

# Состояние цитокиновой системы беременных с герпесвирусной инфекцией

Г.Т. Сулейманова

Азербайджанский Государственный институт усовершенствования врачей им. А. Алиева, г. Баку

Под наблюдением находились 116 беременных с генитальной герпетической инфекцией в возрасте от 23 до 42 лет (средний возраст –  $28,77 \pm 4,12$  года) в сроке гестации 12–38 нед. Концентрацию цитокинов ФНО- $\alpha$ , ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-8, ИЛ-10, ИЛ-12 и ИФН- $\gamma$  определяли в периферической крови и секрете канала шейки матки во все триместры беременности иммуноферментным методом. В результате исследования было выявлено, что герпетическая инфекция оказывает существенное влияние на иммунную систему организма, а обострение инфекции еще более осложняет имеющийся дисбаланс цитокинов.

**Ключевые слова:** беременные, цитокиновая система, герпесвирусная инфекция.

Генитальный герпес (ГГ), как известно, является одной из наиболее распространенных латентно протекающих вирусных заболеваний человека. В организме беременной вирус простого герпеса (ВПГ) оказывает значительное влияние на иммунопатологические процессы и тем самым приводит к различным осложнениям беременности, способствуя формированию сопутствующей соматической патологии у матери, а также внутриутробному инфицированию плода [1, 10].

В настоящее время нет единой точки зрения на тактику ведения беременности и родов у женщин с герпесом. Выявлено, что ВПГ подавляет синтез клеточных белков, блокирует действие интерферона [2]. Условием нормального развития беременности является переключение иммунного ответа с Th1 на Th2 на местном и системном уровнях, что определяется изменением цитокинового профиля и преобладанием иммуносупрессорных цитокинов [2, 3, 5]. Характер изменений системной и локальной цитокиновой регуляции может являться отличительным признаком каждого патологического состояния [4, 6, 7]. Вместе с тем, данные литературы по изучению цитокинового профиля у беременных с ВПГ, на сегодня недостаточны и неоднозначны, что и обуславливает большой интерес к данной проблеме.

**Цель исследования:** анализ цитокинового профиля беременных с генитальным герпесом.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Под наблюдением находились 116 беременных с генитальной герпетической инфекцией в возрасте от 23 до 42 лет (средний возраст –  $28,77 \pm 4,12$  года) в сроке гестации 12–38 нед. Первороберенные и первородящие составили 25,86%, повторнороберенные и первородящие – 39,65%. В 72,41% случаев пациентки имели отягощенный акушерско-гинекологический анамнез и осложненное течение гестации. Согласно данным анамнеза 40 (34,48%) женщин получали лечение по поводу кольпита, 28 (24,14%) – по поводу эрозии шейки матки и 33 (28,45%) женщины – по поводу хронических воспалительных заболеваний половых органов. Из экстрагенитальной патологии чаще всего были отмечены ОРВИ (48,27%), заболевания мочевыводящих путей (18,96%), хронический тонзиллит (18,96%), анемия (17,24%). В 37,93% случаев беременные в анамнезе отмечали привычное невынашивание и самопроизвольные выкидыши. Самопроизвольные роды были у 80 (68,96%) женщин, у 36 (31,03%) беременных родоразрешение было оперативным.

Настоящая беременность осложнилась угрозой прерывания у 55 (47,41%) пациенток, токсикозом легкой и средней степени тяжести – у 20 (17,24%), гестозом легкой и средней степени тяжести – у 24 (20,69%) женщин.

В зависимости от степени течения герпетической инфекции выделены 2 группы: I группа – 52 (44,83%) женщины, у которых в течение данной беременности не зафиксировано обострения герпетической инфекции и II группа – 64 (55,17%) женщины с обострением генитального герпеса в различные сроки гестации. Контрольную группу составили 18 женщин с физиологически протекающей беременностью.

Концентрацию цитокинов ФНО- $\alpha$ , ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-8, ИЛ-10, ИЛ-12 и ИФН- $\gamma$  определяли в периферической кро-

