

Аналіз показників клітинної та гуморальної ланок імунної системи у вагітних з парвовірусною інфекцією у різні періоди гестації

Н.П. Бондаренко

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ

У статті висвітлено тему інфікування вагітних парвовірусною інфекцією, яке супроводжувалось розвитком імунопатологічних реакцій. Було обстежено 129 інфікованих вагітних і 16 жінок з фізіологічною вагітністю у I, II та III триместрах. В інфікованих вагітних спостерігалась активація клітинної ланки імунітету – виявлено достовірне підвищення у периферійній крові кількості натуральних кілерів, а також зростання імунорегуляторного індексу, при цьому більш значні відхилення від контрольних показників виявлені у I триместрі. У жінок з клінічними ускладненнями вагітності популяційний склад лімфоцитів характеризувався підвищеною кількістю NK-клітин, низькою в умовах інфікування кількістю цитотоксичних CD8⁺-лімфоцитів і зсувом співвідношення CD4⁺/CD8⁺ у бік підвищення, що свідчить про посилення хелперних механізмів.

Підвищення кількості Т-лімфоцитів, Т-хелперів, NK/Т-клітин та активованих лімфоцитів (CD25⁺) у вагітних без клінічних ускладнень у різні періоди вагітності може сприяти ефективній елімінації вірусу і перешкоджанню тяжких уражень плода. Порушення гуморальної ланки імунної системи в інфікованих вагітних проявлялося у достовірному підвищенні сироваткового вмісту IgM у різні періоди вагітності (на 79,1%, 54,2% та 38,5%) і зниженні рівня IgA у I та II триместрах ($p > 0,05$). Здебільшого подібні зміни виявляли у жінок з клінічними ускладненнями вагітності, особливо у I триместрі.

Ключові слова: вагітність, парвовірусна інфекція, клітинна та гуморальна ланка імунітету.

Серед факторів, що несприятливо впливають на перебіг вагітності, одне з перших місць належить вірусним інфекціям. Внутрішньоутробна вірусна інфекція може стати причиною загибелі плода, замерлої вагітності, мимовільного викидня. Парвовірусна інфекція у вагітних – гостре інфекційне захворювання, що спричинює парвовірус В19 (*Primate erythroparvovirus*), характеризується різноманітними клінічними проявами [4, 7, 8] і частіше проявляється як інфекційна еритема («п'ята хвороба»), також можливе ураження плода з розвитком у нього неімунного набряку або анемії.

Вирішальним фактором у характері ураження, пов'язаного з внутрішньоутробною інфекцією, є період, під час якого відбулося зараження ембріона або плода. Найбільш висока чутливість до вірусних інфекцій у плода – на ранніх стадіях внутрішньоутробного розвитку, коли відбуваються процеси імплантації, онтогенезу і плацентації. Парвовірус В19 справляє тератогенну дію. Ризик ураження плода найбільш високий у період з 10-го до 28-го тижня гестації [2], який характеризується розвитком кровотворної системи плода.

Важливим фактором, що визначає ефективність елімінації інфекції та зменшення її наслідків, є функціональна активність імунної системи вагітної. Як відомо, різні

періоди вагітності характеризуються прозапальним чи протизапальним фенотипом імунної відповіді, що зумовлено необхідністю одночасного захисту від патогенів та формуванням імунної толерантності до антигенів плода. Період протизапального фенотипу імунної відповіді характеризується розвитком переважно гуморальної відповіді та пригніченням клітинної ланки, що призводить до підвищеної чутливості вагітної до інфекційних захворювань, зокрема до парвовірусної інфекції [6]. Дослідження імунної відповіді під час парвовірусної інфекції встановили, що основними ефекторними компонентами клітинної ланки є Т-лімфоцити та NK-лімфоцити, які є важливими продуцентами противірусних прозапальних цитокінів, зокрема ІФН- γ та ФНП- α , які відіграють важливу роль у противірусній імунній відповіді [5]. Питання про характер порушень імунного статусу при парвовірусній інфекції потребують детального вивчення.

Мета дослідження: аналіз показників клітинної та гуморальної ланок імунної системи у вагітних з парвовірусною інфекцією у різні періоди гестації.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Обстежено 129 вагітних віком від 19 до 39 років (середній вік становив 26,6 року).

