

ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ИММУННЫХ ФАКТОРОВ В КЛИНИЧЕСКОМ ТЕЧЕНИИ БЕРЕМЕННОСТИ И ВИЧ-ИНФЕКЦИИ

УО «Гомельский государственный медицинский университет»¹,
УО «Белорусский государственный медицинский университет»²

Изучены клинико-иммунологические факторы, влияющие на возникновение патологии гестации и периода сероконверсии у 72 ВИЧ-инфицированных женщин в сравнении с 44 беременными без ВИЧ-инфекции. Разработаны алгоритм клинико-иммунологического мониторинга во время беременности у ВИЧ-инфицированных женщин.

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, осложнения беременности, иммунитет

N. L. Gromyko¹, S. V. Zhavoronok², E. I. Baranovskaya²

PROGNOSTIC VALUE OF IMMUNE FACTORS IN THE CLINICAL COURSE OF PREGNANCY AND HIV INFECTION

We studied clinical and immunological factors affecting period of gestation and seroconversion in 72 HIV-infected women in comparison with 44 HIV-not infected pregnant women. We develop recommendations in management HIV-infected pregnant women.

Key words: HIV-infection, complication of pregnancy, immunity

Число женщин репродуктивного возраста, инфицированных вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), растет ежегодно, что обуславливает высокую частоту беременностей у данной категории женщин [1,2,3,4,5]. Внедрение антиретровирусной профилактики (АРП) позволяет снизить риск передачи вируса от матери ребенку, но не восстанавливает иммунную систему до уровня неинфицированных женщин, что приводит к осложненному течению беременности, послеродового периода и периода сероконверсии у ребенка [7]. Широко изучены и четко регламентированы данные по профилактике передачи ВИЧ от матери

ребенку [1,3,6], однако недостаточно рекомендаций по ведению беременности у женщин с ВИЧ-инфекцией и профилактике возникающих осложнений гестации.

Цель исследования: определить прогностическое значение иммунных факторов в клиническом течении беременности и ВИЧ-инфекции.

Материал и методы

Изучено течение беременности, родов и послеродового периода у 72 ВИЧ-инфицированных беременных, 44 беременных без ВИЧ-инфекции. Проведена оценка течения периода сероконверсии у 72 ВИЧ-экспонированных детей.

Методом проточной цитофлуориметрии изучено содержание основных субпопуляций лимфоцитов (CD3+CD4+, CD3+CD8+), а также естественных киллеров (CD3-CD16+CD56+), Т-клеток с киллерной активностью (CD3+CD16+CD56+) и лимфоцитов с маркерами готовности к апоптозу (CD3+CD95+). Иммуноферментным анализом определены концентрации неспецифических иммуноглобулинов в сыворотке крови, а также маркеры оппортунистических герпесвирусных инфекций (IgM к цитомегаловирусу (ЦМВ), вирусу Эпштейн-Барр (ВЭБ), вирусу простого герпеса (ВПГ)). Вирусная нагрузка (ВН) в сыворотке крови определена при помощи количественной полимеразной цепной реакции.

Использованы следующие статистические методы: χ^2 с поправкой Йейтса, точный критерий Фишера (P), корреляционный анализ Спирмена (r_s), U-критерий Манна-Уитни. Шансы возникновения изучаемого события в группах оценивали по отношению шансов (ОШ) с 95% доверительным интервалом (ДИ). Для изучения клинической значимости показателей иммунитета использован ROC-анализ. Результаты анализа содержат следующие данные: AUC (площадь под кривой) и ее 95% ДИ, p-уровень статистической значимости.

Результаты и обсуждение

Частота выявления анемии на протяжении всей беременности статистически значимо выше при ВИЧ-инфекции по сравнению с беременными без ВИЧ-инфекции ($\chi^2 = 15,0$; $p < 0,001$; ОШ=5,1; 2,3-11,6). Анемия при ВИЧ-инфекции имеет полиэтиологичный характер. Установлены специфичные для ВИЧ-инфекции факторы, способствующие анемии: высокая ВН ($r_s = 0,69$; $p = 0,018$) и маркеры сопутствующих герпесвирусных инфекций (ГВИ) ($r_s = 0,77$; $p = 0,024$ для ВЭБ и $r_s = 0,51$; $p = 0,009$ для ЦМВ). Дополнительным фактором является наличие беременности, которая вносит вклад в развитие анемии при ВИЧ-инфекции, повышая потребность организма в железе.

