

Дорохова Л.Н., Шабалдин А.В., Баскакова Т.Б., Онишевская Г.П., Мозес В.Г.

МУЗ «Детская городская клиническая больница № 5»,
Кемеровская государственная медицинская академия,
г. Кемерово,

Клиническая больница № 86 Федерального медико-биологического агентства,
г. Москва

КЛИНИЧЕСКИЕ И ФЕНОТИПИЧЕСКИЕ ПРЕДИКТОРЫ АКУШЕРСКИХ И ПЕРИНАТАЛЬНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ У БЕРЕМЕННЫХ, НОСИТЕЛЕЙ СЕМЕЙСТВА ГЕРПЕС ВИРУСОВ

Проведено обследование 101 женщины в периоде беременности, носителей вирусов герпес группы (ВГГ) – вирусов герпеса и цитомегаловируса. У 51 беременной женщины выявлены признаки недифференцированных форм дисплазии соединительной ткани (НФДСТ), сопровождающиеся преобладанием следующих синдромов: клапанного (пролапс митрального клапана), торако-диафрагмального (астеничная грудная клетка, сколиоз), патологии органов зрения (нарушение рефракции), суставного (привычные вывихи и гипермобильность суставов), мышечного (гипотония и гипотрофия мышц), косметического (гиперпигментированные пятна на коже, приращенные мочки ушей). Состояние клеточного иммунитета у беременных носителей ВГГ с НФДСТ характеризовалось относительной недостаточностью Т-лимфоцитов (CD3) с дефицитом субпопуляции Т-хелперов (CD4) и преобладанием субпопуляции лимфоцитов, участвующих в гуморальном иммунитете – CD16 (NK-клетки, гранулоциты, макрофаги) и CD20 (В-лимфоциты). Нарушения в системе клеточного иммунитета увеличили у беременных носителей ВГГ с НФДСТ риск реализации инфекционного процесса, что косвенно проявлялось осложненным течением беременности, повышением частоты клинических и гистологических проявлений фетоплацентарной недостаточности, худшими перинатальными исходами.

Ключевые слова: недифференцированные формы дисплазии соединительной ткани; вирус простого герпеса; цитомегаловирус; клеточный иммунитет; предикторы; беременность.

Dorohova L.N., Shabaldin A.V., Baskakova T.B., Onishevskaya G.P., Moses V.G.

The municipal children hospital N 5,
Kemerovo State Medical Academy, Kemerovo
Federal clinical hospital N 86, Moscow

CLINICAL AND PHENOTYPIC PREDICTORS OF OBSTETRICAL AND PERINATAL COMPLICATIONS IN PREGNANT FEMALES, CARRIERS OF FAMILY HERPES OF THE VIRUSES

Is carried out inspection 101 of woman in the period of pregnancy, carriers of viruses herpes of group (VHG) – the viruses of herpes and cytomegalovirus. In 51 pregnant females are revealed the signs of the undifferentiated forms of dysplasia of the connective tissue (UFDCT), which are accompanied by the predominance of the following syndromes: valve (prolapse of mitral valve), thorax-diaphragmal (asthenic chest, scoliosis), the pathology of the organs of vision (disturbance of refraction), articulate (customary dislocations and the hyper-mobility of joints), muscular (hypotonia and hypotrophy of muscles), cosmetic (hypered-pigment spots on the skin, the grafted soakings take in). The state of cellular immunity in the pregnant carriers VHG with UFDCT was characterized by the relative insufficiency of T-lymphocytes (CD3), with the scarcity of the subpopulation of T- helpers (CD4) and the predominance of the subpopulation of lymphocytes, that participates in the humoral immunity – CD16 (NK-cell, granulocytes, macrophages) and CD20 (B lymphocytes). Disturbances in the system of cellular immunity increased in the pregnant carriers VHG with UFDCT the risk of the realization of infectious process, which was indirectly manifested by the complicated flow of pregnancy, by an increase in the frequency of the clinical and histological manifestations of development delay of fetus, by the worse perinatal outcomes/

Key words: nodifferent connective tissue dysplasia; herpesvirus, cytomegalovirus; cell-mediated immunity; pregnancy.