Пацієнтки були розподілені на три (I, II, III) групи залежно від періоду вагітності. Вагітні без клінічних ускладнень об'єднані у Ia, IIa та IIIa підгрупи, за наявності клінічних ускладнень вагітності – у Ib, IIb та IIIb підгрупи.

У контрольну групу увійшли 16 здорових вагітних у різні періоди гестації.

Фенотипування лімфоцитів периферійної крові проводили методом проточної цитофлюориметрії з використанням моноклональних антитіл з антигенними детермінантами: CD3⁺ (Т-лімфоцити), CD3⁺CD4⁺ (Т-хелпери), CD3⁺CD8⁺ (цитотоксичні Т-лімфоцити – ЦТЛ), CD3⁺/CD16⁺CD56⁺ (цитолітичні клітини, NK/Т), CD3⁺/CD16⁺CD56⁺ (натуральні кілери), CD22⁺ (В-лімфоцити), CD25⁺ (рецептор для ІЛ-2), CD3⁺/HLA-DR⁺ та CD3⁺/HLA-DR⁺ (активовані Т- та В-лімфоцити). У сироватці крові визначали рівень імуноглобулінів (Ig) А, М, G – за методом G. Mancini (1965).

Статистичне оброблення одержаних результатів проводили за стандартними методами варіаційної статистики з урахуванням розбіжностей за t-критерієм Стьюдента, яку оцінювали за показником довірчої ймовірності (p), меншим за 0,05, за допомогою програми Microsoft Office Excel 2003 for Windows та STATISTICA 6.1 [3].

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

З метою дослідження впливу парвовірусної інфекції на показники імунітету оцінювали його клітинну та гуморальну ланки у вагітних у різні періоди гестації. Під час вивчення по-

Лімфоцитарний профіль периферійної крові у вагітних I групи, інфікованих парвовірусом В19

Показник	Вагітні (I триместр), n=50, M±m					
	Здорові, n=5	Інфіковані, n=45	Ia підгрупа, n=6	Δ _a , %	Ib підгрупа, n=39	Δ _b , %
CD3 ⁺ , %	56,8±2,6	60,7±2,2	65,7±2,1*	+15,7	59,9±2,4	+5,4
CD3 ⁺ CD4 ⁺ , %	27,6±2,0	32,4±1,8	34,2±1,6*	+23,9	32,1±1,2	+16,3
CD3 ⁺ CD8 ⁺ , %	29,2±1,8	28,3±1,4	31,5±1,7	+7,9	27,8±1,5	-4,8
CD3 ⁺ /CD16 ⁺ CD56 ⁺ , %	4,5±0,4	4,8±0,7	5,8±0,6	+28,9	4,7±0,4	+4,4
CD3 ⁺ /CD16 ⁺ CD56 ⁺ , %	9,3±1,2	12,4±0,9 *	9,5±0,7	+2,2	12,8±1,1* *	+37,6
CD22 ⁺ , %	9,8±0,9	10,6±1,1	10,4±1,3	+6,1	10,6±1,2	+8,2
CD25 ⁺ , %	9,7±0,5	10,3±0,8	11,3±0,8	+16,5	10,1±1,1	+4,1
CD3 ⁺ /HLA-DR ⁺ , %	5,6±0,1	5,9±0,3	5,7±0,4	+1,8	5,9±0,2	+5,4
CD3 ⁺ /HLA-DR ⁺ , %	9,1±1,4	9,7 ± 1,4	9,4±1,2	+3,3	9,8±1,6	+7,7
CD4 ⁺ /CD8 ⁺	0,94± 0,03	1,20±0,05 *	1,09±0,04	+16,0	1,15±0,06 *	+22,3

Примітки: * – p<0,05 порівняно з групою здорових вагітних; • – p<0,05 порівняно з жінками без клінічних ускладнень вагітності (Ia підгрупа); Δ – різниця порівняно з даними здорових вагітних.

пуляційного та субпуляційного складу лімфоцитів периферійної крові у вагітних I групи, інфікованих вірусом В19, було виявлено достовірне підвищення відносної кількості натуральних кілерів (CD3⁺/CD16⁺CD56⁺) на 33,3% порівняно з показниками групи здорових вагітних у I триместрі (табл. 1). У той самий час у крові інфікованих вагітних I групи спостерігалось незначне підвищення кількості клітин з маркерами CD3, CD4, CD22, CD3 та CD16/CD56 (NK/Т-лімфоцити), CD25 та HLA-DR на активованих Т- і В-лімфоцитах порівняно з показниками здорових вагітних.

