

Імунологічні зміни у ВІЛ-позитивних вагітних із асоційованою герпетичною інфекцією

К. О. Венцківський

Перинатальний центр м. Києва

У статті наведено аналіз клінічного перебігу першої половини вагітності у ВІЛ-інфікованих пацієнток та жінок із асоційованою ВІЛ-ВПГ-інфекцією. Установлено, що разом із притаманною ВІЛ-інфікованим вагітним високою частотою інфекційних гестаційних ускладнень досліджувана група мала також значний ризик невиношування. Вивчено також особливості балансу інтерлейкінів у обстежених вагітних та їх значення у розвитку гестаційних ускладнень. **Ключові слова:** ВІЛ-інфекція, герпетична інфекція, гестаційні ускладнення, інтерлейкіни.

Інфекція, зумовлена вірусом імунодефіциту людини (ВІЛ-інфекція) через стрімкі темпи поширення та ураження репродуктивно активного прошарку населення викликає великий інтерес науковців та практичних лікарів з огляду на питання ведення вагітності, пологів та періоду новонародженості. Однією із медико-соціальних особливостей ВІЛ-інфекції є висока схильність до поєднання з іншими захворюваннями, що передаються статевим шляхом, в першу чергу – із вірусом простого герпесу (ВПГ). Притаманне ВІЛ-інфікуванню пригнічення клітинної ланки імунітету сприяють атипичному перебігу герпетичної інфекції (ГІ), формуваною нетривалою реміссією. Водночас, гестаційні зміни інфекційної резистентності в свою чергу сприяють частим та тривалим загостренням ГІ, що підвищує ризик різноманітних ускладнень вагітності, пологів та післяпологового періоду [2].

Мета дослідження: вивчення клінічних та імунологічних особливостей перебігу гестації у вагітних із асоційованою ВІЛ-ВПГ-інфекцією.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Вивчено перебіг вагітності у 54 вагітних із асоційованою ВІЛ-ВПГ-інфекцією (I – основна група), 86 вагітних із діагностованою ВІЛ-інфекцією без клінічних та лабораторних проявів ГІ (II група – група порівняння) та 50 здорових вагітних (III – контрольна група). До дослідження включено вагітних із гестаційним терміном 24–28 тиж. Дослідження проведено на базі Київського міського центру репродуктивної медицини, при включенні вагітних у дослідження дотримано всі вимоги анонімності та отримано поінформовану згоду жінок.

Шляхом ретельного вивчення медичної документації (карти амбулаторного спостереження за вагітною та історії пологів) проаналізовано частоту таких ускладнень вагітності, як загроза переривання, токсикоз першої половини вагітності та передчасних пологів, гестози, анемія та інфекційні ускладнення серед пацієнток I–III груп. Крім того, у всіх включених у дослідження вагітних вивчено концентрацію про- та протизапальних цитокінів в сироватці методом імуноферментного аналізу. Для інтерлейкіну 1 (ІЛ-1) нормальними значеннями за даними лабораторних досліджень визначено від 10 до 50 пг/мл, для ІЛ-4 – 1,0–35 пг/мл, для ІЛ-6 – 5,0–50,0 пг/мл, для ІЛ-10 – 1,0–45,0 пг/мл. Ураховуючи великий діапазон референтних значень, обстежених вагітних розподілено за принципом: нормальний, знижений та підвищений рівень відповідного класу ІЛ.

Лабораторну частину дослідження виконано на базі лабораторії «Євролаб».

Статистичне оброблення отриманих результатів здійснено за допомогою критерію кутового перетворення та обчислення коефіцієнта Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Перебіг вагітності на тлі ВІЛ-інфекції традиційно вважається таким, що має підвищений ризик інфекційно-зумовлених ускладнень. Так, серед пацієнток I–II груп більш часто мали місце прояви гострої вірусної респіраторної інфекції (ГРВІ) – майже у кожній другій. Причиною цього є ураження Т-хелперної ланки імунітету інфікованих вагітних, тобто механізму, що відповідає за визначення нового для організму вірусного агента (а саме вірусу грипу та іншим респіраторним вірусам притаманна висока мінливість) та стимуляцію В-клітин до синтезу специфічних антитіл. Цим механізмом пояснюється власне і висока схильність інфікованих до ураження ВПГ. Високу частоту неспецифічних опортуністичних інфекцій саме у вагітних інфікованих спостерігали G. Dhanasekar та співавтори (2006) [1].

