

ЦИТОКИНОВИЙ СТАТУС ВАГІТНИХ ІЗ ГЕРПЕТИЧНОЮ І ЦИТОМЕГАЛОВІРУСНОЮ ІНФЕКЦІЯМИ НА ТЛІ КОМПЛЕКСНОГО ЛІКУВАННЯ

Г.Б.Матейко

Івано-Франківський національний медичний університет

ЦИТОКИНОВИЙ СТАТУС БЕРЕМЕННИХ С ГЕРПЕТИЧЕСКОЙ И ЦИТОМЕГАЛОВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЯМИ НА ФОНЕ КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ

Г.Б.Матейко

Івано-Франковський національний медичинський університет

CYTOKINE STATUS OF PREGNANT WITH HERPES AND CYTOMEGALOVIRUS INFECTIONS AGAINST THE BACKGROUND OF COMPLEX TREATMENT

G.B.Mateyko

Ivano-Frankivsk National Medical University

Резюме. Вивчено особливості цитокінового статусу, ефективність комплексної терапії з використанням імунотропних засобів у вагітних жінок, хворих на ГІ (115) і ЦМВІ (104). Вагітні І підгрупи отримували загальноприйняті лікувальні заходи згідно з наказом МОЗ України №503 від 2002 р. Вагітним II підгрупи призначали запропоновану нами комплексну терапію (аналог ацикловіру гевіран в таблетках, специфічні імуноглобуліни для внутрішньом'язового введення, препарат рекомбінантного α -2b інтерферону віферон у свечах і пробіотики – лактобактерин, біоспорин). Вміст цитокінів визначали методом ІФА з допомогою тест-систем фірми «Вектор-Бест» (Новосибірськ) – ІЛ4 і ТНФ- α і «Протеїновий контур» (Санкт-Петербург) – ІЛ2, ІФН- γ .

Ефективність комплексної терапії, порівняно із загальноприйнятою, була вищою і суттєво відрізнялась впливом на показники цитокінового статусу вагітних. Її позитивний ефект проявлявся зниженням вмісту прозапального ТНФ- α як маркера реплікативної інфекції, який має абортівну дію, характеризується зростанням вмісту ІФН- γ , нормалізацією відношення ІЛ2/ІЛ4, що вказувало на ліквідацію дисбалансу цитокінів, підвищення противірусного захисту в організмі. Отримані результати свідчать про доцільність застосування імунотропних засобів в комплексній терапії вагітних із ГІ і ЦМВІ.

Ключові слова: вагітні, герпесвірусні інфекції, цитокіновий статус, імуноterapia.

Резюме. Изучены особенности цитокинного статуса, эффективность комплексной терапии с использованием иммуотропных средств у беременных женщин с ГИ (115) и ЦМВИ (104). Беременные I подгруппы получали общепринятое лечение согласно приказу МЗО Украины №503 от 2002 г. Беременным II подгруппы назначали предложенную нами комплексную терапию (аналог ацикловира гевиран в таблетках, специфические иммуноглобулины для внутримышечного введения, препарат рекомбинантного α -2b интерферона виферон в свечах и пробиотики – лактобактерин, биоспорин). Содержание цитокинов определяли методом ИФА с помощью тест-систем фирмы «Вектор-Бест» (Новосибирск) – ИЛ4 и ТНФ- α и «Протеиновый контур» (Санкт-Петербург) – ИЛ2, ИФН- γ .

Эффективность комплексной терапии в сравнении с общепринятой была выше и существенно отличалась влиянием на показатели цитокинного статуса беременных. Ее положительный эффект заключался в снижении содержания провоспалительного ТНФ- α как маркера репликативной инфекции, владеющего абортивным действием, росте содержания ИФН- γ , нормализации отношения ИЛ2/ИЛ4, что указывало на ликвидацию дисбаланса цитокинов, повышение противовирусной защиты организма. Полученные результаты свидетельствуют о целесообразности применения иммуотропных средств в комплексной терапии беременных с ГИ и ЦМВИ.

Ключевые слова: беременные, герпесвирусные инфекции, цитокинный статус, иммуноterapia.