Одной из серьезных проблем современности являются нарушения взаимоотношений микро- и макроорганизмов, которые во многом определяются произошедшими изменениями эндоэкологического равновесия в пользу вирусного микроокружения. Вследствие этого персистирующие вирусные инфекции рассматриваются не только как инфекци-

онное заболевание, но и как проявление глубоких генетических нарушений внутренней среды организма человека, ведущих к необратимым для него, как биологического вида, последствиям. В акушерстве-гинекологии особое внимание уделяется вирусам герпес группы (ВГГ), к которым относят вирус простого герпеса и цитомегаловирус. Это обусловлено несколь-

кими факторами. Во-первых, высокой распространенностью ВГГ у беременных, которая достигает, по некоторым данным, 36 % [1]. Во-вторых, дебют и обострение инфекции у женщин во время беременности может представлять опасность внутриутробного инфицирования плода, тем самым, повышая риск неблагоприятных перинатальных исходов. В-третьих, во всем мире наблюдается рост частоты внутриутробного инфицирования у беременных женщин, связанный с ростом иммунодефицитных лиц, у которых, в сочетании с транзиторной гестационной иммуносупрессией, повышается риск реализации вирусной инфекции [2].

Среди этой категории беременных особый интерес представляют женщины с врожденной недостаточностью соединительной ткани, так называемыми недифференцированными формами дисплазии соединительной ткани (НФДСТ). Установлено, что лица с НФДСТ относятся к категории часто болеющих людей и часто имеют нарушения гуморального и клеточного иммунитета [3]. В свою очередь, НФДСТ является широко распространенной патологией, достигая 25 % в общей популяции, что и обусловило цель настоящего исследования [4].

Цель исследования – оптимизация прогнозирования и профилактики акушерских и перинатальных осложнений у беременных с НФДСТ, носителей ВГГ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Начиная со 2 триместра беременности, были обследованы женщины, носители ВГГ (n = 101). У всех

Корреспонденцию адресовать:

МОЗЕС Вадим Гельевич,
650029, г. Кемерово, ул. Ворошилова, 22а,
ГОУ ВПО «КемГМА Росздрава».
Тел. +7-904-573-24-43.
E-mail: vadimmoses@mail.ru

женщин вирусная инфекция верифицировалась на основании серологического исследования, при котором определялся уровень специфических иммуноглобулинов классов IgG и IgM к ЦМВ и ВПГ в сыворотке крови методом ИФА с использованием тестовых систем; выделения ДНК ЦМВ и ВПГ методом ПЦР в реальном времени.

У всех беременных носителей ВГГ выявлялись фенотипические проявления НФДСТ при помощи функциональных и оценочных проб, предложенных В.М. Яковлевым [5]. Клинически значимым считалось наличие у беременной 5 и более стигм дисэмбриогенеза. После обследования все беременные носители ВГГ были разделены на 2 группы. В основную группу вошли беременные с НФДСТ (n = 51); критериями включения являлись: 5 и более стигм дисэмбриогенеза, отсутствие тяжелых осложнений беременности (тяжелая преэклампсия) и тяжелой соматической патологии; информированное согласие на проведение исследования. Критериями исключения являлись: менее 5 стигм дисэмбриогенеза, наличие тяжелой преэклампсии, устный отказ от проведения исследования. В группу сравнения вошли беременные без НФДСТ (n = 50); критериями включения являлись: менее 5 стигм дисэмбриогенеза, отсутствие тяжелых осложнений беременности (тяжелая преэклампсия) и тяжелой соматической патологии, информированное согласие на проведение исследования. Критериями исключения являлись: наличие тяжелой преэклампсии, устный отказ от проведения исследования.

У всех женщин проведена проспективная оценка течения беременности; все пациентки были проконсультированы терапевтом, хирургом, офтальмологом для выявления висцеральной патологии, относящейся к клиническим проявлениям ДСТ [6]; в 34-36 недель беременности проведена ультразвуковая фетометрия по стандартной методике на аппарате «Medison 8000» и «Medison SA X-4»; в 34-36 недель беременности проведена доплерометрия маточных артерий, артерий пуповины, грудного отдела аорты плода на аппарате «Hawk 2101» по стандартной методике.