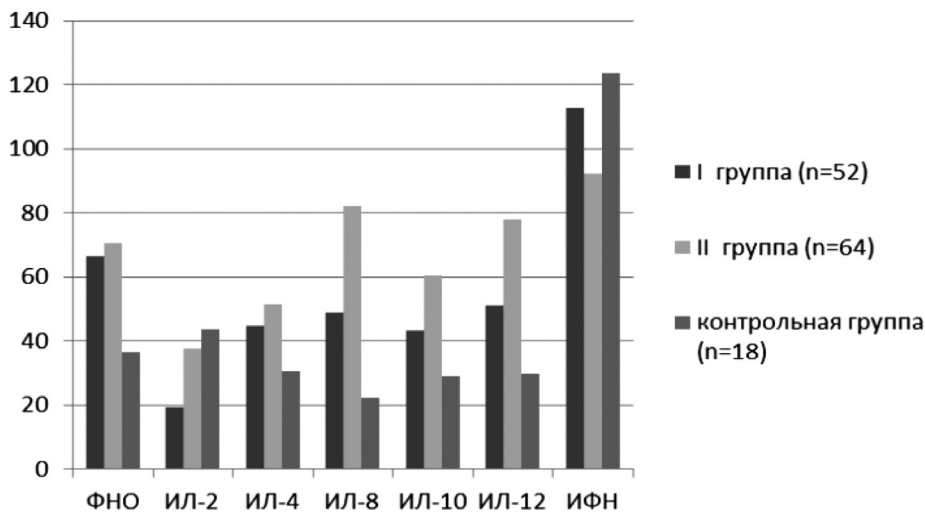


Рис. 1. Средний уровень цитокинов (пг/мл) в сыворотке крови у женщин обследованных групп

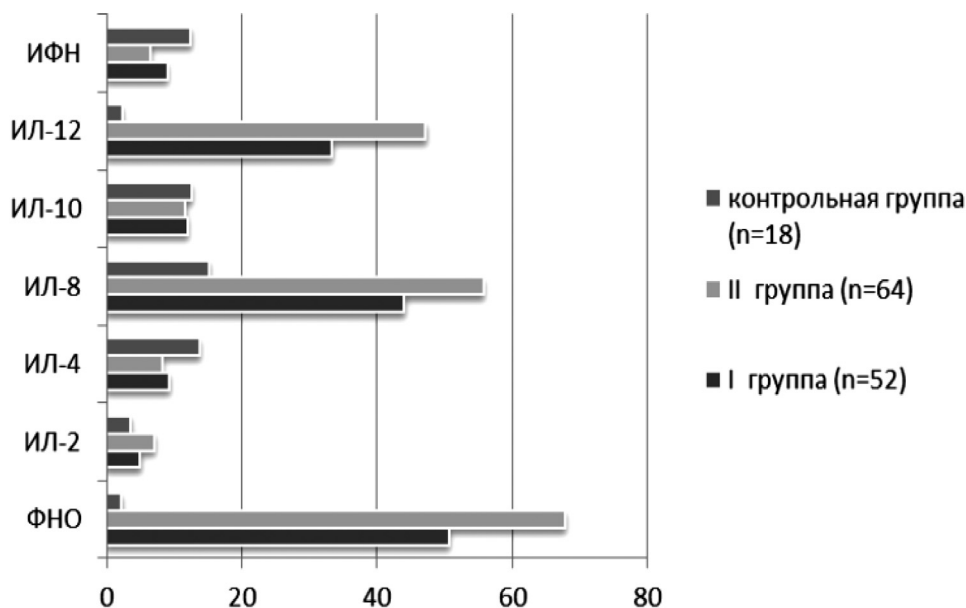


Рис. 2. Средний уровень цитокинов (пг/мл) в слизи канала шейки матки у женщин обследованных групп

ви и секрете канала шейки матки во все триместры беременности иммуноферментным методом с помощью наборов фирм ООО «Протеиновый контур» (Россия, Санкт-Петербург), ЗАО «Вектор-Бест» (Россия, Новосибирск) и Cytimmune systems (США) в соответствии с инструкцией фирмы-производителя. Математическая обработка полученных данных проведена с использованием программы «Statistica 6.0».

### РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные результаты определения цитокинов в сыворотке крови у обследованных беременных в среднем показали изменения цитокинового профиля как в периферической крови (рис. 1), так и в цервикальной жидкости (рис. 2).

