

УДК 618.3 – 06:616.98:578.828

## ОСОБЕННОСТИ ИММУННОГО СТАТУСА ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ БЕРЕМЕННЫХ (НА ПРИМЕРЕ КИНЕЛЬСКОГО РАЙОНА САМАРСКОЙ ОБЛАСТИ)

© 2012 Д.В. Михайлов<sup>1</sup>, Ю.А. Руденко<sup>2</sup>, М.А. Богданова<sup>3</sup>, О.М. Пшевская<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Городская клиническая больница № 3 г.о. Самара

<sup>2</sup> Кинельская центральная районная больница Самарской области

<sup>3</sup> Городская клиническая больница № 5 г.о. Тольятти

<sup>4</sup> ЗАО «Медицинская компания ИДК»

Поступила в редакцию 09.08.2012

В статье приведены результаты исследования иммунного статуса ВИЧ-инфицированных беременных (3 стадия) в сравнении с беременными без инфекций и небеременными ВИЧ-инфицированными. Показано, что угнетение клеточного звена иммунитета у ВИЧ-инфицированных, находящихся в 3 стадии заболевания, обеспечивается снижением количества фракции CD4+ Т-лимфоцитов на фоне неизменяющегося количества фракции CD8+.

Ключевые слова: *беременность, иммунный статус, ВИЧ-инфекция, клеточный иммунитет*

По официальным данным, в России, как и в мире, растет удельный вес женщин среди ВИЧ-инфицированных лиц. С 2002 г. растет роль такого пути инфицирования женщин, в том числе беременных, как гетеросексуальный половой акт. В 2005 г. в России зарегистрировано более 80 тыс. ВИЧ-инфицированных женщин, в том числе около 85% в детородном возрасте (15-30 лет). В 2010 г. в Самарской области ежедневно рождалось в среднем два ребенка от ВИЧ-инфицированных матерей. В Кинельском районе отмечено наибольшее, по сравнению с другими районами, число детей, рожденных от ВИЧ-инфицированных матерей. В настоящее время опубликованы противоречивые данные о влиянии беременности на течение ВИЧ-инфекции. Некоторые исследования показывают, что беременность влияет на ВИЧ-инфекцию посредством более выраженного снижения иммунологической реактивности и замедленного её восстановления после родов. С другой стороны, исследования в Ирландии и Швейцарии не выявили различий между рожавшими и нерожавшими ВИЧ-инфицированными женщинами по уровню смертности и скорости развития каких-либо характерных для СПИДа клинических признаков, за исключением того, что у беременных ВИЧ-инфицированных женщин бактериальная

пневмония развивается значительно чаще, чем у небеременных женщин. Можно предположить, что противоречивые результаты исследований вызваны не фактором случая, а местными экзогенными и эндогенными факторами, влияющими как на иммунный статус беременной, так и на течение ВИЧ-инфекции. Между тем условия российского села предполагают целый ряд значимых отличий от города: уровень доходов, вид трудовой деятельности, питание, санитарно-гигиенические условия, доступность и качество медицинских услуг и прочие факторы. Следовательно, для адекватного ведения беременных с ВИЧ-инфекцией, проживающих в сельской местности, требуется провести ряд исследований, в том числе изучить влияние ВИЧ-инфекции на иммунный статус.

**Материалы и методы исследования.** В исследовании участвовали 56 беременных с третьей стадией ВИЧ-инфекции, родоразрешенных в роддоме Кинельской центральной районной больницы в период с 2007 по 2011 гг. Всем пациенткам основной группы было выполнено исследование иммунного статуса в третьем триместре (период наибольшей напряженности иммунного гомеостаза) и в период от 2 до 11 месяцев после родов, так как в физиологическая иммуносупрессия отмечается в течение 6-8 недель после родов. Для сравнения использовались иммунограммы 50 ВИЧ-инфицированных небеременных женщин в 3 стадии, которые находились в возрастном диапазоне, сравнимом с пациентками исследуемых групп, а также результаты иммунограмм 25 беременных без сопутствующих инфекций в аналогичный период беременности. Группы сопоставимы по возрасту и социальному положению.