Summary. The peculiarities of cytokine status, effectiveness of complex therapy of pregnant women with herpes (115) and cytomegalovirus infection (104) with immunofacient drugs were under study. Pregnant of group I have got generally accepted treatment according to Order №503 of HCM (2002). Pregnant of group II have got suggested by us complex therapy (analog of acyclovir geviran in pills, specific immunoglobulins for intramuscular injections, -2b recombinant interferon viferon in suppositories and probiotics – lactobacterin, biosporin). Cytokine contain was indicated by IFA with test-system „Vector-best” (Novosybirsk) – IL4 and TNF- α and „Proteine-kontur” (St. Peterburg) – IL2, IFN- γ .

The effectiveness of complex therapy in comparence with generally accepted was higher and essentially differs in influence on cytokine status indexes in pregnant. The obtained data testifies about it's positive influence on cytokine status indexes – decreasing of proinflammatory TNF- α , as a marker of replication, that has an abortive activity also, increasing of IFN- γ , normalization of IL2/IL4 ratio that indicates on liquidation of cytokine dysbalance, increasing of antivirus protection in the organism. This testifies about expediency of immunofacient drugs in complex therapy of pregnant with herpes and cytomegalovirus infection also.

Key words: pregnant women, herpesvirus infections, cytokine status, immuno- therapy.

Постановка проблеми і аналіз останніх досліджень.

Пригнічення імунних реакцій в організмі вагітної жінки є одним із основних факторів, що забезпечує імунну толерантність до плода, сприятливий розвиток вагітності. Такий стан імунного гомеостазу сприяє активації герпетичної (ГІ) і цитомегаловірусної інфекцій (ЦМВІ) під час вагітності, які нерідко призводять до її несприятливого перебігу і наслідків [1, 4, 8]. Тому імунологічні дослідження у вагітних із ГІ і ЦМВІ є надзвичайно актуальними.

Порушення імунорегуляторних процесів, цитокіновий дисбаланс у жінок на тлі ГІ чи ЦМВІ може бути одним із

пускових патогенетичних механізмів розвитку ускладнень вагітності [3, 5, 6]. Вивчення з цієї метою стану цитокінового профілю, оцінка виявлених змін матимуть важливе значення для більш глибокого розуміння причин виникнення акушерських і перинатальних ускладнень. В літературі є поодинокі роботи, присвячені дослідженню імунологічних показників при інфекційному процесі, обумовленому герпесвірусами, під час вагітності [2, 7]. Проте аналіз цитокінового статусу вагітних із врахуванням призначеного лікування зустрічається вкрай рідко. Вищезазначене переконує, що дослідження цитокінової системи у вагітних із ГІ і ЦМВІ є

доцільним.

Мета роботи – вивчити вміст цитокінів у периферичній крові хворих на ГП і ЦМВІ вагітних жінок, встановити особливості їх цитокінового статусу залежно від призначеного лікування.

Матеріал і методи

Відповідно до мети вивчали ефективність лікувальних заходів у 115 жінок з ГП і 104 жінок з ЦМВІ. Вагітних лікували різними способами, що дало підставу розділити їх на дві підгрупи. І підгрупу склали вагітні з ГП і ЦМВІ (по 53 жінки), які отримували загальноприйнятті лікувальні заходи згідно з наказом МОЗ України №503 від 2002 р. Профілактику і терапію ускладнень вагітності у них здійснювали з допомогою дезінтоксикаційної терапії, препаратів, що розширюють судини ФПК (еуфілін, но-шпа, папаверин), нормалізують трофічну і транспортну функцію плаценти (глюкоза з аскорбіновою кислотою, кокарбоксілаза, есенціале), дезагрегантів (курантил, трентал), метаболічної терапії (рибофлавін, ліпоева кислота, пантотенат кальцію, токоферолу ацетат, рибоксін, оротат калію, піридоксаль фосфат), комплексу вітамінів з антиоксидантами і мікроелементами (вітрум-пренатал, матерна, прегнавіт). В ІІ підгрупу ввійшли вагітні з ГП і ЦМВІ (відповідно 62 і 51 жінка), лікування яких проводили за розробленими нами методами комплексної терапії (аналог ацикловіру гевіран в таблетках у поєднанні із специфічними імуноглобулінами для внутрішньом'язового введення, препаратом рекомбінантного α -2b інтерферону віфероном у свічках і пробіотиками – лактобактерином, біоспорином).