Сведения об авторах:

ДОРОХОВА Лариса Николаевна, зав. поликлиническим отделением № 1, МУЗ «ДКБ № 5», г. Кемерово, Россия.
ШАБАЛДИН Андрей Владимирович, доктор мед. наук, зам. директора по науке МУЗ «ДКБ № 5», г. Кемерово, Россия.
БАСКАКОВА Татьяна Борисовна, зав. отделением № 2 поликлиники, «Клиническая больница № 86 ФМБА», г. Москва, Россия.
ОНИШЕВСКАЯ Галина Петровна, врач-патологоанатом, старший ординатор отделения детской патологии, ГУЗ «КОПБ», г. Кемерово, Россия.
МОЗЕС Вадим Гельевич, доктор мед. наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии № 1, ГОУ ВПО «КемГМА Росздрава», г. Кемерово, Россия.

Information about authors:

DOROKOVA Larisa Nikolaevna, the head of polyclinical department N 1, City Children Clinical Hospital N 5, Kemerovo, Russia.
SHABALDIN Andrey Vladimirovich, doctor of medical sciences, deputy director in science, City Children Clinical Hospital N 5, Kemerovo, Russia.
BASKAKOVA Tatiana Borisovna, the head of department N 2 of the polyclinic, Clinical Hospital N 86, Moscow, Russia.
ONISHEVSKAYA Galina Petrovna, pathologist, the department of children's pathology, Kemerovo Municipal Pathoanatomical Bureau, Kemerovo, Russia.
MOSES Vadim Gelevich, doctor of medical sciences, professor, department of gynaecology and obstetrics N 1, Kemerovo State Medical Academy, Kemerovo, Russia.

У всех женщин в третьем триместре беременности на проточных цитометрах FACScan (Becton Dickinson) и FC-500 (Vecman-Coulter) выполнена иммунограмма второго уровня с определением популяций и субпопуляций лимфоидных клеток методом иммунофлюоресценции.

У всех женщин выполнялось гистологическое исследование плаценты по стандартной методике с оценкой ее зрелости по Б.И. Глуховцу [7].

Выборочные параметры, приводимые в таблицах, имеют следующие обозначения: M – среднее, σ – стандартное отклонение, n – объем анализируемой подгруппы, p – достигнутый уровень значимости. Для проверки нормальности распределения показателей применялся критерий Колмогорова-Смирнова. В случае нормального распределения, статистически значимое различие выборочных средних проверялось при помощи t -критерия Стьюдента; в других случаях использовался непараметрический критерий Манна-Уитни. Проверка статистической значимости различий между относительными частотами двух или большего числа событий осуществлялась при помощи критерия χ^2 .

РЕЗУЛЬТАТЫ

Антропометрические показатели у беременных основной группы имели конституционные особенности: сочетание более высокого среднего роста ($166,7 \pm 5,9$ см в основной и $162,9 \pm 5,1$ см в группе сравнения, $p = 0,003$) с меньшим средним весом ($59,7 \pm 9,6$ кг в основной группе и $69,4 \pm 16,2$ кг в группе сравнения, $p = 0,001$).

В основной группе преобладали беременные, имеющие 5 и более стигм дисэмбриогенеза. Частота и структура стигм дисэмбриогенеза в обеих группах представлена в таблице 1.

Показатели клеточного иммунитета у пациенток обеих групп представлены в таблице 2.

Течение беременности в первом триместре у женщин основной группы чаще осложнялось угрожающим выкидышем, требовавшим стационарного лечения (58,8 % в основной группе и 34 % в группе сравнения, $p = 0,021$). Во втором триместре беременности у женщин основной группы чаще выявлялись угроза выкидыша (50,9 % и 28 %, соответственно, $p = 0,031$) и обострение герпетической инфекции (17,6 % и 2 %, соответственно, $p = 0,021$). В третьем триместре у женщин основной группы чаще выявлялись угрожающие роды (37,3 % и 18 %, соответственно, $p = 0,05$); маловодие (25,5 % и 8 %, соответственно, $p = 0,037$); СЗРП (78,4 % и 58 %, соответственно, $p = 0,046$).