Михайлов Дмитрий Валерьевич, заведующий андрологическим отделением. E-mail: dmitrii-m@list.ru

Руденко Юлия Анатольевна, заведующая акушерско-гинекологическим отделением

Богданова Мария Алексеевна, врач акушер-гинеколог. E-mail: maria11155@rambler.ru

Пшевская Ольга Михайловна, старший ординатор. E-mail: mihlna63@bk.ru

Обработка полученных данных проводилась на компьютере с использованием прикладных программ Statistica 6.0 и Excel 2000. Первоначально проверялось соответствие данных нормальному распределению по критерию Колмогорова-Смирнова. При сравнении групп также проверялось равенство дисперсий согласно критерию Левена. В случае положительного решения для определения значимости статистических различий применялся t-критерий Стьюдента. При отрицательном решении использовался критерий Манна-Уитни. Для сравнения бинарных данных использовался метод  $\chi^2$  с применением двустороннего точного критерия Фишера. Корреляция ранговых показателей оценивалась по Спирмену. Использовался общепринятый уровень значимости в медицинских исследованиях  $p < 0,05$ .

**Результаты и их обсуждение.** Абсолютное количество лейкоцитов в третьем триместре у пациенток основной группы было в пределах физиологической нормы, но все-таки выше, чем в контроле. Однако в группе сравнения (небеременные с 3 стадией ВИЧ-инфекции) абсолютное количество лейкоцитов оказалось достоверно ниже этого показателя в группах беременных. Это позволяет предположить, что во время гестации организм беременной пытается компенсировать снижение иммунной защиты путем увеличения общего количества лейкоцитов, т.е. формируется так называемый «физиологический лейкоцитоз».

Большинство других показателей иммунограмм в третьем триместре основной и контрольной групп различались достоверно ( $p < 0,05$ ). Относительное количество лимфоцитов в группе сравнения было достоверно ниже, чем в контроле ( $p < 0,05$ ). Самые низкие значения данного показателя наблюдались в основной группе. При этом оказалось, что у ВИЧ-инфицированных беременных без сопутствующей инфекции данный показатель не отличался от значений групп контроля и сравнения. Было установлено, что в группе контроля абсолютное количество Т-лимфоцитов было 1620,0 (1/мкл). В группе сравнения данный показатель был достоверно ниже – 1198,5 (1/мкл). В основной группе общее количество клеток Т-популяций находилось на уровне нижней границы допустимых величин, что было достоверно ниже, чем в контроле и группе сравнения. В категории ВИЧ-инфицированных беременных с ВГС Т-содержание лимфоцитов было 1003,73 (1/мкл), то есть одним из самых наименьших.

Среднее абсолютное количество CD4+ лимфоцитов в III триместре в группе контроля составило 962,86 (1/мкл), что не выходило за рамки допустимых показателей (от 500 до 1600 (1/мкл)). В группе сравнения данный показатель

был ниже значений контрольной группы – 436,161/мкл, ( $p < 0,05$ ). В основной группе количество CD4+ было еще ниже, чем в предыдущей группе – 377,461/мкл, но отличия были недостоверными.

Во время беременности при ВИЧ-инфекции происходит угнетение Т-хелперного звена иммунитета, снижение количества CD4+ по сравнению с небеременными ВИЧ-инфицированными. Среднее абсолютное количество CD8+ лимфоцитов в III триместре в основной группе не отличалось от контроля и составило от 609,1 до 739,8 (1/мкл), что не выходило за рамки среднефизиологических показателей (от 230 до 1000 (1/мкл)). Угнетение дифференциации Т-лимфоцитов в CD4+ фракцию при ВИЧ-инфекции отразилось на величине соотношения CD4/CD8. В контрольной группе этот показатель составил 1,7, в группе сравнения – 0,671, а в основной группе – 0,659, что в 2,5 раза ниже, чем в контроле. Наименьшие значения CD4/CD8 среди беременных ВИЧ-инфицированных наблюдались у пациенток с ВГС (0,64), а наибольшие – у ВИЧ-инфицированных без сопутствующей инфекции (0,686).

