

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

16. Иванова В.В., Родионова О.В., Букина А.А. и др. Инфекционный мононуклеоз: клиника, новые подходы к диагностике и лечению // Росс. вестн. перинатологии и педиатрии. – 2001. – № 1. – С. 43-48.

FEATURES OF CLINICAL COURSE OF INFECTIOUS MONONUCLEOSIS IN ADULTS

L.Yu. Shevchenko, T.V. Pokrovska, V.I. Beldiy, T.I. Aleksanian

SUMMARY. Clinical forms of infectious mononucleosis (IM) in different age groups of patients have been

analyzed. It has been established that clinical features of IM in adults are lymphadenopathy, which appears 3-4 days before the development of acute tonsillitis and occurs much rarely, the epipharynx damage is slighter, the signs of catarrhal tonsillitis predominate, prolonged temperature reaction, not rarely splenomegaly is absent. Against a background of moderate leukocytosis and not rarely leukopenia, the appearance of virocytes occurs slower, not earlier than the 2nd-3rd week. Atypical course and absence of virocytosis during the first week of disease complicate the diagnosis of IM on the early stages of disease.

© Матейко Г.Б., Дикий Б.М., Прокоф'єва О.О., 2005
УДК 616-039.3+616.9+618.2-082

Г.Б. Матейко, Б.М. Дикий, О.О. Прокоф'єва

ЦИТОКІНОВИЙ СТАТУС ВАГІТНИХ ЖІНОК З ЦИТОМЕГАЛОВІРУСНОЮ ІНФЕКЦІЄЮ

Івано-Франківська державна медична академія, обласна клінічна інфекційна лікарня, лабораторія обласного центру профілактики і боротьби зі СНІДом

У вагітних з реплікативними і ДНК-негативними формами цитомегаловірусної інфекції (ЦМВІ) вивчений вміст прозапального (ФНП- α) і проти-запального (ІЛ-4) цитокінів у сироватці крові. Отримані результати вказують на зміни цитокінового профілю на системному рівні. Концентрація цитокінів відрізняється при нереплікативних і реплікативних формах інфекції. Для останніх характерний дисбаланс цитокінів, зумовлений інтенсивним зростанням секреції ФНП- α , що може бути використано в клініці для оцінки активності ЦМВІ та її несприятливого впливу на перебіг вагітності, розвиток плода, стан новонародженого.

Цитомегаловірусна інфекція належить до опортуністичних інфекцій, які проявляються клінічно тільки в умовах первинного чи вторинного імунодефіциту [1-3]. Реактивації хронічної латентної ЦМВІ під час вагітності сприяють певні імунні зміни в організмі вагітної. Сама вагітність внаслідок імуносупресивного впливу (високий рівень статевих гормонів, пригнічення клітинного імунітету, наявність супресивних факторів плазми) може протидіяти природній противірусній резистентності [4, 5]. Тому ЦМВІ є однією з найчастіших причин акушерської та перинатальної

патології, внутрішньоутробного інфікування плода [3, 6, 7]. Щоб глибше оцінити характер інфекційного процесу на тлі вагітності, необхідно вивчати стан імунної системи організму вагітної жінки. Для прогнозування ризику розвитку ускладнень вагітності, зумовлених ЦМВІ, найбільший інтерес становить дослідження системи цитокінів, які відіграють провідну роль у координації імунних реакцій і є якісними показниками ефективності функціонування окремих факторів імунітету [8, 9].

Метою роботи було вивчити вміст деяких цитокінів – фактора некрозу пухлин- α (ФНП- α) та інтерлейкіну-4 (ІЛ-4) – прозапального і проти-запального – у сироватці крові вагітних з різними формами ЦМВІ для оцінки взаємозв'язку цих показників і можливого використання їх в якості прогностичних критеріїв активності інфекційного процесу, його несприятливого впливу на перебіг вагітності, розвиток плода, стан новонародженого.