Важное значение в прогнозировании развития анемии у беременных с ВИЧ-инфекцией имеет степень иммуносупрессии. Анемия сохраняется в III триместре у женщин при содержании в начале периода гестации Т-хелперов менее 343 кл/мкл (AUC=0,71; 0,50-0,87; $p = 0,050$), цитотоксических клеток более 48% (AUC=0,90; 0,67-0,97; $p < 0,001$) и ИРИ менее 0,43 (AUC=0,87; 0,64-0,98; $p < 0,001$). В II триместре значимо определение общих лимфоцитов менее 25% (AUC=0,67; 0,51-0,81; $p = 0,049$). Для анемии в послеродовом периоде значимо снижение Т-хелперов перед родами менее 32% (AUC=0,68; 0,56-0,80; $p = 0,009$) и увеличение экспрессии маркера готовности к апоптозу лимфоцитов (CD95+) более 58% (AUC=0,67; 0,54-0,79; $p = 0,040$).

В первой половине беременности число случаев угрожающего выкидыша значимо не отличается в двух группах, однако частота встречаемости угрозы преждевременных родов у ВИЧ-инфицированных женщин значительно превышает таковую по сравнению с беременными без ВИЧ-инфекции (ОШ=3,2; 1,1-9,3; $p = 0,045$).

Частота выявления угрозы прерывания беременности связана с уровнем ВН до и после назначения АРП ($r_s = 0,73$; $p = 0,026$), зависит от наличия сопутствующих инфекций ($\chi^2 = 4,2$; $p = 0,041$; ОШ=5,6; 1,3-24,2; $p = 0,022$), что сопровождается гипергаммаглобулинемией G более 22 г/л (AUC=0,69; 0,57-0,80; $p = 0,008$) и M более 3 г/л (AUC=0,72; 0,60-0,82; $p = 0,003$). Для совершившихся преждевременных родов характерно увеличение IgG в сыворотке крови более 31 г/л (AUC=0,96; 0,88-0,99; $p < 0,003$) и M более 3,3 г/л (AUC=0,84; 0,73-0,91; $p = 0,003$). Влияния антиретровирусных (АРВ) препаратов на частоту возникновения угрожающих прежде-

временных родов не установлено. Доля женщин с угрожающими преждевременными родами среди принимающих АРВ препараты составляет 28% (17-41), что значимо не отличается от женщин без АРП (36%; 13-65).

Количество женщин, у которых во время беременности диагностированы неспецифические инфекции половых путей (НИПП) и вульвовагинальный кандидоз (ВВК) статистически значимо выше при ВИЧ-инфекции по сравнению с женщинами без ВИЧ-инфекции ($\chi^2 = 24,3$; $p < 0,001$; ОШ=13,2; 4,3-40,9 для НИПП; $\chi^2 = 7,5$; $p = 0,006$; ОШ=3,3; 1,5-7,6 для ВВК). Беременные имеют НИПП в III триместре при следующих количественных характеристиках показателей иммунитета: в I триместре имеет значение содержание Т-хелперов менее 25% (AUC=0,69; 0,51-0,85; $p = 0,060$), цитотоксических клеток более 58% (AUC=0,81; 0,57-0,95; $p = 0,010$) и ИРИ менее 0,43 (AUC=0,76; 0,52-0,92; $p = 0,027$); в II триместре значимо содержание цитотоксических клеток более 43% (AUC=0,74; 0,54-0,88; $p = 0,012$) и ИРИ менее 0,69 (AUC=0,72; 0,52-0,87; $p = 0,026$).