Крім вірусних інфекцій, ВІЛ-інфіковані пацієнтки більш схильні до розвитку такого інфекційного ускладнення, як гестаційний пієлонефрит.

Привертає увагу частота висипань генітального герпесу (ГГ). Як це було передбачено дизайном дослідження, до II групи не включено пацієнток із зазначенням прояву ГГ протягом даної вагітності. В I групі всі вагітні мали протягом даної вагітності типові висипання на статевих органах, герпетичне походження яких було підтверджено методом ПЦР. Проте в контрольній групі 5 вагітних (10,0%) мали скарги на висипання ГГ протягом даної вагітності. Це свідчить про роль самого гестаційного процесу в провокації загострення ГГ, що полягає головним чином у типових змінах імунітету, неспецифічної та противірусної його ланок.

Крім ризику інфекційних ускладнень, перебіг вагітності на тлі асоційованої ВІЛ-ВПГ-інфекції мав і інші особливості (табл. 1). Так, загроза викидня мала місце у 48,1% жінок I групи, що значно більше, ніж в III групі. Певною мірою це можна пояснити значним нервовим стресом, що його пережила частина пацієнток основної групи та групи порівняння, дізнавшись про ВІЛ-статус. Проте загрозу викидня із вагінальною кровотечею важко пояснити лише психоемоційним стресом, адже для цього необхідне залучення більш глибоких патогенетичних механізмів.

Слід звернути увагу, що пацієнтки I групи відзначали загрозу викидня протягом даної вагітності вдвічі частіше, ніж ВІЛ-інфіковані пацієнтки II групи. Це можна пояснити особливостями імунної резистентності, що притаманні вагітності, – для розвитку наполовину гетерогенного плода в організмі вагітної спостерігаються явища пригнічення активності клітинного імунітету. Як це не парадоксально, в умовах ВІЛ-спричиненого дефекту клітинної ланки для розвитку вагітності раннього терміну створюються з імунологічної точки зору сприятливі умови. Висока частота загрози переривання вагітності на тлі вторинної інфекції, як у пацієнток II групи, зумовлена активацією гуморальної ланки імунітету, викидом прозапальних цитокінів та активацією простагландинового каскаду [1].

Ускладнення першої половини вагітності у обстежених пацієнток

Ускладнення вагітності	I група, n=54		II група, n=86		III група, n=50	
	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%
Загроза викидня	26	48,1*	16	18,6	6	12,0
Вагінальна кровотеча	19	35,2*	19	22,1*	4	8,0
Токсикоз першої половини вагітності	19	35,1	24	27,9	17	34,0
Анемія	34	62,9*	54	62,8*	9	18,0
ГРВІ	27	50,0*	35	40,7*	8	16,0
Прояви ГГ	54	100	–	–	5	10,0
Пієлонефрит вагітних	10	18,5*	17	19,7*	2	4,0

Примітка: * $p \leq 0,05$ при порівнянні з контрольною групою.

Розподіл обстежених вагітних за концентрацією різних класів цитокінів

Концентрація цитокіну в плазмі	I група, n=54		II група, n=86		III група, n=50	
	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%
ІЛ-1						
Нормальна	10	18,5	6	6,9*	10	20,0
Підвищена	12	22,2	67	77,9*	5	10,0
Знижена	32	59,3	13	15,1*	35	70,0
ІЛ-6						
Нормальна	13	24,1	10	11,6	7	14,0
Підвищена	18	33,0	63	73,3*	10	20,0
Знижена	30	55,6	13	15,2	33	66,0
ІЛ-4						
Нормальна	12	22,2	19	22,1	16	32,0
Підвищена	10	18,5*	23	26,7*	29	58,0
Знижена	32	59,2*	44	51,6*	5	10,0
ІЛ-10						
Нормальна	19	35,1	24	27,9	14	28,0
Підвищена	13	24,1*	22	25,6*	27	54,0
Знижена	22	40,7*	40	46,5*	9	18,0

Примітка: * $p \leq 0,05$ при порівнянні з контрольною групою.

Особливо часто пацієнтки I групи зазначали наявність вагінальної кровотечі, яка супроводжувала загрозу викидня, що може бути чинником безпосереднього ураження судин хоріона вірусом.

Токсикоз I половини вагітності пацієнтки всіх 3 груп відзначали з однаковою частотою, незначна тенденція до збільшення її в I групі не має статистичної вірогідності. Слід звернути увагу, що на формування скарг на нудоту та блювання у вагітних I–II груп впливала і специфічна антиретровірусна терапія.