У той самий час у крові інфікованих вагітних I групи спостерігалось незначне підвищення кількості клітин з маркерами CD3, CD4, CD22, CD3 та CD16/CD56 (NK/Т-лімфоцити), CD25 та HLA-DR на активованих Т- і В-лімфоцитах порівняно з показниками здорових вагітних. Кількість цитотоксичних Т-лімфоцитів (CD8⁺) була зниженою порівняно з контрольним показником, і це приводило до достовірного збільшення (на 27,6%) співвідношення CD4⁺/CD8⁺. Ураховуючи підвищення кількості Т-хелперів і превалювання їхнього впливу, можна говорити про посилення імунної відповіді (зокрема вираженої антитілопродукції) в інфікованих жінок. Відсоток В-лімфоцитів у крові інфікованих вагітних у I триместрі незначно перевищував контрольну величину.

Під час аналізу даних популяційного складу лімфоцитів у вагітних I групи, розподілених на дві підгрупи залежно від клінічних проявів, у жінок зі швидкою сероконверсією (Ia підгрупа) встановлено достовірне підвищення відносної кількості Т-лімфоцитів (CD3⁺), що означає імунну відповідь на вірусний антиген. І це, можливо, слід вважати сприятливою ознакою для перебігу інфекційного процесу. Також у цій підгрупі вагітних спостерігалось підвищення кількості Т-хелперів та ЦТЛ, що сприяло зсуву імунорегуляторного індексу (ІРІ) вправо (у бік зростання), але меншою мірою (на 16,0%), ніж у вагітних Ib підгрупи із запізнілою сероконверсією (на 22,3%), у яких відносна кількість CD8⁺ була зниженою порівняно з контролем (на 4,8%). Важливо, що кількість цитолітичних Т-лімфоцитів (NK/Т) у жінок Ia підгрупи перевищувала контроль більшою мірою (на 28,9%), ніж у Ib підгрупі (на 4,4%). Особливістю цих клітин є наявність на їхній поверхні маркерів NK-клітин і Т-лімфоцитів, тому вони володіють не тільки кілерними властивостями (здатністю руйнувати вірус-інфіковані клітини), а й спроможні передавати сигнал для Тх1- та Тх2-клітин, примушуючи їх продукувати цитокіни. Тобто посилюють регуляцію імунної відповіді, включаючи механізми специфічного імунітету, зокрема проти вірусів.

Відзначено також зростання кількості CD25⁺-клітин у жінок Ia підгрупи, що підтверджує активацію у першу чергу Т-хелперів. Але збільшення експресії CD25-маркерів може сприяти підтримці проліферації не тільки Т-хелперів, а й натуральних кілерів та макрофагів, що проявляється посиленням продукції кисневих радикалів, оксиду азоту, інших цитокінів. Проте у жінок Ib підгрупи виявлена збільшена експресія на Т- і В-лімфоцитах HLA-DR-антигенів, які найбільш повно відображають активаційний стан клітин, оскільки HLA-DR є маркером не тільки пізньої, але і тривалої активації клітин. У той самий час у периферійній крові вагітних Ib підгрупи спостерігалось достовірне підвищення натуральних кілерів (CD3⁺/CD16⁺CD56⁺) не тільки відносно контролю (на 37,6%), а й підгрупи жінок Ia (на 34,7%).

Цей факт свідчить про те, що натуральні кілери відіграють суттєву роль на початкових етапах вагітності при активації в організмі парвовірусної інфекції, оскільки NK сприяють очищенню тканини від інфікованих клітин, здатні проводити лізис клітин без попередньої сенсibiliзації, володіють антитілозалежною активністю та є активними індукторами цитокінів. Але високий рівень цитотоксичності, спричиненої NK-клітинами, часто пов'язують із загрозою переривання вагітності, зупинкою розвитку плода та замерлою вагітністю у терміні до 12–14 тиж [1], що і спостерігалось у 39 жінок I групи. Відносна кількість В-лімфоцитів у підгрупах вагітних мало відрізнялась одна від одної.