Таким образом, угнетение клеточного звена иммунитета у ВИЧ-инфицированных, находящихся в 3 стадии заболевания, обеспечивается снижением количества фракции CD4+ Т-лимфоцитов на фоне не изменяющегося количества фракции CD8+. Следует отметить, что абсолютное количество В-лимфоцитов и концентрация иммуноглобулинов класса А, G, M, а также ЦИК во всех группах находились в пределах нормальных значений. Однако количество В-лимфоцитов у ВИЧ-инфицированных беременных было ниже, чем в группе сравнения, и в 2-2,5 раза меньше, чем в контроле ( $p < 0,05$ ). В то же время продукция иммуноглобулинов у ВИЧ-инфицированных беременных осталась на довольно высоком уровне и соответствовала значениям, полученным в группе сравнения. Так, концентрация иммуноглобулинов класса А в основной группе не отличалась от значений контрольной группы ( $p > 0,05$ ), в то время как иммуноглобулины классов M и G были достоверно выше на 20-70% ( $p < 0,05$ ), чем в контроле.

Показано, что у ВИЧ-инфицированных беременных без сопутствующей инфекции концентрация иммуноглобулинов классов А, G, M в третьем триместре была максимально высокой, а содержание ЦИК максимально низким по сравнению с другими категориями ВИЧ-инфицированных беременных. Так, содержание иммуноглобулинов класса G было выше на 44%, а класса M – на 78%, по сравнению с контрольной группой. В остальных группах уровни иммуноглобулинов и ЦИК были одинаковы.

Сравнение до- и послеродовых показателей среди пациенток основной группы выявило достоверное снижение количества лейкоцитов с  $7,12 \times 10^9$  до  $5,46 \times 10^9$  1/л на фоне увеличения относительного количества лимфоцитов с 21,38% до 27,95%. При этом в основной группе данный показатель был практически одинаков с группой контроля ( $p > 0,5$ ) и достоверно выше показателя группы сравнения ( $p < 0,05$ ). На фоне снижения количества лейкоцитов их качественный состав изменился в сторону увеличения доли лимфоцитов, причем за счет Т-фракции. Представительство Т-лимфоцитов у пациенток основной группы после родов возросло по сравнению с дородовым показателем ( $p > 0,1$ ), но было достоверно ниже контрольных значений ( $p < 0,05$ ) и не отличалось от показателя небеременных с 3 стадией ВИЧ-инфекции ( $p > 0,5$ ). Изучение фракций Т-лимфоцитов показывает, что в основной группе после родов имел место рост как количества CD4+, так и CD8+, однако рост был непропорциональным, что привело к снижению отношения CD4+/CD8+ у пациенток данной группы в среднем на 13% (во время беременности – 0,659, после родов – 0,581;  $p = 0,02$ ).

В группе ВИЧ-инфицированных рожениц, у которых не было сопутствующих инфекционных заболеваний, после родов отмечен рост CD4+ и CD8+, однако установить его достоверность не удалось из-за малого числа наблюдений. К ВИЧ-инфицированным с гепатитом С отмечено снижение CD4+ после родов. Несмотря на недостоверные отличия в динамике CD4+ и CD8+ в основной группе, соотношение CD4+/CD8+ после родов достоверно отличалось от дородовых измерений во всех категориях ВИЧ-инфицированных матерей. При нормальном показателе в 1,4-2,6 соотношение CD4+/CD8+ после родов среди пациенток основной группы в среднем составило 0,581, тогда как в контроле оно было 1,707 ( $p < 0,0001$ ); в группе сравнения соотношение CD4+/CD8+ было несколько выше, чем в основной группе, – 0,671, но различие недостоверно ( $p = 0,1$ ). Самые низкие значения этого показателя регистрировались у ВИЧ-инфицированных женщин с гепатитом С, где соотношение CD4+/CD8+ было в 3,5 раза ниже контрольного значения ( $p < 0,0001$ ). Снижение CD4+/CD8+ по сравнению с дородовым показателем в этой категории составило 30%. У ВИЧ-инфицированных без сопутствующих инфекционных заболеваний соотношение CD4+/CD8+ после родов было сопоставимо с дородовым показателем и оказалось самым высоким среди других категорий ВИЧ-инфицированных основной группы.