При этом НИПП приобретают упорное течение, не поддающееся местному лечению (II-III триместр) при иммуносупрессии в начале беременности, характеризующейся снижением Т-хелперов менее 16% или менее 273 кл/мкл (AUC=0,95; 0,78-0,99; $p < 0,001$), увеличением цитотоксических клеток более 60% (AUC=0,91; 0,68-0,99; $p = 0,006$) и ИРИ ниже 0,25 (AUC=0,94; 0,72-0,99; $p < 0,001$).

При сравнении показателей клеточного иммунитета перед родами у женщин с эпизодами острых респираторных инфекций (ОРИ), инфекций мочевыводящих путей (ИМВП), ВВК в III триместре в сравнении с показателями женщин без указанных осложнений выявлено отсутствие выраженной динамики в числе Т-хелперов, цитотоксических клеток на фоне АРП. В то же время у женщин без сопутствующих инфекций выражен сдвиг в числе Т-хелперов (Z=2,6; $p = 0,008$ для ИМВП; Z=2,2; $p = 0,026$ для ОРИ; Z=2,0; $p = 0,044$ для ВВК), цитотоксических клеток (Z=1,90; $p = 0,050$ для ИМВП; Z=2,0; $p = 0,043$ для ОРИ) и ИРИ (Z=2,3; $p = 0,019$ для ИМВП; Z=2,0; $p = 0,044$ для ВВК) в ответ на применение АРП.

Активное ведение послеродового периода с назначением антибиотикопрофилактики всем ВИЧ-инфицированным родильницам приводит к тому, что частота послеродовых осложнений значимо не отличается среди женщин с ВИЧ-инфекцией и без нее, однако при ВИЧ-инфекции наблюдается тяжелое течение процесса, требующее более длительного лечения в стационаре. Выявленные случаи послеродовых инфекционных заболеваний связаны с осложненным течением беременности (P=0,003), сопутствующими инфекционными заболеваниями половых путей ($p = 0,009$), внутривенным путем приобретения ВИЧ ($p = 0,006$).

Прогностическое значение при возникновении послеродовых осложнений имеет также ряд показателей клеточного и гуморального иммунитета. При проведении иммунофенотипирования в начале беременности пороговыми значениями являются: снижение Т-хелперов менее 273 кл/мкл (AUC=0,75; 0,55-0,90; $p = 0,013$), увеличение цитотоксических клеток более 60% (AUC=0,79; 0,53-0,94; $p = 0,050$) и ИРИ менее 0,25 (AUC=0,80; 0,56-0,94; $p = 0,007$) даже при условии последующего применения АРВ препаратов. Дополнительные диагностические критерии получены при исследовании крови в III триместре: значимым является снижение ЕК менее 4,5% (AUC=0,74; 0,61-0,84; $p = 0,006$); концентрации IgG более 28 г/л (AUC=0,80; 0,69-0,89; $p = 0,001$) или IgA более 3,64 г/л (AUC=0,70; 0,58-0,81; $p = 0,050$).

У ВИЧ-экспонированных детей ранний неонатальный период и первые 18 месяцев жизни протекают с осложне-

■ Оригинальные научные публикации

ниями даже при ВИЧ-отрицательном статусе. Особенности раннего неонатального периода, а также течение первых полутора лет жизни тесно связаны с течением беременности, наличием маркеров сопутствующих инфекций в сыворотке крови матери и зависят от исходного уровня здоровья женщины. Антропометрические данные при рождении у ВИЧ-экспонированных новорожденных хуже по сравнению с детьми, рожденными матерями без ВИЧ-инфекции ($p < 0,001$). Состояние здоровья ВИЧ-экспонированных детей при рождении чаще требует дальнейшего стационарного лечения ($p = 0,003$). Наиболее значимыми при возникновении патологии периода сероконверсии являются следующие патологические состояния у матери: анемия у беременной, которая связана с появлением маловесного к сроку гестации ребенка ($p = 0,022$), с клинически выраженной внутриутробной инфекцией (ВУИ) ($p = 0,032$), перинатальной гипоксически-ишемической энцефалопатией (ПЭП) ($p = 0,047$); инфекции мочевыводящих путей ($p = 0,031$), приводящие к рождению маловесного ребенка ($p = 0,042$); угроза прерывания беременности ($p = 0,027$), способствующая возникновению ПЭП.

