТ: дифференцированные и недифференцированные. Дифференцированные формы ДСТ представлены синдромами Марфана, Элерса–Данло, несовершенного остеогенеза, вялой кожи и еще более 100 синдромов в описании наследственных болезней человека Мак Кьюсика [2]. Диагностика этой группы заболеваний обычно не вызывает труда, так как они связаны с поражением конкретного типа коллагена, имеют яркие клинические проявления и хорошо изученные генетические маркеры. Проти-

воположностью им являются недифференцированные формы дисплазии соединительной ткани (НФДСТ). Отличием НФДСТ является множественность и полисистемность их клинических проявлений, и поражение разных локусов генов, кодирующих синтез коллагена, что затрудняет их генетическую классификацию и диагностику [1]. Это нашло свое отражение в полученных результатах исследования, показавшего преобладание у женщин с НФДСТ клапанного, торакодиафрагмального, мышечного, косметического синдромов и патологии органов зрения.

Интерес к течению инфекционного процесса у беременных с НФДСТ, носителей СГВ, обусловлен различием лечебно-диагностических подходов, которые применяются при персистенции вирусной инфекции у таких пациентов. Существует мнение, что нет никакой взаимосвязи между клиническими проявлениями вирусной инфекции у матери и риском внутриутробного поражения плода, а выявляемые у матери антитела к инфекционному агенту защищают плод [11]. Однако чаще всего считается, что персистирую-

шая вирусная инфекция оказывает негативное влияние на течение беременности и исход родов, особенно у женщин с врожденным или приобретенным иммунодефицитом [3].

Считается, что функциональное состояние иммунной системы при НФДСТ часто характеризуется ее недостаточностью, хотя механизмы, ее объясняющие, по сей день остаются не раскрытыми [13]. Выявленное снижение численности CD3⁺ лимфоцитов у пациенток основной группы и группы сравнения показывает, что эта особенность у женщин с НФДСТ сохраняется и при беременности.

При сравнении показателей иммунитета у беременных женщин трех групп было выявлено, что у пациенток с НФДСТ, носителей СГВ, имело место наибольшее снижение абсолютного количества лейкоцитов и лимфоцитов; недостаточность Т-лимфоцитов (CD3), CD4⁺ и CD8⁺ клеток, снижение показателя отношения CD4⁺/CD8⁺, низкое содержание IgA. Такие результаты можно объяснить как первичным иммунодефицитом этих пациенток, так и влиянием СГВ на иммунные клетки. Известно, что «заслугой» СГВ является подавление синтеза различных клеточных белков, блокирование действия интерферона, нарушение функции иммуноцитов при их непосредственном инфицировании, что может сопровождаться усугублением системного или местного иммунодефицита [3, 6].

В свою очередь, эти нарушения в системе клеточного иммунитета у женщин с НФДСТ увеличивали частоту реализации инфекционного процесса. Это косвенно проявлялось осложненным течением беременности, повышением частоты клинических проявлений фетоплацентарной недостаточности, худшими перинатальными исходами; сопровождалось более частыми обострениями вирусной инфекции во время беременности, что нашло свое отражение в высокой концентрации IgM и увеличении относительного числа CD16⁺ и CD20⁺ лимфоцитов у беременных основной группы.

Гистологическое исследование подтвердило более высокую частоту инфицирования плодного яйца у беременных с НФДСТ, носителей СГВ, которое ограничивалось плацентой, и не сопровождалась внутриутробным инфицированием плода.

Таким образом, наличие НФДСТ у беременных с персистирующей инфекцией семейства герпес-вирусов повышает риск неблагоприятной реализации инфекционного процесса, поэтому должно учитываться при составлении прогноза развития акушерских и перинатальных осложнений и обосновывает целесообразность проведения лечебно-профилактических мероприятий в течение беременности и в послеродовом периоде.

Список литературы

1. Беленький А.Г. Генерализованная гипермобильность суставов и другие соединительно-тканые синдромы // Научно-практическая ревматология. — 2001. — № 4. — С. 40-48.
2. Викторова И.А., Нечаева Г.И. Синдром Марфана в практике терапевта и семейного врача: диагностика, тактика ведения, лечение, беременность и роды // Русский медицинский журнал. — 2004. — Т. 12, № 2. — 111 с.
3. Вдовиченко Ю.П., Щербинская Е.С. Клинико-иммунологические аспекты хламидийной и цитомегаловирусной инфекций в акушерской практике. — Киев, 2001. — С. 11-17.
4. Глуховец Б.И., Глуховец Н.Г. Патология последа. — СПб.: Грааль, 2002. — 448 с.
5. Головский Б.В., Усольцева Л.В., Орлова Н.С. Наследственная дисплазия соединительной ткани в практике семейного врача // Российский семейный врач. — 2000. — № 4. — С. 52-55.
6. Долгушина Н.В., Макацария А.Д. Вирусные инфекции у беременных. Руководство для врачей. — М.: Триада-Х, 2009. — 144 с.
7. Макацария А.Д., Долгушина Н.В. Беременность, роды и послеродовый период у больных с вирусной инфекцией. — М.: Триада-Х, 2005. — С. 88-91.
8. Нечаева Г.И., Викторова И.А., Калинина И.Ю. Диагностика дисплазии соединительной ткани у лиц среднего и пожилого возраста в практике семейного врача // Российский семейный врач. — 2004. — Т. 8, № 2. — С. 47-54.
9. Яковлев В.М., Нечаева Г.И. Кардиореспираторные синдромы при дисплазии соединительной ткани (патогенез, клиника, диагностика и лечение). — Омск, 1994. — 122 с.
10. Яковлев В.М., Готов А.В., Ягода А.В. Иммунологические синдромы при наследственной дисплазии соединительной ткани. — Ставрополь, 2005. — 234 с.
11. Gandhi M., Khanna R. Human cytomegalovirus: clinical aspects, immune regulation, and emerging treatments // Lancet Infect. Dis. — 2004. — N 4. — P. 725-738.
12. Combination of cytomegalovirus enhancer with human cellular promoters for gene-induced chondrogenesis of human bone marrow mesenchymal stem cells / R. Iwai, Y. Kumagai, M. Fujiwara, S. Wakitani // J. Biosci Bioeng. — 2010. — Vol. 22. — P. 234-243.
13. Common Variable Immune Deficiency Overview / A.M. Scharenberg, M.C. Hannibal, T. Torgerson et al. // GeneReviews. — Seattle (WA): University of Washington, Seattle. — 1993-2006. — P. 21-29.

поступила в редакцию 24.02.2011

отправлена на доработку 09.03.2011

принята к печати 21.03.2011