При ультразвуковой фетометрии у женщин основной группы все показатели были хуже: бипари-

Таблица 1
Частота стигм дисэмбриогенеза у беременных обеих групп

Стигмы дисэмбриогенеза	Основная группа, n = 51		Группа сравнения, n = 50	
	абс.	%	абс.	%
Ни одной стигмы	-	-	28	56
От 1 до 5 стигм	-	-	22	44
Свыше 5 стигм	51	100	-	-
Брахицефалическая форма головы	1	2	-	-
Низкий лоб	4	7,8	1	2
Выраженные надбровные дуги	1	2	-	-
Прямая линия скошенного лба и носа	5	9,8	-	-
Монголоидный разрез глаз	4	7,8	-	-
Гипотелоризм	2	3,9	-	-
Седловидный нос	2	3,9	-	-
Асимметрия лица	1	2	1	2
Голубые склеры	1	2	1	2
Гетерохромия радужки	6	11,8	-	-
*Нарушение рефракции	14	27,5	5	10
*Приращенные мочки ушей	19	37,3	2	4
"Карпий рот"	3	5,9	-	-
Уздечка верхней губы	4	7,8	-	-
Диастема	3	5,9	-	-
Неправильный рост зубов	2	3,9	-	-
Неправильный прикус	2	3,9	-	-
Короткая шея	2	3,9	-	-
Длинная шея	1	2	-	-
Деформация грудной клетки	2	3,9	-	-
Астеническая грудная клетка	15	29,4	-	-
Вентральные грыжи	2	3,9	-	-
Диастаз прямых мышц живота	6	11,8	-	-
Поперечная борозда ладони	2	3,9	-	-
Сандалевидная щель	6	11,8	-	-
Захождение пальцев друг на друга	3	5,9	-	-
Второй палец стопы длиннее первого	1	2	-	-
X-образные конечности	1	2	-	-
O-образные конечности	2	3,9	-	-
Плоскостопие	3	5,9	3	6
Дряблая кожа	2	3,9	2	4
Гиперрастяжимая кожа	4	7,8	1	2
*Гиперпигментированные пятна	19	37,3	1	2
Гемморагические проявления на коже	1	2	-	-
Варикозное расширение вен нижних конечностей	2	3,9	-	-
*Сколиоз	12	23,5	2	4
Гипотрофия мышц	8	15,6	-	-
*Гипотония мышц	11	21,5	2	4
Гипермобильность суставов	9	17,6	-	-
Вывихи суставов	7	13,7	-	-
*Пролапс митрального клапана	18	35,2	2	4
Нефроптоз	4	7,8	-	-

Примечание: * $p < 0,001$

етальный размер ($74,9 \pm 7,8$ см и $79,16 \pm 4,14$ см, соответственно, $p = 0,001$); длина бедренной кости ($58,3 \pm 4,4$ см и $61,79 \pm 4,8$ см, соответственно, $p =$

Таблица 2
Показатели клеточного иммунитета у женщин обеих групп

Параметры	Основная группа, n = 51	Группа сравнения, n = 50	P
CD3	43,6 ± 8,0	49,5 ± 9,0	0,001
CD4	34,8 ± 3,8	36,8 ± 39,0	0,01
CD8	20,5 ± 2,5	20,6 ± 2,8	0,849
CD16	15,7 ± 3,4	14,2 ± 2,1	0,009
CD20	10,1 ± 2,5	8,8 ± 2,7	0,013
CD4\CD8	1,57 ± 0,2	1,7 ± 0,1	0,001

0,001); окружность живота (267,3 ± 12 см и 277,9 ± 20,1 см, соответственно, p = 0,004).

Исходы родов для плода, антропометрические показатели новорожденных и гистологическое исследование плацент у беременных обеих групп представлены в таблицах 3 и 4.

ОБСУЖДЕНИЕ

Актуальность носительства беременными инфекции ВГГ обусловлена тем, что к этой проблеме сегодня существуют два диаметрально противоположных подхода. Существует мнение, что между выраженностью клинических проявлений инфекции у матери и степенью поражения плода отсутствует четкая взаимосвязь, а выявляемые антитела IgG у матери к инфекционному агенту защищают плод [8]. Однако большинство исследователей считают, что носительство ВГГ оказывает негативное влияние на течение беременности и исход родов, особенно у женщин, имеющих врожденный или приобретенный иммунодефицит. Этими противоречиями и объясняется отсутствие единых подходов к ведению беременности у такой категории больных [9].