Серед основних гестаційних ускладнень, що їх виявлено на тлі ВІЛ-інфекції, одне із чільних місць посідає анемія. Її виявлено у 62,9% вагітних I групи та 62,8% – II групи. За даними Е.Ю.Степанової (2010) [3], анемія у ВІЛ-інфікованих є суттєвим чинником, що несприятливо впливає на перебіг захворювання. Серед причин, що можуть зумовлювати анемію у ВІЛ-інфікованих вагітних, крім типового гестаційного залізодефіциту, є і специфічні інфекційні – вплив вірусу на кістковий мозок, дія опортуністичної інфекції з активацією цитокінового каскаду, а також побічна дія препа-

ратів антиретровірусної терапії. Серед методів корекції залізодефіциту автор підкреслює роль стабілізації показників імунітету, насамперед – вірусного навантаження.

Таким чином, перебіг вагітності на тлі асоційованої ВІЛ-ВІП-інфекції мав низку клінічних особливостей, причини яких полягають у особливостях реакції імунної системи на 3 паралельних чинника – ВІЛ-інфікування, ВІП та власне вагітності, їх взаємних впливах. Так, певні відмінності виявлені на рівні розподілу вагітних за балансом цитокінів, що його наведено в табл. 2.

Цитокіни, як відомо, відіграють важливу роль у процесах кооперації та спеціалізації імунокомпентних клітин та відповідно в реалізації адекватної імунної відповіді. На сьогодні уявлення про цитокіни не обмежується лише їх участю у прозапальних та імунних реакціях. Цитокіни розглядають як трансмітери, що беруть участь в об'єднанні та формуванні функціональної єдності основних регуляторних систем організму – імунної, нервової та ендокринної. Особливого значення система цитокінів набуває під час вагітності, оскільки саме завдяки їй відбувається взаємодія трофобласту та деци-

дуальних клітин, що забезпечує толерантність між організмом матері та плода.

ІЛ є підкласом цитокінів, які в першу чергу здійснюють взаємодію між лейкоцитами. Згідно з сучасною номенклатурою ІЛ поділяються на групу прозапальних та протизапальних, залежно від їхньої ролі в реалізації механізмів запалення. До перших належать ІЛ-1 та ІЛ-6, до других – ІЛ-4 та ІЛ-10.

При обстеженні вагітних встановлено, що співвідношення ІЛ прозапальної та протизапальної спрямованості відрізнявся серед вагітних різних груп. Так, в групі фізіологічного перебігу вагітності при визначенні рівня цитокінів в терміні 24 тиж виявлено переважання концентрації протизапальних субтипів медіатора. Такий розподіл цитокінів під час вагітності є закономірним та виступає часткою відносної імуносупресії.

У І групі вагітних розподіл за концентрацією типів цитокінів виявився протилежним – абсолютна більшість ВІЛ-інфікованих вагітних мала підвищену концентрацію прозапальних цитокінів, що свідчить про часткову активацію імунної системи, яка властива першим стадіями перебігу захворювання. Так, серед пацієнок І групи 77,9% вагітних мали підвищену концентрацію ІЛ-1 та 73,3% – ІЛ-6.

Цей підвищений вміст прозапальних цитокінів, патогенетично доречний в І групі обстежених, може бути причиною загрози переривання вагітності (що мала місце серед них в 41,9% випадків). Прозапальний ІЛ-1 є центральним медіатором локальних та системних запальних реакцій. Його транскрипцію стимулюють ліпосахариди клітинної стінки бактерій, компоненти комплекменту, інші цитокіни. На ранніх термінах вагітності висока концентрація ІЛ-1 є необхідною умовою нормальної імплантації, оскільки він посилює адгезивні властивості трофобласта. Проте після завершення процесу імплантації в фізіологічних умовах відбувається зниження концентрації ІЛ-1, що й підтверджено при дослідженні вагітних контрольної групи. Підвищена концентрація ІЛ-1, що її виявлено лише у вагітних І групи, зумовлена неспецифічним імунним захистом, активованим ВІЛ.

ІЛ-6 також належить до прозапальних цитокінів, що їх може секретувати трофобласт. Разом зі всіма властивостями прозапальних ІЛ, що включають активацію арахідонового каскаду, регуляцію гемостазу, ІЛ-6 здатний посилювати експресію рецепторів до окистозину на клітинах міометрію, посилюючи індуковану простагландінами передчасну полого-

ву діяльність. Саме тому в І групі вагітних прогнозовано була передчасна пологова діяльність, додатковим патогенетичним стимулом до якої міг стати будь-який суміжний запальний процес, що мав місце, зокрема, у 19,7% жінок у вигляді пієлонефриту та в 40,7% випадків у формі ГРВІ.

