

мость дальнейшего углубленного изучения патогенеза кандидозной инфекции половых путей в период беременности, а также разработки новых методов профилактики рецидивов гестационных кандидозных вагинитов, инфицирования плода и новорожденного.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Куперт, А. Ф. Кандидозный вульвовагинит в современном акушерстве / А. Ф. Куперт, Н. В. Акудович // Российский вестник акушера-гинеколога. — 2005. — № 3. — С. 28–33.
2. Мрочек, Л. Н. Кандидозный вульвовагинит / Л. Н. Мрочек // Медицинская панорама. — 2006. — № 9. — С. 62–64.
3. Карапетян, Т. Э. Беременность и вагинальный кандидоз: современное состояние проблемы (обзор литературы) / Т. Э. Карапетян // Гинекология. — 2008. — № 2. — С. 4–8.
4. Вагинальный кандидоз при беременности / О. А. Пересяда [и др.] // Медицинские новости. — 2004. — № 6. — С. 91–93.
5. Eschenbach, D. A. Chronic vulvovaginal candidiasis / A. D. Eschenbach // The New England Journal of Medicine. — 2004. — Vol. 351, № 9. — P. 851–852.
6. Risk factors for recurrent vulvovaginal candidiasis in women receiving maintenance antifungal therapy: Result of a prospective cohort study / D. A. Patel [et al] // American Journal of Obstetrics and Gynecology. — 2004. — Vol. 190. — P. 644–653.
7. Занько, С. Н. Вагинальный кандидоз / С. Н. Занько // Охрана материнства и детства. — 2006. — № 5. — С. 64–71.
8. Вагинальный кандидоз / В. Н. Прилепская [и др.]; под общ. ред. В. Н. Прилепской. — М., 1997. — 40 с.
9. Vulvovaginal candidiasis: Epidemiologic, diagnostic, and therapeutic considerations / J. D. Sobel [et al] // American Journal of Obstetrics and Gynecology. — 1998. — Vol. 178, № 2. — P. 203–210.
10. Адаскевич, В. П. Инфекции передаваемые половым путем: руководство для врачей / В. П. Адаскевич. — М.: Медицинская книга, 2004. — 416 с.
11. Kent, H. L. Epidemiology of vaginitis / H.L. Kent // American Journal of Obstetrics and Gynecology. — 1999. — Vol. 165. — P. 1168–1175.
12. Сергеев, А. Ю. Кандидоз. Природа инфекции, механизмы агрессии и защиты, лабораторная диагностика, клиника и лечение / А. Ю. Сергеев, Ю. В. Сергеев. — М.: Триада-Х, 2001. — 472 с.
13. Mardh, P.A. The vaginal ecosystem / P. A. Mardh // American Journal of Obstetrics and Gynecology. — 2001. — Vol. 165, № 4. — P. 1163–1168.
14. Серов, В. Н. Вульвовагинальный кандидоз: особенности течения и принципы лечения / В. Н. Серов, В. Л. Тютюнник // Фарматека. — 2005. — № 15. — С. 38–43.
15. Eckert, L. O. Acute Vulvovaginitis / L. O. Eckert // The New England Journal of Medicine. — 2006. — Vol. 355, № 12. — P. 1244–1252.
16. Вагинальный кандидоз: этиология, эпидемиология, патогенез / А. Ю. Сергеев [и др.] // Иммунопатология аллергология инфектология. — 2000. — № 2. — С. 99–105.
17. Over-the-counter antifungal drug misuse associated with patient-diagnosed vulvovaginal candidiasis / D. G. Ferris [et al] // Obstetrics and Gynecology. — 2002. — Vol. 99. — P. 419–425.
18. Epidemiology and outcomes associated with moderate to heavy Candida colonization during pregnancy / M. F. Cotch [et al] // American Journal of Obstetrics and Gynecology. — 1998. — Vol. 178, № 2. — P. 375–380.
19. The effect of vaginal candidiasis on the shedding of human immunodeficiency virus in cervicovaginal secretions / A. Spinillo [et al] // American Journal of Obstetrics and Gynecology. — 2005. — Vol. 192, № 3. — P. 774–779.
20. Фризе, К. Инфекционные заболевания беременных и новорожденных / К. Фризе, В. Кахель. — М.: Медицина, 2003. — 424 с.
21. Кандидоз и кандидоносительство в акушерстве / Н. Н. Каплин [и др.] // Проблемы медицинской микологии. — 2002. — Т. 4, № 3. — С. 31–34.
22. Перинатальные инфекции / О. В. Голяновский [и др.]; под общ. ред. А. Я. Сенчука, З. М. Дубоссарской. — М.: МИА, 2005. — 318 с.
23. Краснополяский, В. И. Лечение и профилактика хронического вагинального кандидоза на фоне инфекций, передающихся половым путем / В. И. Краснополяский, О. Ф. Серова, Н. В. Зароченцева // Российский вестник акушера-гинеколога. — 2003. — № 6. — С. 54–57.
24. Мирзабалаева, А. К. Кандидозный вульвовагинит у беременных женщин: современные подходы к лечению / А. К. Мирзабалаева // Гинекология: журнал для практических врачей. — 2005. — Т. 7, № 4. — С. 236–240.
25. Зароченцева, Н. В. Особенности местного иммунитета шейки матки и беременность / Н. В. Зароченцева // Российский вестник акушера-гинеколога. — 2007. — № 1. — С. 19–22.
26. An intravaginal live Candida challenge humans leads new hypotheses for immunopathogenesis of vulvovaginal candidiasis / P. L. Fidel [et al] // Infection and Immunity. — 2004. — Vol. 72, № 5. — P. 2939–2944.
27. Ходжаева, З. С. Вагинальный кандидоз у беременных / З. С. Ходжаева // Вестник. — 2000. — № 2. — С. 79–81.