Среди заболеваний, часто сопровождающихся иммунологическими нарушениями, особо выделяется дисплазия соединительной ткани. Эта врожденная патология является довольно распространенной, достигая 26 % в общей популяции [10]. Современная классификация выделяет две основные формы ДСТ: дифференцированные и недифференцированные. Дифференцированные формы ДСТ представлены синдромами Марфана, Элерса-Данло, несовершенного остеогенеза, вялой кожи и еще более 100 синдромов в описании наследственных болезней человека McKusick [11]. Диагностика этой группы заболеваний обычно не вызывает труда, так как они связаны с поражением конкретного типа коллагена, имеют яркие клинические проявления и хорошо изученные генетические маркеры.

Противоположностью им являются недифференцированные формы дисплазии соединительной ткани (НФДСТ). Отличим

НФДСТ являются множественность и полисистемность их клинических проявлений и поражение разных локусов генов, кодирующих синтез коллагена, что затрудняет их генетическую классификацию и диагностику [12]. Это нашло свое отражение в полученных результатах исследования. Несмотря на то, что у беременных основной группы отмечались конституционные особенности, присущие НФДСТ, а количество стигм дисэмбриогенеза у каждой женщины превышало пять, качественный анализ стигм показал их выраженную гетерогенность и полисистемность. Тем не менее, у беременных носителей ВГГ с НФДСТ было выявлено преобладание следующих синдромов: клапанного (пролапс митрального клапана), торако-диафрагмального (астеничная грудная клетка, сколиоз), патологии органов зрения (нарушение рефракции), суставного (привычные вывихи и гипермобильность суставов), мышечного (гипотония и гипотрофия мышц), косметического (гиперпигментированные пятна на коже, приращенные мочки ушей).

Считается, что функциональное состояние иммунной системы при НФДСТ часто характеризуется ее недостаточностью, хотя механизмы, ее объясняющие,

Таблица 3
Состояние новорожденных у женщин обеих групп

Параметры	Основная группа, n = 51	Группа сравнения, n = 50	P
Антропометрические данные новорожденных			
Средняя масса, г	3001,3 ± 558	3568,3 ± 525,3	0,001
Средний рост, см	50,6 ± 3,4	52,6 ± 2,6	0,005
Окружность головы, см	31,8 ± 4,6	34,4 ± 1,0	0,001
Окружность грудной клетки, см	32,1 ± 1,7	33,8 ± 1,3	0,04
Оценка по Апгар на первой минуте			
До 7 баллов	17,6 %	2 %	0,02
7 баллов и выше	82,3 %	98 %	0,02
Оценка по Апгар на пятой минуте			
До 7 баллов	13,7 %	-	0,02
7 баллов и выше	86,3 %	100 %	0,02

Таблица 4
Гистология плацент у женщин обеих групп (в %)

Показатель	Основная группа, n = 51	Группа сравнения, n = 50	P
Субкомпенсированная плацентарная недостаточность гиперпластическая форма	13,7	36	0,018
Субкомпенсированная плацентарная недостаточность гипопластическая форма	29,4	10	0,028
Серозный децидуит	11,8	-	0,038
Мембранит	2	2	0,484
Субхориальный интервиллузит	15,6	2	0,039
Виллузит	2	-	0,992
Гипоплазия плаценты	17,6	-	0,006
Плацента 3 триместра	5,9	42	0,000
Очаговый хориоамнионит	2	6	0,596
Незрелая плацента	-	2	0,992

по сей день остаются не раскрытыми. Состояние клеточного иммунитета у беременных носителей ВГГ с НФДСТ характеризовалось снижением численности ряда иммунокомпетентных клеток — CD3+ и CD4+ лимфоцитов. Известно, что CD3 и CD4 лимфоциты являются маркерами Т-хелперов-индукторов, которые через цитокиновый каскад в процессе межклеточных взаимодействий включают иммунный ответ на внедрившийся антиген. Поэтому полученные результаты свидетельствуют о функциональной несостоятельности у беременных с НФДСТ не только всех Т-лимфоцитов (CD3), но и их субпопуляции — Т-хелперов (CD4). В свою очередь, у беременных с НФДСТ отмечалось преобладание субпопуляции лимфоцитов, участвующих в гуморальном иммунитете — CD16 (NK-клетки, гранулоциты, макрофаги) и CD20 (В-лимфоциты).