Аналогічним чином проаналізовані дані імунотипування клітин периферійної крові у вагітних II групи (II триместр вагітності). У інфікованих жінок не виявлено достовірних відмінностей порівняно з групою здорових вагітних у II триместрі, але спостерігалось підвищення майже всіх показників порівняно з контрольними. І більшою мірою це стосувалось Т-хелперів (на 15,2%) та природних кілерів (на 14,9%) (табл. 2), NK/Т-лімфоцитів (на 8,2%) та активованих лімфоцитів з маркером CD25 (на 9,2%). Кількість CD8⁺ Т-лімфоцитів у крові інфікованих вагітних II групи була незначно підвищеною порівняно з контрольним показником (на 2,6%), при цьому співвідношення CD4⁺/CD8⁺ перевищувало контроль на 12,5%.

Під час детального порівняльного аналізу у вагітних IIa підгрупи встановлено збільшення числа загального пулу Т-лімфоцитів (на 11,9%; p<0,05), а також Т-хелперів, NK/Т-лімфоцитів та CD25⁺-клітин – на 17,5%, 16,3% та 11,2% відповідно (p>0,05), ніж у IIb підгрупі вагітних. У жінок IIb підгрупи також, як і у вагітних Ia підгрупи, спостерігалось найбільше і достовірне збільшення кількості NK-клітин (на

Лімфоцитарний профіль периферійної крові у вагітних II групи, інфікованих парвовірусом В19

Показник	Вагітні (II триместр), n=54, M±m					
	Здорові, n=6	Інфіковані, n=48	IIa підгрупа, n=19	Δ _a , %	IIb підгрупа, n=29	Δ _b , %
CD3 ⁺ , %	60,5±2,3	65,8±1,9	67,7±2,1 *	+11,9	64,6±2,1	+6,8
CD3 ⁺ CD4 ⁺ , %	29,7±2,5	34,2±2,0	34,9±2,1	+17,5	33,7±1,9	+13,5
CD3 ⁺ CD8 ⁺ , %	30,8±1,7	31,6±1,5	32,8±2,2	+6,5	30,9±1,3	+0,3
CD3 ⁺ /CD16 ⁺ CD56 ⁺ , %	4,9±0,6	5,3±0,4	5,7±0,5	+16,3	5,1±0,4	+4,1
CD3 ⁻ /CD16 ⁺ CD56 ⁺ , %	9,4±0,6	10,8±1,2	9,7±1,5	+3,2	11,5±0,8 *	+22,3
CD22 ⁺ , %	10,1±0,7	10,5±1,1	10,4±1,2	+3,0	10,6±0,9	+5,8
CD25 ⁺ , %	9,8±1,2	10,7±0,9	10,9±1,6	+11,2	10,2±1,6	+4,0
CD3 ⁺ /HLA-DR ⁺ , %	5,9±0,4	6,2±0,2	6,0±0,3	+1,7	6,3±0,2	+6,8
CD3 ⁻ /HLA-DR ⁺ , %	9,3±0,9	9,8±1,1	9,6±1,2	+3,2	9,9±1,1	+6,4
CD4 ⁺ /CD8 ⁺	0,96±0,06	1,08±0,09	1,06±0,07	+10,4	1,09±0,11	+13,5

Примітки: * – p<0,05 порівняно з групою здорових вагітних; Δ – різниця порівняно з даними здорових вагітних.

Лімфоцитарний профіль периферійної крові у вагітних III групи, інфікованих парвовірусом В19

Показник	Вагітні (III триместр), n=41, M±m					
	Здорові, n=5	Інфіковані, n=36	IIIa підгрупа, n=30	Δ _a , %	IIIb підгрупа, n=6	Δ _b , %
CD3 ⁺ , %	66,3±2,6	71,1±2,0	71,6±1,6	+8,0	68,7±2,3	+3,6
CD3 ⁺ CD4 ⁺ , %	34,9±2,6	38,3±1,3	38,5±1,2	+10,3	37,5±1,5	+7,4
CD3 ⁺ CD8 ⁺ , %	31,4±2,4	32,8±1,5	33,1±1,3	+5,4	31,2±2,1	-0,6
CD3 ⁺ /CD16 ⁺ CD56 ⁺ , %	4,8±0,4	5,4±0,5	5,5±0,6	+14,6	5,0±0,5	+4,2
CD3 ⁻ /CD16 ⁺ CD56 ⁺ , %	8,8±0,7	9,4±0,8	9,2±0,9	+4,5	10,5±0,6	+19,3
CD22 ⁺ , %	9,1±1,1	9,5±0,8	9,5±0,8	+4,3	9,4±1,0	+3,3
CD25 ⁺ , %	10,6±0,5	11,6±0,5	11,7±0,4	+10,3	11,0±0,7	+3,8
CD3 ⁺ /HLA-DR ⁺ , %	6,0±1,1	6,2±0,3	6,1±0,3	+1,7	6,4±0,2	+6,7
CD3 ⁻ /HLA-DR ⁺ , %	8,9±0,9	9,2±1,0	9,1±1,2	+2,2	9,5±1,1	+6,7
CD4 ⁺ /CD8 ⁺	1,11±0,09	1,17±0,13	1,16±0,16	+4,5	1,20±0,12	+8,1