Вміст цитокінів (ІЛ2, ІЛ4, ІФН- γ і ТНФ- α) визначали методом ІФА на спектрофотометрі «Anthos 2020» (Австрія) при довжині хвилі 450 нм з допомогою тест-систем фірми «Вектор-Бест» (Новосибірськ) – ІЛ4 і ТНФ- і НВО «ІПротейновий контур» (Санкт-Петербург) – ІЛ2, ІФН- γ . В основі методу – принцип зв'язування специфічними антитілами цитокіну, який є в досліджуваному матеріалі.

Результати та їх обговорення

Аналізуючи вміст цитокінів і їх співвідношення у сироватці крові вагітних з ГП (табл. 1), ми спостерігали у ІІ підгрупі жінок з гострою інфекцією, лікованих засобами комплексної терапії, позитивний достовірний їх вплив на показники вмісту всіх цитокінів: ІФН- γ , рівень якого зростає (до 21,2 \pm 1,4 пг/мл), ТНФ- α , ІЛ2 і ІЛ4, рівні яких знижувались (відповідно до 1,21 \pm 0,26 пг/мл, 6,02 \pm 1,25 пг/мл і 4,58 \pm 0,82 пг/мл) і не відрізнялись від аналогічних показників у контрольній групі ($P^3 > 0,05$), як і їх відношення – ТНФ- α /ІЛ4, ІЛ2/ІЛ4, за винятком ІФН- γ /ТНФ- α , нижчого за норму (18,1 \pm 0,06 проти 25,11 \pm 0,8, $P^3 < 0,05$).

Традиційна терапія у таких хворих не забезпечувала позитивної динаміки цитокінів. Показники їх вмісту достовірно відрізнялись від таких у контрольній групі ($P^3 < 0,05$) і свідчили про виражений цитокіновий дисбаланс: утримувались низькими показники відношення ІФН- γ /ТНФ- α (2,41 \pm 0,08), ІЛ2/ІЛ4 (0,99 \pm 0,05), підвищені – ТНФ- α /ІЛ4 (0,76 \pm 0,02).

Доказом ефективності комплексної терапії у вагітних з хронічною ГП без вірусемії було достовірне ($P^2 < 0,05$) підвищення рівня у сироватці крові ІФН- γ (до 19,4 \pm 2,3 пг/мл) і зниження – ТНФ- α (до 1,06 \pm 0,8 пг/мл), яке супроводжувалось вираженим ростом їх відношення (до 18,3 \pm 0,06, $P^2 < 0,05$), зниженням відношення ТНФ- α /ІЛ4 до норми (0,23 \pm 0,01, $P^3 > 0,05$). Позитивного впливу традиційної терапії на цитокіновий статус вагітних з даною формою ГП нами не встановлено, за винятком достовірного ($P^1 < 0,05$) підвищення відно-

Таблиця 1. Вміст цитокінів і їх співвідношення у сироватці крові вагітних з ГП при різних методах лікування (М \pm m)