Изменение иммунного статуса в данной категории проявлялось достоверным снижением количества лейкоцитов с  $7,68 \times 10^9$  1/л до

$5,69 \times 10^9$  1/л ( $p < 0,005$ ) и увеличением количества лимфоцитов с 24,37% до 26,9% ( $p > 0,05$ ). Как уже было отмечено, рост Т-популяции у этих женщин был самым выраженным среди всех групп (до родов – 851,16 кл/мкл; после родов – 1540,33;  $p = 0,10$ ) при умеренном росте уровня В-лимфоцитов (до родов – 75,8 кл/мкл; после родов – 106,4;  $p > 0,05$ ). Имело место увеличение CD4+ с 339,25 кл/мкл во время гестации до 558,7 кл/мкл ( $p = 0,1$ ) после родов и CD8+ с 540,12 до 903,9 ( $p < 0,05$ ). В результате отношение CD4/CD8 осталось практически неизменным после родов – 0,656 при 0,686 в конце беременности.

У ВИЧ-инфицированных с вирусом гепатита С в послеродовом периоде также отмечалось уменьшение количества лейкоцитов с  $6,65 \times 10^9$  до  $5,25 \times 10^9$  1/л ( $p < 0,0001$ ) на фоне роста лимфоцитов с 21,53% до 27,41% ( $p < 0,0001$ ). Общее количество клеток лимфоцитов Т-популяции характеризовалось постоянством (1003,9 кл/мкл во время беременности, 1054,9 кл/мкл после родов,  $p = 0,78$ ), а у ВИЧ-инфицированных без сопутствующей инфекции этот показатель уверенно увеличивался. У ВИЧ-инфицированных с гепатитом С имело место снижение уровня CD4+ с 369,02 кл/мкл во время беременности до 323,35 кл/мкл после родов ( $p < 0,05$ ) и рост CD8+ – с 609,09 кл/мкл во время беременности до 675,56 кл/мкл после родов ( $p > 0,05$ ). При сравнительной оценке послеродовых показателей CD4+ и CD8+, выявлено что оба показателя у ВИЧ-инфицированных с гепатитом С были в 1,5 раза ниже, чем у ВИЧ-инфицированных без сопутствующей инфекции ( $p < 0,05$ ). Количество клеток В-популяции у ВИЧ-инфицированных с гепатитом С незначительно увеличилось с 74,64 клеток в мл во время беременности до 80,20 после родов ( $p > 0,5$ ). Более значимое снижение уровня субпопуляции CD4+ привело к снижению CD4/CD8 в 1,3 раза (во время беременности – 0,64, после родов – 0,49;  $p = 0,001$ ). Это говорит об отрицательной динамике ВИЧ-инфекции после родов у женщин с ВГС.

У пациенток с цитомегаловирусом и/или простым герпесом в послеродовом периоде наблюдалось уменьшение количества лейкоцитов с  $7,38 \times 10^9$  до  $5,77 \times 10^9$  1/л ( $p < 0,0001$ ) на фоне роста лимфоцитов с 20,48% до 28,96% ( $p < 0,0001$ ). Т-популяция лимфоцитов возрастала (с 1092,3 в 1 мкл во время беременности до 1215,8 в 1 мкл после родов ( $p = 0,35$ )). В отличие от группы пациенток с гепатитом С, в данной категории ВИЧ-инфицированных имел место недостоверный рост уровня CD4+ с 400,1 в 1/мкл во время беременности до 431,6 в 1/мкл после родов ( $p > 0,05$ ), и рост CD8+ с 657,0 в 1/мкл во время беременности до 741,0 в 1/мкл после родов ( $p > 0,05$ ). Количество клеток В-популяции не изменилось (86,06 во время беременности и 85,8

после родов ( $p=0,9$ ). Слабовыраженная динамика уровней субпопуляций CD4+ CD8+ определила постоянство CD4/CD8 (во время беременности – 0,706, после родов – 0,643;  $p=0,21$ ), динамика которого более всего соответствовала таковой у ВИЧ-инфицированных без сопутствующей инфекции.