Примітки: * – p<0,05 порівняно з групою здорових вагітних; Δ – різниця порівняно з даними здорових вагітних.

22,3%; p<0,05). Відносна кількість Т- і В-лімфоцитів з маркерами пізньої активації (HLA-DR) у вагітних IIb підгрупи була підвищена більшою мірою (на 6,8% та 6,4% відповідно), ніж у жінок IIa підгрупи (на 1,7% та 3,2% відповідно), що, можливо, відображає процес більш пізнього утворення специфічних антитіл до парвовірусу.

Співвідношення імунорегуляторних субпопуляцій в обох групах було зміщено в бік активації хелперних механізмів – у жінок IIa підгрупи перевищення ІРІ над контрольним показником становило 10,4%, у IIb підгрупі – тільки на 13,5%, що можна вважати важливим фактором у формуванні клінічних ускладнень (викиднів, замерлої вагітності, загибелі плода), які частіше спостерігалися у вагітних IIb підгрупи. Слід зауважити, що високий ризик загибелі плода у II триместрі у вагітних, інфікованих В19-інфекцією, можливо, пов'язаний з тим, що саме у цей час відбувається інтенсивний розвиток еритроїдного паростка крові. Однак фетальні втрати спостерігаються і у III триместрі.

Дослідження популяційного складу клітин периферійної крові у вагітних у III триместрі (III група) виявило відхилення від контрольних показників, але вони були не настільки вираженими, як у вагітних I та II груп: підвищення відносної кількості Т-хелперів становило 9,7%, НК/Т-лімфоцитів – 12,5%, природних кілерів – 6,8%, лімфоцитів з

маркерами ранньої (CD25) та пізньої (HLA-DR) активації – 9,4% та 3,3–3,4% відповідно (табл. 3). Кількість CD8⁺-лімфоцитів у крові інфікованих вагітних III групи, так само, як у жінок II групи, була більшою за контрольний показник на 4,4%, тому співвідношення CD4⁺/CD8⁺ перевищувало контроль всього на 5,4%.

Під час аналізу результатів щодо вивчення відносної кількості популяції лімфоцитів у периферійній крові вагітних різних підгруп залежно від клінічних ускладнень частіше виявляли збільшення кількості CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺ та CD3⁺/CD16⁺CD56⁺-клітин та CD25⁺-лімфоцитів у жінок IIIa підгрупи, ніж у вагітних IIIb підгрупи. У той самий час у вагітних IIIb підгрупи перевищення кількості натуральних кілерів та активованих лімфоцитів з маркерами HLA-DR порівняно з контрольними величинами було більшим, ніж у IIIa підгрупі. Величина ІРІ у жінок IIIa та IIIb підгруп відрізнялись незначно. Кількість В-лімфоцитів збільшувалася майже однаково при порівнянні підгруп. Статистичних відмінностей між підгрупами при порівнянні різних показників встановлено не було.

З боку гуморального імунітету в обстежених інфікованих вагітних спостерігались зміни у формі достовірного підвищення рівня IgM у сироватці крові у різні триместри порівняно зі здоровими вагітними, що свідчило про гострий перебіг інфекційного процесу (табл. 4). Найбільші відхилен-

Вміст імуноглобулінів у сироватці крові у вагітних з В19-інфекцією

Показник	Вагітні, n=145, M±m								
	I триместр, n=50			II триместр, n=54			III триместр, n=41		
	Здорові, n=5	Інфіковані, n=45	Δ _I , %	Здорові, n=6	Інфіковані, n=48	Δ _{II} , %	Здорові, n=5	Інфіковані, n=36	Δ _{III} , %
IgA, г/л	1,52±0,23	1,32±0,16	-13,2	1,73±0,17	1,63±0,27	-5,8	1,65±0,24	1,80±0,13	+9,1
IgM, г/л	1,15±0,12	2,06±0,13*	+79,1	1,18±0,09	1,82±0,12*	+54,2	1,22±0,16	1,69±0,15*	+38,5
IgG, г/л	9,6±1,3	11,5±2,0	+19,8	10,2±1,2	12,3±1,6	+20,6	11,1±1,7	13,3±1,9	+19,8

Примітки: * – p<0,05 порівняно з групою здорових вагітних; Δ – різниця порівняно з даними здорових вагітних.