Показник (пг/мл)	Контрольна група (n=20)	Вагітні з різними формами ГП			
		гостра (n=10)	хронічна активна без вірусемії (n=14)	хронічна активна з вірусемією (n=14)	
ІФН- γ	1	23,6 \pm 2,5	14,8 \pm 1,82 ³	12,04 \pm 1,15 ³	9,24 \pm 0,9 ³
	2		15,2 \pm 1,94 ³	13,6 \pm 1,18 ³	11,3 \pm 0,6 ³
	3		21,2 \pm 1,4 ²	19,4 \pm 2,3 ^{2,3}	16,8 \pm 2,1 ^{2,3}
ТНФ- α	1	0,94 \pm 0,05	10,24 \pm 1,68 ³	4,45 \pm 0,82 ³	9,36 \pm 1,08 ³
	2		6,31 \pm 1,42 ³	3,21 \pm 0,69 ³	8,21 \pm 1,04 ³
	3		1,21 \pm 0,26 ²	1,06 \pm 0,8 ²	1,57 \pm 0,18 ^{2,3}
ІЛ2	1	6,0 \pm 1,3	8,78 \pm 1,12 ³	7,24 \pm 1,28	16,32 \pm 1,85 ³
	2		8,26 \pm 1,11 ³	7,06 \pm 1,26	10,61 \pm 1,42 ^{1,3}
	3		6,02 \pm 1,25 ²	6,4 \pm 1,28	6,9 \pm 1,25 ²
ІЛ4	1	4,26 \pm 0,84	9,65 \pm 1,44 ³	6,05 \pm 0,82	7,21 \pm 1,18 ³
	2		8,29 \pm 1,34 ³	5,08 \pm 0,76	6,92 \pm 1,05 ³
	3		4,58 \pm 0,82 ²	4,62 \pm 0,81	4,48 \pm 0,86 ²
ІФН- γ /ТНФ- α	1	25,11 \pm 0,8	1,45 \pm 0,03 ³	2,71 \pm 0,08 ³	0,99 \pm 0,03 ³
	2		2,41 \pm 0,08 ³	4,23 \pm 0,06 ^{1,3}	1,38 \pm 0,04 ³
	3		18,1 \pm 0,06 ^{2,3}	18,3 \pm 0,06 ^{2,3}	10,7 \pm 0,06 ^{2,3}
ТНФ- α /ІЛ4	1	0,22 \pm 0,01	1,06 \pm 0,02 ³	0,73 \pm 0,01 ³	1,3 \pm 0,02 ³
	2		0,76 \pm 0,02 ^{1,3}	0,63 \pm 0,01 ³	1,19 \pm 0,02 ³
	3		0,26 \pm 0,01 ²	0,23 \pm 0,01 ²	0,35 \pm 0,01 ^{2,3}
ІЛ2/ІЛ4	1	1,41 \pm 0,05	0,91 \pm 0,05 ³	1,19 \pm 0,05 ³	2,26 \pm 0,08 ³
	2		0,99 \pm 0,05 ³	1,39 \pm 0,05 ¹	1,53 \pm 0,05 ¹
	3		1,31 \pm 0,05 ²	1,39 \pm 0,05 ²	1,54 \pm 0,05 ²

Примітки: значення показника до лікування – 1; після лікування в І підгрупі – 2; після лікування в ІІ підгрупі – 3; P^1 – вірогідна різниця ($< 0,05$) між показниками до і після лікування в І підгрупі; P^2 – вірогідна різниця ($< 0,05$) між показниками до і після лікування в ІІ підгрупі; P^3 – вірогідна різниця ($< 0,05$) показників порівняно з контрольною групою

шення ІФН- γ /ТНФ- α (до 4,23 \pm 0,06) і ІЛ2/ІЛ4 (до 1,39 \pm 0,05).

У вагітних із хронічною ГП і вірусемією, яка супроводжувалась найбільш вираженим цитокіновим дисбалансом, застосування комплексної терапії дозволило досягти значного покращення показників цитокінового статусу. Після лікування виявлено нормалізацію вмісту ІЛ2, ІЛ4 ($P^3 > 0,05$), достовірне ($P^2 < 0,05$) підвищення рівня ІФН- γ (до 16,8 \pm 2,1 пг/мл), зниження – ТНФ- α (до 1,57 \pm 0,18 пг/мл), які, незважаючи на позитивну їх динаміку, показників норми не досягли ($P^3 < 0,05$). Це відобразилось на відношенні цитокінів – показники ІФН- γ /ТНФ- α достовірно зростали (до 10,7 \pm 0,06, $P^2 < 0,05$), а ТНФ- α /ІЛ4 і ІЛ2/ІЛ4 – знижувались (відповідно до 0,35 \pm 0,01 і 1,54 \pm 0,05, $P^2 < 0,05$).