Матеріали і методи

Обстежено 30 вагітних з ЦМВІ віком від 18 до 29 років. Першу групу склали 13 вагітних, у яких позитивні результати визначення ДНК ЦМВ в крові служили доказом реплікативної форми інфекції. Наявність низькоавідних анти-ЦМВ-IgG у 3

жінок даної групи дала підставу діагностувати гострий інфекційний процес, а у решти 10 ДНК-позитивних пацієнток з високоавідними анти-ЦМВ-IgG мала місце реактивація хронічної інфекції. У другу групу ввійшло 17 жінок з латентною формою ЦМВІ і від'ємними результатами ПЛР на ДНК ЦМВ у сироватці крові. Слід відзначити, що у 8 вагітних цієї групи низькоавідні анти-ЦМВ-IgG свідчили на користь свіжої, первинної інфекції, а у 9 – високоавідні анти-ЦМВ-IgG вказували на давність інфекційного процесу і хронічну форму захворювання. В якості контрольної групи служили 12 здорових неінфікованих жінок з необтяженим акушерським анамнезом і фізіологічним перебігом вагітності. Вміст ФНП- α і ІЛ-4 в сироватці крові визначали методом ІФА за допомогою діагностичних наборів, розроблених ЗАТ «Вектор-Бест» (Новосибірськ). Чутливість методу становила 2 пг/мл. Результати визначали спектрометрично при довжині хвилі 450 нм.

Результати досліджень та їх обговорення

Як свідчать результати лабораторних досліджень, у сироватці крові жінок першої групи рівень досліджуваного ФНП- α значно перевищував показники у здорових вагітних і становив $(10,81 \pm 1,90)$ проти $(0,94 \pm 0,05)$ пг/мл ($P < 0,01$), тобто зростав в 11,5 разу. Таке різке зростання продукції макрофагами прозапального ФНП- α свідчить про значимість реплікації ЦМВ для активації синтезу даного цитокіну на системному рівні, що вказує на активацію Th-1 типу імунної відповіді з протівірусним ефектом. Що стосується вмісту у сироватці крові протизапального ІЛ-4, який забезпечує Th-2 тип імунної відповіді і стимуляцію гуморальної ланки імунітету, то у вагітних з реплікативною формою ЦМВІ також виявлено достовірне підвищення його концентрації у 2,3 разу порівняно з контрольною групою – відповідно $(9,80 \pm 1,52)$ і $(4,26 \pm 0,84)$ пг/мл, $P < 0,05$.

У жінок другої групи з негативними результатами ПЛР, на відміну від першої групи, спостерігали менш інтенсивне зростання в крові рівня ФНП- α – тільки в 4 рази порівняно з контролем – до $(3,82 \pm 0,30)$ пг/мл ($P < 0,05$) і деяку тенденцію до підвищення концентрації ІЛ-4, яка достовірно не відрізнялася від показників вмісту цього цитокіну у першій групі – відповідно $(8,50 \pm 1,30)$ і $(9,80 \pm 1,52)$ пг/мл, $P > 0,05$.

Таким чином, у вагітних контрольної групи співвідношення рівнів ФНП- α до ІЛ-4 становило 1:4,5, у першій групі воно виражалось як 1:1,1, а в другій – як 1:2,3. Це свідчить про те, що існуючий баланс між прозапальним і протизапальним цитокінами, характерний для здорових, не інфікованих ЦМВ вагітних, порушувався на тлі ЦМВІ. Якщо при цьому вміст ФНП- α різко зростав у випадку реплікативних форм інфекції порівняно з нереплікатив-