Таблиця 5

Вміст імуноглобулінів у сироватці крові у вагітних з В19-інфекцією залежно від наявності клінічних ускладнень

Показник	Вагітні, n=145, M m								
	I триместр, n=50			II триместр, n=54			III триместр, n=41		
	Контроль, n=5	Ia підгрупа, n=6	Iб підгрупа, n=39	Контроль, n=6	IIa підгрупа, n=19	IIб підгрупа, n=29	Контроль, n=5	IIIa підгрупа, n=30	IIIб підгрупа, n=6
IgA, г/л	1,52±0,23	1,63±0,14	1,27±0,13*	1,73±0,17	1,87±0,21	1,47±0,15	1,65±0,24	1,87±0,12	1,45±0,27
IgM, г/л	1,15±0,12	1,64±0,16*	2,13±0,12**	1,18±0,09	1,57±0,15*	1,98±0,11*	1,22±0,16	1,62±0,17*	2,04±0,12*
IgG, г/л	9,6±1,3	13,1±2,1	11,3±1,5	10,2±1,2	12,8±2,3	12,0±1,4	11,1±1,7	13,2±2,1	13,6±1,9

Примітки: * – p<0,05 порівняно з групою здорових вагітних; ** – p<0,05 порівняно з групою жінок без клінічних ускладнень вагітності у відповідному триместрі.

ня від контрольних даних спостерігалися у жінок I групи (на 79,1%) порівняно з вагітними II та III груп (відповідно на 54,2% та 38,5%).

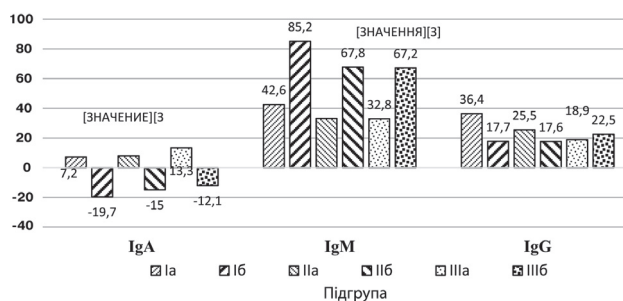
В інфікованих вагітних I та II груп спостерігалось зниження вмісту IgA у сироватці крові (відхилення від контролю становило 13,2% у I групі та 5,8% – у II групі). У жінок III групи відзначено підвищення рівня IgA за рахунок більшої кількості жінок, у яких імунна система відповідала на вірусну інфекцію підвищенням рівня даного імуноглобуліну (табл. 5).

Низький рівень сироваткового IgA у жінок з парвовірусною інфекцією наводить на думку про виснаження імунної системи від самого початку, ще до розвитку захворювання. При цьому слід пам'ятати, що під час фізіологічної вагітності вміст IgA початково знижений. Рівень IgG у сироватці крові вагітних, інфікованих парвовірусом, характеризувався незначним підвищенням, і перевищення контрольних величин було майже однаковим – відповідно на 19,8%, 20,6% та 19,8% у I, II та III триместрах.

Під час порівняння показників гуморальної ланки імунітету у пацієнок з наявністю клінічних ускладнень вагітності спостерігалось здебільшого зниження рівня IgA (у Iб підгрупі – на 19,7%, у IIб підгрупі – на 15,0%, у IIIб підгрупі – на 12,1%) та підвищення концентрації IgM (відповідно на 85,2%, 67,8% та 67,2%, p<0,05) порівняно з контролем (малюнок).

Концентрації сироваткових IgG у підгрупах вагітних Ia, IIa та IIIa відрізнялись від контрольних параметрів на 36,4%, 25,5% та 18,9%; у Iб, IIб та IIIб підгрупах – на 17,7%, 17,6% та 22,5% (див. малюнок). Достовірні відмінності порівняно з групою здорових вагітних встановлені тільки під час аналізу рівня IgM у сироватці крові вагітних усіх порівняльних груп. Проте статистично достовірної різниці між підгрупами спостерігалась під час аналізу рівнів IgA та IgM, але тільки у I триместрі вагітності.