Как видно, у беременных с ВПГ снижено содержание в крови ИЛ-2 на фоне повышенного количества других цитокинов. Количество ИЛ-2 в крови у пациенток без обострения герпетической инфекции было снижено в сравнении с контрольным показателем в 2,2 раза ( $p < 0,001$ ), но в период обострения его содержание возрастало и разница с контролем сократилась почти вдвое (1,2 раза). Средняя концентрация ФНО- $\alpha$  у беременных I и II групп достоверно превышала контрольные показатели в 1,8 и 1,9 раза ( $p < 0,001$ ) соответственно. Содержание противовоспалительных цитокинов ИЛ-4 и ИЛ-10 у беременных вне обострения (I группа) было выше контрольных соответственно в 1,5 раза. У женщин II группы содержание этих цитокинов возрастало, и разница в сравнении с контролем составила 1,7 и 2,1 раза ( $p < 0,001$ ) соответственно. Обращало на себя внимание увеличение секреции ИЛ-8 и ИЛ-12 при обострении ВПГ. Если у беременных без обострения герпетической инфекции концентрация ИЛ-8 была в 2,2 раза выше контрольной ( $p < 0,001$ ), то в период обострения секреция данного цитокина превысила контрольную в 3,7 раза ( $p < 0,001$ ). Аналогичное наблюдалось и в отношении секреции ИЛ-12. У беременных без обострения герпетической инфекции его содержание в 1,7 раза ( $p < 0,001$ ) превышало контрольную величину, а при обострении (II группа) концентрация ИЛ-12 в крови повышалась в 2,6 раза ( $p < 0,001$ ). Количество ИФН- $\gamma$ , напротив, при наличии ВПГ в сравнении с контрольными пока-

зателями было снижено на 8,8%, а при активации процесса – на 25,3%. Следовательно, в период обострения герпетической инфекции концентрация всех цитокинов, за исключением ИФН- $\gamma$ , повышается, но особенно выраженно повышается концентрация ИЛ-2 (в 1,9 раза), ИЛ-8 (в 1,7 раза) и ИЛ-12 (в 1,5 раза).

Нами также был изучен местный иммунитет, который позволяет оценить уровень иммунологической резистентности и направленность иммунного ответа при воздействии ВПГ. Концентрация противовоспалительных цитокинов в слизи канала шейки матки в среднем была снижена. Секреция ИЛ-4 у беременных без обострения герпетической инфекции была ниже контрольной величины в 1,5 раза, при обострении секреция продолжала снижаться и у беременных II группы разница с контрольными показателями составила 1,7 раза ( $p < 0,001$ ). Количество ИЛ-10 у женщин I группы практически не отличалось, но при обострении ВПГ содержание его незначительно уменьшалось. В отличие от противовоспалительных цитокинов отмечалось разнонаправленное изменение цитокинов с провоспалительной активностью. У беременных I группы в цервикальной жидкости концентрация ФНО- $\alpha$  превысила контрольные показатели в 23,0 раза, а при обострении (II группа) – в 30,9 раза ( $p < 0,001$ ). Содержание ИФН- $\gamma$  в сравнении с величинами контрольной группы снижалось у пациенток I группы на 28,0%, у женщин II группы – на 48,0% ( $p < 0,001$ ). Наблюдалось существенное увеличение количества ИЛ-12. Так, у беременных без обострения герпетической инфекции концентрация данного цитокина была достоверно выше контрольной в 14,5 раза ( $p < 0,001$ ), обострение инфекции способствовало еще большему увеличению секреции – в 20,6 раза ( $p < 0,001$ ). Концентрация ИЛ-8 в слизи канала шейки матки также была выше контрольной у женщин I и II групп соответственно в 2,9 и 3,7 раза ( $p < 0,001$ ). При исследовании содержания ИЛ-2 в слизи канала шейки матки выявлено, что у женщин без обострения его количество в сравнении с контрольными показателями увеличено на 38,0%, а при обострении инфекции секреция этого цитокина увеличивается в среднем в 2 раза ( $p < 0,001$ ).

Таким образом, герпетическая инфекция оказывает существенное влияние на иммунную систему организма, а обо-

стрение инфекции еще более осложняет имеющийся дисбаланс цитокинов. На фоне герпетической инфекции отмечается увеличение как про-, так и противовоспалительных цитокинов. Наблюдаемый дисбаланс выработки цитокинов чаще характеризовался повышением продукции ФНО- $\alpha$ , ИЛ-2, ИЛ-8 и ИЛ-12 в периферической крови и слизи канала шейки матки. Под действием ВПГ происходит активация цитокинов в целом и, в частности ФНО- $\alpha$ , ИЛ-8, ИЛ-12.

Установлено, что в результате своего иммуносупрессивного влияния беременность может препятствовать естественной противовирусной резистентности и способствовать более сильному развитию вирусной инфекции. При этом существенно ослабляется ответ на слабые раздражители, но сохраняется высокий уровень реактивности на сильные раздражители, что приводит к снижению цитотоксической активности, которая благоприятно сказывается на процессе вынашивания плода. Как видим, у беременных с герпетической инфекцией под влиянием ВПГ происходит усиление синтеза интерлейкинов. При обострении или наличии герпетической инфекции в организме беременной происходит активация как местного, так и общего цитотоксического иммунитета, ингибитором которого является ИЛ-12. Повышенный синтез повреждающих цитокинов способствует повреждению трофобласта. Выявлено, что ВПГ обладает способностью непосредственно поражать трофобласт и эндотелий сосудов и вызывать усиление выработки ИЛ-8, тем самым нарушая защитные механизмы, которые участвуют в сохранении беременности. Поэтому исследование цитокинового профиля у беременных с ВПГ позволяет определить течение беременности.