Наряду с клиническими факторами в развитии патологии сероконверсии значимо изменение количественных показателей клеточного и гуморального иммунитета. В прогнозировании возникновения ПЭП у ВИЧ-экспонированного ребенка имеет значение уровень Т-хелперов в I триместре беременности менее 25% (AUC=0,80; 0,60-0,93; $p = 0,002$), снижение ИРИ менее 0,45 (AUC=0,76; 0,51-0,92; $p = 0,050$). Также ПЭП у детей чаще диагностирована при определении у матери концентрации IgG более 21 г/л и IgM более 2,9 г/л перед родами ($r_s = 0,36$; $p = 0,002$; AUC=0,75; 0,63-0,85; $p = 0,001$ для IgG; $r_s = 0,45$; $p < 0,001$; AUC=0,80; 0,69-0,89; $p < 0,001$ для IgM). При выявлении IgA более 3,6 г/л перед родами вероятно рождение ребенка с клинически выраженной внутриутробной инфекцией ($r_s = 0,28$; $p = 0,023$; AUC=0,76; 0,64-0,86; $p = 0,017$).

Таким образом, результаты иммунофенотипирования лимфоцитов периферической крови можно использовать не только для определения клинико-иммунологической стадии заболевания и определения показаний к началу антиретровирусной терапии (АРТ), но и для прогнозирования течения беременности, послеродового периода, периода сероконверсии с целью раннего выявления и коррекции возникающих нарушений.

ВИЧ-инфицированным беременным, которым по состоянию здоровья показана АРТ (уровень Т-хелперов менее 350 кл/мкл и/или III-IV стадии по классификации ВОЗ), наряду с назначением АРТ согласно утвержденным клиническим протоколам, необходимо проводить дополнительные обследования: бактериоскопическое исследование отделяемого цервикального канала и заднего свода влагалища – при каждом посещении; бактериологическое исследование отделяемого цервикального канала и заднего свода влагалища – при отклонениях в результатах бактериоскопического исследования и/или при клинических проявлениях вагинита и вагиноза; бактериологическое исследование мочи – 1 раз в месяц; обследование на наличие хламидийной, микоплазменной инфекции – дважды в I и II триместре; обследование на маркеры оппортунистических ГВИ – дважды в I и II триместре; общий анализ крови-2 раза в месяц; определение содержания сывороточного ферритина – в каждом триместре беременности; биохимический анализ крови-1 раз в месяц.

При выявлении патологических состояний необходимо проводить адекватное этиологическое лечение. Следует учитывать, что у женщин с уровнем Т-хелперов менее 273 кл/

мкл в начале беременности существует высокая вероятность упорного течения неспецифических инфекций половых путей, рецидивирующего ВВК, поэтому важно осуществлять контроль излеченности и восстанавливать нормальную микрофлору влагалища.

ВИЧ-инфицированным беременным, которым по состоянию здоровья не показана антиретровирусная терапия (уровень Т-хелперов более 350 кл/мкл и/или I-II стадии по классификации ВОЗ), наряду с назначением АРТ необходимо осуществлять активное наблюдение в III триместре гестации: бактериоскопическое исследование отделяемого цервикального канала и заднего свода влагалища – 1 раз в 2 недели; бактериологическое исследование отделяемого цервикального канала и заднего свода влагалища – при отклонениях в результатах бактериоскопического исследования и/или при клинических проявлениях вагинита и вагиноза; бактериологическое исследование мочи – 1 раз в месяц; повторное исследование на ИППП при признаках угрозы прерывания беременности.

ВИЧ-инфицированным женщинам необходимо проводить иммунологический мониторинг в 36-38 недель: 1) для контроля эффективности проводимой антиретровирусной терапии; 2) для прогнозирования развития послеродовых осложнений; 3) для определения показаний к продолжению или прекращению приема АРВ препаратов после родов.