Отже, парвовірусна інфекція у вагітних приводила до активації клітинної ланки імунітету, що проявлялась збільшенням у периферійній крові кількості Т-лімфоцитів, Т-хелперів, цитолітичних Т-лімфоцитів, натуральних кілерів та В-лімфоцитів на тлі низької кількості цитотоксичних Т-лімфоцитів, збільшенням експресії на лімфо-



Зміни вмісту імуноглобулінів у сироватці крові вагітних з В19-інфекцією, % відхилення від контролю

цитах активаційних рецепторів – CD25 та HLA-DR. Така направленість змін була подібною у різні періоди вагітності, але у I триместрі відхилення від контрольних величин були більш вираженими, ніж у II та III триместрах. У вагітних, у яких були відзначені клінічні ускладнення, популяційний склад лімфоцитів характеризувався збільшеною кількістю НК-клітин і низькою в умовах інфікування кількістю цитотоксичних CD8⁺-лімфоцитів. Останнє призводить до зсуву співвідношення CD4⁺/CD8⁺ у бік підвищення, що свідчить про посилення хелперних механізмів. Підвищення експресії HLA-DR-антигенів у вагітних з клінічними ускладненнями порівняно з контрольними величинами у різні триместри зберігалось майже на одному рівні, що свідчило про однаковий ступінь загострення запального процесу.

Підвищення кількості Т-лімфоцитів, Т-хелперів, НК/Т-клітин та активованих лімфоцитів з рецепторами до ІЛ-2 (CD25⁺) у вагітних без клінічних ускладнень у різні періоди вагітності може сприяти ефективній елімінації збудника (вірусу) і перешкоджанню розвитку тяжких уражень плода. З боку гуморальної ланки імунної системи в інфікованих вагітних встановлено підвищення вмісту IgM у сироватці крові на різних термінах вагітності і зниженням рівня IgA у I та II триместрах. Здебільшого подібні зміни виявляли у жінок з клінічними ускладненнями вагітності.

ВИСНОВКИ

1. Доведено, що у вагітних, інфікованих парвовірусом B19, спостерігалась активація клітинної ланки імунітету, більш виражена у I триместрі. Виявлено достовірне підвищення у периферійній крові числа натуральних кілерів, а також зростання імунорегуляторного індексу, що свідчить про посилення хелперних механізмів імунної відповіді. Сприятливими умовами для виношування дитини у разі інфікування парвовірусом слід вважати підвищення кількості Т-лімфоцитів, Т-хелперів, цитолітичних NK/Т-клітин та активованих лімфоцитів з рецеп-

торами до ІЛ-2 (CD25⁺), що стимулюють антитілоутворення та цитотоксичність. Це може сприяти ефективній елімінації збудника (вірусу) і перешкоджанню тяжких уражень плода.

2. Порушення гуморальної ланки імунної системи при інфікуванні вагітних парвовірусною інфекцією проявлялося у достовірному підвищенні сироваткового вмісту ІgM у різні періоди вагітності (на 79,1%, 54,2% та 38,5%) і зниженні рівня ІgA у I та II триместрах ($p > 0,05$). Здебільшого подібні зміни виявляли у жінок з клінічними ускладненнями вагітності, особливо у I триместрі.

Анализ показателей клеточного и гуморального звеньев иммунной системы у беременных с парвовирусной инфекцией в разные периоды гестации

Н.П. Бондаренко

В статье освещена тема инфицирования беременных парвовирусной инфекцией, сопровождающегося развитием иммунопатологических реакций. Было обследовано 129 инфицированных беременных и 16 женщин с физиологической беременностью в I, II и III триместрах. У инфицированных беременных отмечена активация клеточного звена иммунитета – выявлено достоверное увеличение в периферической крови количества натуральных киллеров, а также рост иммунорегуляторного индекса, при этом наибольшие отклонения от контрольных показателей выявлены в I триместре. У женщин с клиническими осложнениями беременности популяционный состав лимфоцитов характеризовался повышенным количеством NK-клеток, низким в условиях инфицирования количеством цитотоксических CD8⁺-лимфоцитов и сдвигом соотношения CD4⁺/CD8⁺ в сторону повышения, что свидетельствует об усилении хелперных механизмов.