Комплексна терапія у вагітних з ЦМВІ дозволила покращити показники цитокінового статусу (табл. 2). У вагітних ІІ підгрупі з гострою ЦМВІ відзначали достовірне ($P^2 < 0,05$) зростання рівнів ІФН- γ (до 22,4 \pm 2,41 пг/мл), зниження – ТНФ- α , ІЛ2, ІЛ4 (відповідно до 1,28 \pm 0,08 пг/мл, 6,2 \pm 1,24 пг/мл, 4,51 \pm 0,88 пг/мл), яке супроводжувалось їх нормалізацією ($P^3 > 0,05$). Тоді як у І підгрупі досліджувані показники після лікування не відрізнялись від таких до лікування ($P^1 > 0,05$).

Комплексна терапія у вагітних з хронічною активною ЦМВІ сприяла достовірному ($P^2 < 0,05$) підвищенню вмісту ІФН- γ (до 18,22 \pm 2,2 пг/мл), зниженню вмісту ТНФ- α , ІЛ2, ІЛ4 до норми (відповідно 1,06 \pm 0,06 пг/мл, 6,6 \pm 1,42 пг/мл, 4,60 \pm 0,96 пг/мл, $P^3 > 0,05$), що супроводжувалось достовірним ростом відношення ІФН- γ /ТНФ- α (до 17,2 \pm 0,06, $P^2 < 0,05$), нормалізацією відношення ТНФ- α /ІЛ4, ІЛ2/ІЛ4 (відповідно 0,16 \pm 0,01 і 1,43 \pm 0,06, $P^2 < 0,05$, $P^3 > 0,05$). Традиційна терапія на досліджувані показники достовірно не впливала, за винятком зниження рівня ТНФ- α (до 6,52 \pm 1,09 пг/мл,

Таблиця 2. Вміст цитокинів і їх співвідношення у сироватці крові вагітних з ЦМВІ при різних методах лікування (M±m)

Показник (пг/мл)	Контрольна група (n=20)	Вагітні з різними формами ЦМВІ			
		гостра (n=11)	хронічна активна (n=10)	хронічна субклінічна (n=12)	
ІФН-γ	1	23,6±2,5	15,1±1,79 ³	10,16±1,38 ³	18,18±1,94 ³
	2		15,4±1,84 ³	11,62±1,35 ³	18,34±1,65 ³
	3		22,4±2,41 ²	18,22±2,2 ^{2,3}	21,9±2,41 ²
ТНФ-α	1	0,94±0,05	10,81±1,92 ³	8,92±1,06 ³	2,25±0,06 ³
	2		8,26±1,86 ^{1,3}	6,52±1,09 ^{1,3}	2,01±0,05 ³
	3		1,28±0,08 ²	1,06±0,06 ²	1,06±0,03 ²
ІЛ2	1	6,0±1,3	9,62±1,19 ³	13,25±1,62 ³	6,85±0,94 ³
	2		8,42±1,16 ³	12,32±1,28 ³	6,51±0,82
	3		6,2±1,24 ²	6,6±1,42 ²	6,26±0,96
ІЛ4	1	4,26±0,84	9,24±1,52 ³	7,16±1,39 ³	6,54±0,69 ³
	2		8,06±1,48 ³	6,42±1,22	5,21±0,74
	3		4,51±0,88 ²	4,60±0,96 ²	4,25±0,81
ІФН-γ/ ТНФ-α	1	25,11±0,8	1,4±0,05 ³	1,14±0,06 ³	8,08±0,1 ³
	2		1,86±0,05 ³	1,78±0,06 ³	9,12±0,1 ³
	3		17,5±0,06 ^{2,3}	17,2±0,06 ^{2,3}	20,7±0,1 ^{2,3}
ТНФ-α/ ІЛ4	1	0,22±0,01	1,17±0,03 ³	1,25±0,02 ³	0,34±0,01 ³
	2		1,02±0,03 ³	1,01±0,02 ³	0,31±0,01 ³
	3		0,21±0,01 ²	0,16±0,01 ²	0,25±0,01 ²
ІЛ2/ІЛ4	1	1,41±0,05	1,04±0,04 ³	1,85±0,07 ³	1,05±0,04 ³
	2		1,04±0,04 ³	1,92±0,07 ³	1,25±0,04 ¹
	3		1,37±0,04 ²	1,43±0,06 ²	1,47±0,05 ²

Примітки: значення показника до лікування – 1; після лікування в І підгрупі – 2; після лікування в ІІ підгрупі – 3; P¹ – вірогідна різниця (<0,05) між показниками до і після лікування в І підгрупі; P² – вірогідна різниця (<0,05) між показниками до і після лікування в ІІ підгрупі; P³ – вірогідна різниця (<0,05) показників порівняно з контрольною групою

P¹<0,05).