ними, то середній рівень інтерлейкіну ІЛ-4 при таких варіантах перебігу ЦМВІ достовірно не відрізнявся, хоча і перевищував такий у контрольній групі в 2-2,3 разу. Ймовірно, одночасне підвищення рівнів прозапального і протизапального цитокінів зберігає в деякій мірі баланс і визначає сприятливий перебіг інфекції без її реактивації та негативного впливу на розвиток вагітності, стан плода і новонародженого. І навпаки, для реплікативних форм ЦМВІ характерним було те, що на тлі подальшого підвищення рівня прозапального цитокіну вміст протизапального не зростав, що обумовлювало їх дисбаланс. Високий вміст ФНП- α може призвести, з одного боку, до зміщення імунної відповіді матері в бік Th-1, а з другого – може стимулювати синтез простагландинів. Одне й друге може викликати переривання вагітності [5, 10]. Крім цього, тривалий вплив високих концентрацій зазначеного цитокіну викликає гальмування проліферації й апоптоз ендотелію судин, що призводить до порушення мікроциркуляції в тканині плаценти, викиднів і передчасних пологів.

Що стосується клінічних симптомів ЦМВІ в першій групі пацієнток, то слід відзначити, що реплікація ЦМВ у 8 вагітних не супроводжувалася жодними клінічними проявами, тобто була безсимптомною, а у 5 маніфестувала клінічно у вигляді респіраторного (2) і моноклеозоподібного (3) синдромів. Перебіг вагітності, як і характер виявлених патологічних змін у плода й новонародженого, у жінок зазначеної групи характеризувалися несприятливим прогнозом і проявлялися: раннім (до 20 тижнів) перериванням вагітності (3), внутрішньоутробною загибеллю плода (2), ознаками вродженої ЦМВІ (4) з вісцеральними і церебральними ураженнями (гідроцефалія, кісти і кальцинати в тканині головного мозку, синдром пригнічення ЦНС, гепатит). У всіх вагітних з реплікативними формами ЦМВІ реєстрували такі акушерські ускладнення, як загрозу переривання вагітності, фетоплацентарну недостатність, багатоводдя, токсикоз, гестоз, анемію. Передчасні пологи відбулися у кожній третій жінки.

Вищевказані акушерські ускладнення при нереплікативних формах ЦМВІ мали місце тільки у вагітних з первинною латентною інфекцією (8) і не виявлялися у вагітних з хронічною латентною інфекцією (9). При цьому несприятливі наслідки для плода спостерігалися як при первинній (8), так і при хронічній (3) формах латентної ЦМВІ у матері, тільки, на відміну від першої групи, вони проявлялися частіше постнатально (7), ніж перинатально (4) у вигляді гіпотрофії, затримки внутрішньоутробного розвитку, перинатальної енцефалопатії, внутрішньоутробного інфікування.

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

На основі досліджень можна констатувати наступне. Одним з пускових механізмів у порушенні взаємодії організмів матері та плода є ЦМВІ, яка модулює імунну відповідь матері, створюючи умови для виникнення акушерських і перинатальних ускладнень.

Загальноприйнято, що провідну роль в елімінації вірусів з макроорганізму відіграє цитотоксична антигенспецифічна Т-клітинна відповідь, сила і напруженість якої регулюються цитокінами [8, 9]. Прийнята в даний час концепція механізмів імунної відповіді показує, що секреція цитокінів ІЛ-2, ІФН- γ , ФНП- α приводить до активації Th-1 типу відповіді з протівірусним ефектом, а секреція ІЛ-4, 5, 6, 10 забезпечує Th-2 тип відповіді та стимуляцію гуморальної ланки імунітету, яка домінує під час вагітності [5, 10]. Тому Th-2 тип відповіді сприяє збереженню вагітності, а Th-1 тип, навпаки, стимулює клітинну ланку імунітету та є згубним для плода.

Якщо врахувати, що синтез ФНП- α підсилюється під впливом ЦМВІ, то можна припустити його участь у підвищенні скоротливої здатності міометрію, що призводить до збільшення частоти викиднів і передчасних пологів. Цей прозапальний цитокін володіє не тільки вазо- і міотропною активністю, але й плейотропним ефектом, обумовлює взаємозв'язок місцевих і загальних змін при інфекційному процесі, є медіатором гострофазової запальної відповіді, стимулює комплекс захисних реакцій організму як неспецифічних, так і специфічних, відіграє важливу роль у механізмах протівірусного захисту.