### Стан цитокинової системи вагітних з герпесвірусною інфекцією

**Г.Т. Сулейманова**

Під спостереженням перебували 106 вагітних з генітальною герпетичною інфекцією у віці від 23 до 42 років (середній вік –  $28,77 \pm 4,12$  року) в термін гестації 12–38 тиж. Концентрацію цитокинів ФНО- $\alpha$ , ІЛ-2, ІЛ-4, ІЛ-8, ІЛ-10, ІЛ-12 та ІФН- $\gamma$  визначали в периферійній крові та секреті каналу шийки матки в усі триместри вагітності імуноферментним методом. У результаті дослідження було виявлено, що герпетична інфекція суттєво впливає на імунну систему організму, а загострення інфекції ще більше ускладнює наявний дисбаланс цитокинів.

**Ключові слова:** вагітні, цитокинова система, герпесвірусна інфекція.

### Condition of cytokine systems of pregnant women with herpetic infection

**G. T. Suleymanova**

There were 116 pregnant women with genitals herpetic infection at the age from 23 till 42 years (middle age- $28,77 \pm 4,12$  years) in gestational term 12–38 weeks under supervision. Concentration cytokine FNO- $\alpha$ , IL-2, IL-4, IL-8, IL-10, IL-12 and IFN- $\gamma$  defined in peripheral blood and cervical secret in all trimesters of pregnancy by immunoenzyme method. It has been revealed, that herpetic infection makes essential impact on immune system of an organism, and the infection aggravation even more complicates available imbalance of cytokine as a result of research.

**Key words:** pregnant women, cytokine system, herpetic infection.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Дубенский В.В. Клинико-эпидемиологические и иммунологические аспекты генитального герпеса // Иммунопатология, аллергология, инфектология. – 2001. – № 3. – С. 90–95.
2. Ермолина Л.Н. Особенности иммунного, цитокинового статуса и эффективности иммунотропной терапии при герпетической инфекции у беременных: Дисс. ... канд. мед. наук. – М., 2010. – 225 с.
3. Исаков В.А., Архипова Е.И., Исаков Е.И. Герпесвирусные инфекции человека: руководство для врачей. – СПб.: СпецЛит. – 2006. – 303 с.
4. Ковальчук Л.В., Долгина Е.Н., Ганковская Л.В. и др. Цитокиновый профиль биологических жидкостей организма человека // Аллергология и иммунология. – 2005. – Т. 6, № 4. – С. 460–465.
5. Кунгуров Н.В., Герасимова Н.М., Кузюкова Т.В. Динамика показателей иммунной системы больных с субклинической формой генитального герпеса в процессе терапии // Вестн. дерматологии и венерологии. – 2001. – № 6. – С. 39–42.
6. Максимова Т.А. Особенности иммунного статуса у пациенток с генитальным герпесом // Иммунологический журнал. – 2005. – № 5. – С. 260.
7. Никонов А.П. Генитальный герпес и беременность // Врач. – 2002. – № 8. – С. 7–9.
8. Arama V., Vladareanu R., Mihailescu R., Streinu Cercel A. et al. Seroprevalence and risk factors associated with herpes simplex virus infection among pregnant women // J Perinat Med. – 2008. – Vol. 36, No3. – P. 206–212.
9. Brown Z.A., Gardella C., Wald A., Morrow R.A., Corey L. Genital herpes complicating pregnancy // Obstet Gynecol. – 2005. – Vol. 106, No4. – P. 845–856.
10. Gupta R., Warren T., Wald A. Genital herpes // Lancet. – 2007. – Vol. 370. – P. 2127–2137.
11. Kimberlin D.W., Rouse D.J. Genital Herpes // The New England Journal of Medicine. – 2004. – Vol. 350, № 19. – P. 1970–1977.
12. Zenclussen A.C., Fest S., Busse P. et al. Questioning the Th1/Th2 paradigm in reproduction: peripheral levels of IL-12 are down-regulated in miscarriage patients // Am J Reprod Immunol. – 2002. – № 4. – P. 245–251.