Що стосується ІІ групи вагітних, то у них відзначено стійке зниження концентрації прозапальних цитокінів (62,4% пацієнок цієї групи мали знижену концентрацію ІЛ-1 та 59,6% – ІЛ-6). Саме зниження цитокінової ланки противірусного захисту вважають одним із переломних моментів у розвитку СНІДу, причиною долучення та розвитку опортуністичних інфекцій.

Аналіз розподілу вагітних за концентрацією протизапальних цитокінів також виявив відмінності між групами. Так, І групі вагітних властиве переважно зниження вмісту протизапальних ІЛ-4 (46,5%) та ІЛ-10 (62,8%), що пояснюється тією самою активацією імунної системи неспецифічного походження. Проте в ІІ групі вагітних виявлено таку саму вірогідну тенденцію до зниження вмісту протизапальних цитокінів, що відрізняє її від контрольної групи обстежених (58,7% – ІЛ-4 та 41,2% – ІЛ-10).

ІЛ-10 є основним протективним цитокіном вагітності, експресуючись в ендометрії та плаценті клітинами Т2-класу, зниження його концентрації властиве жінкам після переривання вагітності. ІЛ-10 разом із ІЛ-4 беруть участь у підготовці ендометрія до імплантації, забезпечуючи локальну імуносупресію шляхом обмеження активності нормальних кілерів, макрофагів, експресії рецепторів стероїдних гормонів. Фізіологічному перебігові вагітності властиве постійне зростання концентрації ІЛ-10, що й виявлено у вагітних контрольної групи.

ВИСНОВКИ

Таким чином, перебіг вагітності на тлі асоційованої ВІЛ-ВПГ-інфекції має низку клінічних та імунологічних особливостей, що відрізняє його як від фізіологічної гестації, так і від ВІЛ-інфікованих пацієнок. У першу чергу це стосується ризику невиношування – на відміну від вагітних із ізольованою ВІЛ-інфекцією, пацієнтки із асоційованою ВІЛ-ПІ частіше мають прояви загрози переривання вагітності із вагінальною кровотечею. Анамнестичні дані корелюють з імунологічними – у пацієнок з асоційованою інфекцією виявлено знижену концентрацію протизапальних класів інтерлейкінів, що є одним із основних патогенетичних чинників невиношування.

Immunological changes in HIV-positive pregnant with associated herpes-infection K.O. Venckivskiy

An analysis of the clinical course of the first half of pregnancy in HIV-infected patients and women with HIV-associated HSV infection is considered in the article. It is shown that along with inherent to the HIV-infected pregnant high incidence of infectious gestational complications studied group also had a significant risk of miscarriage. Features interleukins'balance dy studied pregnant women and their importance in the development of gestational complications are discussed.

Key words: HIV infection, herpes infection, gestational complications, interleukins.

Иммунологические изменения у ВИЧ-позитивных беременных с ассоциированной герпетической инфекцией K.O. Венцовский

В статье представлен анализ клинического течения первой половины беременности у ВИЧ-инфицированных пациенток и у женщин с ассоциированной ВИЧ-ВПГ-инфекцией. Установлено, что кроме присущей ВИЧ-инфицированным беременным высокой частоты инфекционных осложнений, исследуемая группа имеет высокий риск невынашивания беременности. Изучены также особенности баланса интерлейкинов у обследованных беременных и их роль в развитии гестационных осложнений.

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, герпетическая инфекция, гестационные осложнения, интерлейкины.

Сведения об авторе

Венцовский Кирилл Олегович – Перинатальный центр, 03150, г. Киев, ул. Предславинская, 9; тел.: (050)-687-32-68

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Венцівська І.Б. Ефективність інгібіторів циклооксигенази при загрозі передчасних пологів на тлі інфекційного процесу //Б. Венцівська, В.В. Біла, О.С. Загородня //Таврический медико-биологический вестник. – 2011. – № 3. – С. 34–35.
2. Степанова Е.Ю. Клинико-лабораторная диагностика анемии при ВИЧ-

- инфекции: Автореферат дис. ... кандидата медицинских наук 14.01.09. – Казань, 2010. – 24 с.
3. Dhanasekar G. Atypical presentation

- of HIV in a pregnant / G. Dhanasekar, A. Robertson, K. Nicholson // Ulster Medical Journal. – 2006. – Vol. 75, N 2. – P. 160–161.