Висновки

1. Контроль за показниками вмісту цитокінів у сироватці крові допомагає оцінити перебіг інфекційного процесу, характер імунної відповіді вагітних із ЦМВІ, а також прогнозувати вплив інфекції на перебіг вагітності, розвиток плода і стан новонародженого.

2. Високий рівень прозапального цитокіну ФНП- α відображає активність ЦМВІ і є додатковим маркером реплікативної стадії захворювання у вагітних. Він також є об'єктивним критерієм розвитку ускладнень вагітності та перинатальних ускладнень у новонароджених від матерів із ЦМВІ. Найвищі концентрації цього цитокіну спостерігалися у новонароджених з проявами внутрішньоутробної інфекції і при репродуктивних втратах (викидні, внутрішньоутробна загибель плода).

3. Якщо при нереплікативних формах ЦМВІ збільшення продукції прозапального цитокіну ФНП- α супроводжувалося одночасним зростанням вмісту протизапального ІЛ-4, що забезпечувало їх баланс, то при реплікативних формах інфекції виникав дис-

баланс цитокінів, ступінь якого корелював з тяжкістю акушерських ускладнень, уражень плода.

Література

1. Рахманова А., Пригожина В., Неверов В. Цитомегаловирусная инфекция // Инфекционный контроль. – 2002. – № 1. – С. 25-27.
2. Ходак Л.А. Сучасні погляди на герпесвірусні інфекції // Інфекційні хвороби. – 1997. – № 4. – С. 42-45.
3. Серов В.Н., Манухин И.Б., Кузьмин В.Н. ЦМВІ: патология беременности и плода // Акуш. и гинекол. – 1997. – № 6. – С. 16-20.
4. Кистенёва Л.Б., Мартынов К.А., Хижнякова Т.М., Чешик С.Г. Цитомегаловирусная инфекция у беременных. Диагностика, трактовка результатов обследования // Вопросы вирусологии. – 2003. – № 6. – С. 4-8.
5. Шмагель К.В., Черешнёв В.А. Иммунитет беременной женщины. – М.: Медицинская книга, Н. Новгород: НГМА, 2003. – 226 с.
6. Веденева Г.Н., Фоменко Б.А., Евсюкова И.И., Сельков С.А. Состояние и последующее развитие новорождённых детей от матерей с ЦМВІ // Росс. вестн. перинатол. и педиатрии. – 1997. – Т. 42, № 3. – С. 25-29.
7. Катонина С.П., Костюк О.О. Роль вируса цитомегалии в формировании повреждённой ЦНС у новорождённых // Вестн. психоневрологии. – 1997. – № 9. – С. 56-59.
8. Казмірчук В., Мальцев Д. Роль цитокінів у виявленні функціональних порушень імунітету // Ліки України. – 2004. – № 2. – С. 15-19.
9. Ярилин А.А. Система цитокинов и принципы её функционирования в норме и при патологии // Иммунология. – 1997. – № 5. – С. 7-14.
10. Кулаков В.И., Сухих Г.Т., Ванько Л.В. Иммунология репродукции // Вестник РАМН. – 1999. – № 4. – С. 46-48.

CYTOKINE STATUS IN PREGNANT WOMEN WITH CYTOMEGALOVIRUS INFECTION

H.B. Mateyko, B.M. Dykyj, O.O. Prokofyeva

SUMMARY. The general level of proinflammatory (TNF- α) and antiinflammatory (IL-4) cytokines in blood serum has been studied in the pregnant women with replicative and DNA-negative forms of cytomegalovirus infection (CMVI). The obtained results revealed changes of cytokines on the system level. Concentration of cytokines differs in nonreplicative and replicative forms of infection. Disbalance of cytokines, which is caused by high secretion of TNF- α is typical for the latter case and can be used clinically to evaluate a disease activity and its negative influence on pregnancy course, fetus development and newborn condition.