Повышение количества Т-лимфоцитов, Т-хелперов, NK/Т-клеток и активированных CD25⁺-лимфоцитов у беременных без клинических осложнений в разные периоды беременности может способствовать эффективной элиминации вируса и препятствованию тяжелых поражений плода. Нарушение гуморального звена иммунной системы у инфицированных беременных проявлялось в достоверном повышении сывороточного содержания IgM в разные периоды беременности (на 79,1%, 54,2% и 38,5%) и снижении уровня IgA в I и II триместрах ($p > 0,05$). В большей степени подобные изменения выявляли у женщин с клиническими осложнениями беременности, особенно в I триместре.

Ключевые слова: беременность, парвовирусная инфекция, клеточное и гуморальное звенья иммунитета.

Analysis of indicators in cellular and humoral immune system in women with parvovirus infection in various periods of pregnancy

N.P. Bondarenko

The article covers the topic Parvovirus infection in pregnant women caused the development of immunopathological reactions. 129 infected pregnant women and 16 women with physiological pregnancy in the 1st, 2nd and 3rd trimesters were examined. In infected pregnant women, activation of the cellular level of immunity was observed, a significant increase in the number of natural killers in the peripheral blood and an increase in the immunoregulatory index were detected, with greater deviations from the control indicators found in the 1st trimester. In pregnant women, in which clinical complications were noted, the population composition of lymphocytes was characterized by an increased number of NK cells, low infection with the number of cytotoxic CD8⁺-lymphocytes and a shift in the ratio of CD4⁺/CD8⁺ to the side, which indicates an increase in helper mechanisms. Increasing the number of T-lymphocytes, T-helper cells, NK/T cells and activated CD25⁺-lymphocytes in pregnant women with out clinical complications at different periods of pregnancy can contribute to effective elimination of the virus and to prevent severe fetal lesions. Violation of the humoral link of the immune system in the infection of pregnant parvovirus infection was shown in an increase in the serum IgM content in different periods of pregnancy (by 79,1%, 54,2% and 38,5%), and a decrease in IgA levels in the 1st and 2nd trimesters ($p > 0,05$), to a greater extent such changes were found in women with clinical complications of pregnancy and especially in the first trimester.

Key words: pregnancy, parvovirus infection, cellular and humoral immunity

Сведения об авторе

Бондаренко Наталия Петровна – Кафедра акушерства и гинекологии № 1 Национального медицинского университета имени А.А. Богомольца, 03150, г. Киев, ул. Предславинская, 9; тел.: (044) 522-87-65, (067) 404-41-77. E-mail: nataliabondareno@gmail.com

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Луценко М.Т. Гибель зародыша и плода при обострении герпесвирусной инфекции / М.Т. Луценко // Бюл. физиологии и патологии дыхания. – 2011. – Вып. 42. – С. 59–64.
2. Парвовирусная (B19V) инфекция у беременных и детей раннего возраста / В.В. Васильев, Е.А. Мурина, С.В. Сидоренко [и др.] // Ж. инфектологии. – 2011. – Т. 3, № 4. – С. 26–33.
3. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA / О.Ю. Реброва. – М.: Медиа Сфера, 2006 (3-е изд.-ие). – 312 с.
4. Heegaard E. D. Human parvovirus B19 / E. D. Heegaard, K. E. Brown // Clinical microbiology reviews. – 2002. – Vol. 15 (3). – P. 485-505.
5. T lymphocyte responses against human parvovirus B19: smallvirus, bigresponse / P. Klenerman, T. Tolfvenstam, D.A. Price [et al.] // Pathol. Biol. – 2002. – Vol. 50. – P. 317–325.
6. Mor G. The immune system in pregnancy: a unique complexity. / G. Mor, I. Cardenas // Am. J. Reprod. Immunol. – 2010. – Vol. 63 (6). – P. 425–433.
7. Parvovirus B19 infection in human pregnancy / R.F. Lamont, J.D. Sobel, E. Vaisbuch [et al.] // BJOG: an International Journal of Obstetrics and Gynaecology. – 2011 – 118 (2). – P. 175–186.
8. Servey J.T. Clinical presentations of parvovirus B19 infection / J.T. Servey, B.V. Reamy, J. Hodge // Am. Fam. Physician. – 2007. – Vol. 75 (3). – P. 373–376.

Статья поступила в редакцию 01.11.17