Анализируя изменения показателей гуморального иммунитета в послеродовом периоде в основной группе, мы отметили незначительный рост концентрации иммуноглобулинов всех классов ( $p>0,1$ ), однако, в группе ВИЧ-инфицированных, у которых не было сопутствующих инфекционных заболеваний, наоборот, отмечалось умеренное снижение концентрации иммуноглобулинов. Колебания концентрации иммуноглобулинов после родов в основной группе были незначительными и составляли 10-15% по сравнению с дородовым показателем. Отметим, что все изменения уровня иммуноглобулинов у ВИЧ-инфицированных происходили в пределах границ физиологической нормы. Поэтому, несмотря на более высокие показатели IgM и IgG по сравнению с контрольными значениями, можно говорить о достаточном гуморальном иммунитете. Принимая во внимание не менее чем в 2 раза более низкое содержание В-лимфоцитов у пациенток основной группы по сравнению с контролем, можно говорить о субкомпенсации.

#### Выводы:

1. На поздних сроках беременности иммунитет у ВИЧ-инфицированных (3 стадия) подвергается достоверно большей супрессии, чем у неинфицированных беременных.

2. Через 2-11 месяцев после родов у ВИЧ-инфицированных женщин (3 стадия) без сопутствующих инфекционных процессов большинство показателей иммунитета восстанавливаются до уровня, имевшегося до беременности.

3. У ВИЧ-инфицированных пациенток с гепатитом С беременность и роды влекут за собой непреходящую супрессию иммунного статуса (особенно Т-клеточного звена).

4. Для женщин с 3 стадией ВИЧ-инфекции (за исключением больных гепатитом С) беременность не является фактором риска прогрессирования ВИЧ-инфекции.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Денисов, В.П. Социально-экономические последствия ВИЧ/СПИДа в России: модель MOT / В.П. Денисов, В.И. Сакевич. – М.: Медицина, 2004. 104 с.
2. Кулаков, В.И. Клинические рекомендации. Акушерство и гинекология / В.И. Кулаков. – М.: ГЕОТАР-Медиа, 2005. 256 с.
3. Mofenson, L.M. Interaction between the timing of perinatal human immunodeficiency virus infection and the design of preventive and therapeutic interventions // *Acta Paediatr.* 1999. Suppl. 421. P. 1-9.
4. Сотникова, Н.Ю. Системная и локальная регуляция материнского иммунного ответа на ранних сроках беременности / Н.Ю. Сотникова, Ю.С. Анфищерева // *Вестник РУДН. Сер. Медицина.* 2003. №4. С. 31-33.
5. Hollwitz, B. Course of pregnancy and fetal outcome of 594 HIV-exposed pregnancies in German reference centers 1999-2003 / B. Hollwitz, A. Ginkelmaier, S. Gröger et al. // 15th International AIDS Conference, Bangkok, 2004. Abstract. P. 73-79.

## FEATURES OF THE IMMUNE STATUS OF HIV-INFECTED PREGNANT WOMEN (ON THE EXAMPLE OF KINEL REGION IN SAMARA OBLAST)

© 2012 D.V. Mikhaylov<sup>1</sup>, Yu.A. Rudenko<sup>2</sup>, M.A. Bogdanova<sup>3</sup>, O.M. Pshevskaya<sup>4</sup>

<sup>1</sup> City Clinical Hospital No 3 of Samara City

<sup>2</sup> Kinel Central Regional Hospital

<sup>3</sup> City Clinical Hospital No 5 of Togliatti City

<sup>4</sup> JSC Medical Company IDK, Samara

In article are given the results of research the immune status of HIV-infected pregnant women (the 3-rd stage) in comparison with pregnant women without infections and not pregnant HIV-infected. It is shown that oppression of cellular link of immunity at HIV-infected women, being in 3 stage of disease, is provided with decrease in number of CD4 fraction + T-lymphocytes against not changing number of CD8 fraction +.

Key words: *pregnancy, immune status, HIV-infection, cellular immunity*

Dmitriy Mikhaylov, Chief of the Andrology Department. E-mail: dmitrii-m@list.ru

Yuliya Rudenko, Chief of the Obstetrics and Gynecological Department

Mariya Bogdanova, Obstetrician-Gynecologist. E-mail: maria11155@rambler.ru

Olga Pshevskaya, Senior Intern. E-mail: mihlna63@bk.ru