У вагітних з хронічною субклінічною ЦМВІ після комплексної терапії нормалізувались рівні ІФН-γ і ТНФ-α (відповідно 21,9±2,41 пг/мл і 1,06±0,03 пг/мл, P²<0,05, P³>0,05). Це супроводжувалось достовірним ростом їх співвідношення (до 20,7±0,1, P²<0,05), нормалізацією відношення ТНФ-α/ІЛ4, ІЛ2/ІЛ4 (відповідно 0,25±0,01 і 1,47±0,05, P³>0,05). Традиційна терапія позитивній динаміці показників цитокинового статусу не сприяла, за винятком достовірного росту відношення ІЛ2/ІЛ4 (до 1,25±0,04, P¹<0,05).

Висновки

Ефективність комплексної терапії, порівняно із загальноприйнятою, суттєво відрізнялась впливом на показники цитокинового статусу вагітних із ГГ і ЦМВІ. Отримані результати дозволяють вважати доцільним застосування імуно-

тропних засобів в комплексній терапії. Зниження під її впливом вмісту прозапального ТНФ-α як маркера реплікативної інфекції, який має абортівну дію, зростання вмісту ІФН-γ, нормалізація відношення ІЛ2/ІЛ4 свідчить про ліквідацію цитокинового дисбалансу, підвищення протівірусного захисту в організмі.

Перспективи подальших досліджень

Дослідження цитокинового статусу допоможе дати патогенетичну оцінку імунної відповіді вагітних на ГГ і ЦМВІ, вияснити конкретні причини їх активації в гестаційному періоді, використати імунологічні показники для прогнозування акушерських і перинатальних ускладнень, розробити диференційований підхід до використання імунотерапії з метою профілактики активації інфекції під час вагітності, її несприятливого впливу на вагітність, стан плода і новонародженого.

Література

1. Агасієва Е.А. Цитомегаловірусна інфекція у жінок із звичним невиношуванням вагітності / Е.А. Агасієва // Інфекційні хвороби. – 2003. – №3. – С. 63-64.
2. Асранкулова Д.Б. Иммуный статус и провоспалительные цитокины у беременных с острой цитомегаловирусной инфекцией / Д.Б. Асранкулова, А.П. Ризопулу, Д.Д. Курбанов // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 2004. – №4. – С. 84-86.
3. Барковский Д.Е. Прогнозирование невынашивания беременности на основе оценки иммунного статуса беременных / Д.Е. Барковский // Здоровье женщины. – 2004. – №1. – С. 32-36.
4. Баскаков П.М. Особенности течения и последствий вагітності та пологів у жінок при загостренні латентних форм асоційованих генітальної герпесвірусної і цитомегаловірусної інфекцій / П.М. Баскаков, І.С. Глазков, Т.І. Романенко // Одеський медичний журнал. – 2003. – №5. – С. 44-46.
5. Белокриницкая Г.Е. Провоспалительные цитокины как маркеры внутри-амниальной инфекции / Г.Е. Белокриницкая, Ю.А. Витковский // Акушерство и гинекология. – 1999. – №4. – С. 32-35.
6. Вдовиченко Ю.П. Роль порушень імунної системи у формуванні акушерських та перинатальних ускладнень / Ю.П. Вдовиченко, І.С. Глазков, Г.П. Кіяшко // Перинатологія та педіатрія. – 2000. – №3. – С. 14-18.
7. Вдовиченко Ю.П. Клинико-иммунологические аспекты хламидийной и цитомегаловирусной инфекций в акушерской практике / Ю.П. Вдовиченко, Е.С. Щербинская // Здоровье женщины. – 2001. – №1. – С. 21-26.
8. Корчинська О.О. Порівняльні аспекти акушерської патології при різних формах цитомегаловірусної інфекції / О.О. Корчинська // Одеський медичний журнал. – 2002. – №2. – С. 52-53.

Одержано 25.01.2010 року.