При получении ЕК менее 4,5%, IgG более 28 г/л и IgA более 3,6 г/л женщину следует отнести к группе высокого риска по развитию послеродовых осложнений и необходимо назначить во время и после родоразрешения комбинации антибиотиков широкого спектра в сочетании с метронидазолом на фоне продолжающейся АРТ.

При получении IgG более 21 г/л и IgA более 3,6 г/л необходимо информировать врача-неонатолога о высоком риске рождения ребенка с признаками ВУИ и ПЭП.

Содержание Т-хелперов в периферической крови перед родами менее 350 кл/мкл является показанием к продолжению АРТ. Содержание Т-хелперов 350-460 кл/мкл при наличии клинических факторов (внутриутробный путь инфицирования, ИМВП во время беременности, ВВК, УПБ, анемия перед родами, плацентарная недостаточность, ОРИ в III триместре) свидетельствует о высоком риске прогрессии заболевания после родов. В данном случае необходимо рассмотреть вопрос о необходимости продолжения приема АРВ препаратов после родов.

Таким образом, соблюдение основных принципов ведения беременности у ВИЧ-инфицированных женщин позволит не только предотвратить передачу вируса от матери ребенку, но и будет способствовать успешному течению беременности, снизит заболеваемость женщин и ВИЧ-инфицированных детей, а также позволит своевременно выявить признаки прогрессии основного заболевания и начать адекватное лечение, что окажет положительный эффект на продолжительность жизни ВИЧ-инфицированных женщин.

Литература

1. Пересада, О. А. Ведение беременности и родов ВИЧ-инфицированных женщин / О. А. Пересада [и др.] // Медицинские новости. – 2011.-№2. – с.6-17.
2. Республиканский центр гигиены, эпидемиологии и общественного здоровья [Электронный ресурс] / Мин-во Здравоохранения Респ. Беларусь. – Минск, 2012. – Режим доступа: <http://www.rcheph.by>.-Дата доступа: 26.03.12.
3. Садовникова, В. Н. Заболеваемость и распространенность ВИЧ-инфекции среди женщин и детей / В. Н. Садовникова // Инфекционные болезни. – 2009.-№3. – с.12-17.
4. Терехина, Л. А. Особенности течения ВИЧ-инфекции во время беременности и после родов в зависимости от стадии заболевания / Л. А. Терехина [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2008.-№5. – с. 46-48.

5. Guidozzi, F. The obstetric face and challenge of HIV/AIDS / F. Guidozzi, V. Black // Clin Obstet Gynecol. – 2009. – Vol.52(2). – P.270-284.

6. Kourtis, AP. Mother-to-child transmission of HIV: pathogenesis, mechanisms and pathways / A.P.Kourtis, M. Bulters // Clin Perinatol. – 2010. – Vol.37,

№4. – P.721-737.

7. Pregnancy and delivery outcomes of HIV infected women in Switzerland 2003-2008 / K. Aebi-Popp [et al.] // Journal of Prenatal Medicine. – 2010. – V.38, №4. – P.353-358.

Поступила 18.05.2012 г.

Ю. Л. Денисова

НОВЫЙ МЕТОД ИССЛЕДОВАНИЯ КАПИЛЛЯРНОГО ДАВЛЕНИЯ В ТКАНЯХ ПЕРИОДОНТА У ПАЦИЕНТОВ С ЗУБОЧЕЛЮСТНЫМИ АНОМАЛИЯМИ И ДЕФОРМАЦИЯМИ

УО Белорусский государственный медицинский университет

Разработано и применено устройство для достоверного определения капиллярного давления крови в тканях периодонта. Доказано, что для рецессии десны в сочетании с зубочелюстными аномалиями характерно снижение капиллярного давления в тканях периодонта, а при хроническом сложном периодонтите в сочетании с зубочелюстными деформациями значительное повышение его в 1,5 раза.