Нарушения в системе клеточного иммунитета у беременных носителей ВГГ с НФДСТ увеличило риск реализации инфекционного процесса, что косвенно проявлялось осложненным течением беременности, повышением частоты клинических и гистологических проявлений фетоплацентарной недостаточности, худшими перинатальными исходами.

Таким образом, наличие у беременных женщин носителей ВГГ клинических и фенотипических признаков НФДСТ является важным предиктором вторичного иммунодефицита и риска развития неблагоприятного течения и реализации вирусной инфекции. Полученные результаты будут полезны для составления прогноза развития акушерских и перинатальных осложнений и своевременного проведения лечебно-профилактических мероприятий в течение беременности и послеродовом периоде.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Combination of cytomegalovirus enhancer with human cellular promoters for gene-induced chondrogenesis of human bone marrow mesenchymal stem cells /R. Iwai, Y. Kumagai, M. Fujiwara et al. //J. Biosci. Bioeng. – 2010. – V. 22. – P. 234-243.
2. Common Variable Immune Deficiency Overview /A.M. Scharenberg, M.C. Hannibal, T. Torgerson et al. //Gene Reviews. Seattle (WA): University of Washington, Seattle. – 1993-2006. – Jul 05. – P. 21-29.
3. Викторова, И.А. Синдром Марфана в практике терапевта и семейного врача: диагностика, тактика ведения, лечение, беременность и роды /И.А. Викторова, Г.И. Нечаева //РМЖ. – 2004. – Т. 12, № 2. – 111 с.
4. Беленький, А.Г. Генерализованная гипермобильность суставов и другие соединительно-тканые синдромы /А.Г. Беленький //Научно-практическая ревматология. – 2001. – № 4. – С. 40-48.
5. Яковлев, В.М. Кардио-респираторные синдромы при дисплазии соединительной ткани (патогенез, клиника, диагностика и лечение) /В.М. Яковлев, Г.И. Нечаева. – Омск, 1994. – 122 с.
6. Беляева, Е.В. К вопросу об информативности внешних фенотипических признаков в диагностике синдрома соединительно-тканной дисплазии сердца /Е.В. Беляева //Тез. докладов Рос. Национ. конгресса кардиологов. – СПб., 2002. – С. 25-27.
7. Глуховец, Б.И. Патология последа /Б.И. Глуховец, Н.Г. Глуховец. – СПб.: Грааль, 2002. – 448 с.
8. Вдовиченко, Ю.П. Клинико-иммунологические аспекты хламидийной и цитомегаловирусной инфекций в акушерской практике /Ю.П. Вдовиченко, Е.С. Щербинская. – Киев, 2001. – С. 11-17.
9. Арестова, И.М. Генитальные инфекции и беременность /И.М. Арестова, С.Н. Занько, П.С. Русакевич. – М., 2007. – 176 с.
10. Викторова, И.А. Методология и экономическая эффективность курации пациентов с дисплазией соединительной ткани семейным врачом в практике семейного врача /И.А. Викторова, Г.И. Нечаева //Дисплазия соединительной ткани. – Омск, 2002. – С. 11-24.
11. Головский, Б.В. Наследственная дисплазия соединительной ткани в практике семейного врача /Б.В. Головский, Л.В. Усольцева, Н.С. Орлова //Рос. семейный врач. – 2000. – № 4. – С. 52-55.
12. Нечаева, Г.И. Диагностика дисплазии соединительной ткани у лиц среднего и пожилого возраста в практике семейного врача /Г.И. Нечаева, И.А. Викторова, И.Ю. Калинина //Рос. семейный врач. – 2004. – № 2. – С. 47-54.