Ключевые слова: капиллярное давление, зубочелюстные аномалии и деформации, рецессия десны, периодонтит

Y. L. Denisova

A NEW METHOD OF RESEARCH CAPILLARY PRESSURE IN PERIODONTAL TISSUE IN PATIENTS WITH MALOCCLUSION

Developed and used a device for reliable determination of capillary blood pressure in the periodontal tissues. We prove that for gingival recession in conjunction with malocclusion characterized by reduced capillary pressure in the periodontal tissues, and in chronic periodontitis complex in conjunction with dentoalveolar deformities significantly improved its 1.5-fold.

Key words: capillary pressure, malocclusion, gingival recession, periodontitis.

Механизм развития болезней периодонта у пациентов с зубочелюстными аномалиями и деформациями диктуют необходимость расширенной диагностики, включая определение состояния микроциркуляции периодонта.

Общеизвестно, что деятельность сердечнососудистой системы имеет своей конечной целью обеспечение обменных процессов на уровне микрососудов. Одним из важнейших факторов, определяющих процессы обмена веществ, является давление крови в этих сосудах.

Важным звеном в развитии микроциркуляторных нарушений является расстройство капиллярного кровотока, от снижения его интенсивности до капиллярного стаза микроциркуляторного русла. Вместе с тем, артериальное давление в сосудах, в том числе в капиллярах является одним из основных информаторов состояния зубочелюстной системы [1].

Известны методы исследования, направленные на изучение функционального состояния кровообращения (лазерная и ультразвуковая доплерография, реопериодонтография, биомикроскопия, фотоплетизмография, лазерно-оптическая диагностика), которые способствуют повышению эффективности стоматологического лечения [2, 4, 6, 7, 9, 11, 14, 16].

С исторической точки зрения, интересно, что в 17 веке Marcello Malpighi изобрел жидкостный плетизмограф. С этого момента началась эра инструментального исследования кровообращения: создание манометров для измерения артериального давления, кимографа для непрерывной графической регистрации кровотока, контрастной вазографии, электрокардиографов. Были предложены фотоэлектрические, рентгеноэлектрические и другие электронные методы.

В настоящее время в стоматологии среди функциональных методов исследования широко распространена реография, которая графически регистрирует пульсовые колебания электрического сопротивления тканей и определяет не только деятельность сердца, но и состояние периферических сосудов [3, 6, 7]. Однако данный метод достаточно

трудоемкий и проведение его требует выполнения определенных условий [8].

Существует фотоплетизмография, которая в отличие от реографии регистрируются пульсовые колебания оптической плотности при прохождении через ткани периодонта светового потока. Она эффективна только для оценки функционального состояния тканей периодонта при пломбировании канала зуба [7].

Вместе с тем известна в периодонтологии прижизненная биомикроскопическая оценка микрососудов, позволяющих изучать реактивность отдельных звеньев микроциркуляторного русла, выявлять структурные, функциональные и реологические нарушения гемодинамики. Это дает возможность определить функционально-морфологические особенности микрососудов и установить характер их распределения в тканях периодонта. Так, при болезнях периодонта выявлены следующие нарушения: изменение окраски фона за счет появления мутности, прекапиллярный отек, беспорядочное расположение капилляров, деформированные крупные капилляры, расщепление артериальной части капилляров и их венозной части, замедление кровотока и появление крупной зернистости, увеличение капилляров в поле зрения [4, 15, 17]. Однако биомикроскопия имеет ряд существенных недостатков, которые препятствуют ее широкому распространению в практической медицине. Во-первых, далеко не все органы и ткани можно исследовать с помощью данного метода; во-вторых, ее применение требует высокой квалификации врача, специальных знаний, оснащенности дорогостоящей аппаратурой.

По мере развития науки и техники появляются новые возможности исследования кровотока, в частности с помощью лазерной и ультразвуковой доплеровской флоуметрии, цветной доплеровской сонографии [4, 9].

В методе доплерографии (Х. Доплером, 1842) используют эффект изменения частоты отраженного движущегося объекта сигнала на величину и пропорциональную скорости движения отражателя. При отсутствии движения исследуемой среды доплеровского сигнала не существует, так как