Поступила 31.10.2008

УДК 616. 523–074 (476.2)

ДИНАМИКА ЦИРКУЛЯЦИИ СПЕЦИФИЧЕСКИХ СЫВОРОТОЧНЫХ МАРКЕРОВ АКТИВНОЙ РЕПЛИКАЦИИ ГЕРПЕСВИРУСНОЙ (HSV, CMV) ИНФЕКЦИИ В ПОПУЛЯЦИИ НАСЕЛЕНИЯ ГОМЕЛЬСКОГО РЕГИОНА

Е. Е. Линкевич

Гомельский государственный медицинский университет

Оценена инфицированность популяции населения Гомельского региона вирусами простого герпеса (HSV) и цитомегалии (CMV), определена кратность реактиваций указанных инфекций в течение календарного года. Определение сывороточных маркеров к HSV и CMV-инфекции проводили с помощью количественного метода твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА) на тест-системах фирмы «Equipar-SRL-Diagnostici». Одномоментному исследованию были подвергнуты сыворотки крови 551 человека. Для определения частоты активации HSV и CMV в наблюдении были отобраны 106 доноров плазмы в возрасте от 20 до 49 лет. Установлено, что уровень инфицированности HSV и CMV-инфекцией составил 96,4 и 92,4% соответственно. При этом в состоянии активной HSV-инфекции находилось 30,2% обследованных, в состоянии активной CMV-инфекции — 16,5%. Частая активация (4 и более раз за год) HSV была выявлена у 73,6 ± 4,3% человек, CMV-инфекции — у 32,1 ± 4,5%. Установлена сезонность рецидивов герпетической инфекции с преобладанием активации инфекционного процесса в зимне-весенний период.

Ключевые слова: герпесвирусная инфекция, цитомегаловирусная инфекция, активация инфекции.

CIRCULATION DYNAMICS OF SPECIFIC SERUM MARKERS OF HERPETIC (HSV, CMV) INFECTION ACTIVE REPLICATION IN POPULATION OF GOMEL REGION

E. Ye. Linkevitch

Gomel State Medical University

There was estimated infecting of Gomel Region population with Herpes Simplex Virus (HSV) and Cytomegalovirus (CMV). There was determined frequency of reactivation of above-mentioned infections during the calendar year. Determination of serum markers to HSV and CMV was carried out by means of quantitative method of hard-phase Immuno-Enzyme-Analysis (IEA) on test-systems of «Equipar-SRL-Diagnostici» firm. Blood serums of 551 people were subjected to one-moment analysis. 106 donors of blood plasma at the age of 20–49 years old were taken for the observation to determine HSV and CMV infection. In the process of the investigation there was determined that the level of HSV and CMV infecting appeared to be 96,4 and 92,4 % relatively. 30,2 % of the examined people were in the state of active HSV infection, 16,5 % — in the state of active CMV infection. Frequent HSV infection reactivation during the year was revealed in 73,6 ± 4,3 % people; CMV infection — in 32,1 ± 4,5 %. There was determined the seasonal relapse of herpetic infection with prevalence of infectious process activation during winter-spring time.

Key words: Herpes Simplex Virus, Cytomegalovirus, and activation of infection.

Введение

В последнее десятилетие оппортунистические инфекции представляют многогранную медико-социальную проблему вследствие их широкого распространения и существенного влияния на здоровье и репродуктивную способность различных групп населения в условиях иммунодефицита различной природы [2, 3, 5]. Частота активаций персистентных инфекций напрямую зависит от состояния иммунного статуса организма-хозяина, резко возрастающая в периоды иммуносупрессии под влиянием провоцирующих факторов, являясь, в свою очередь, маркером полноценности функционирования системы иммунобиологического надзора на определенной территории [4]. Представленные в литературе результаты сероэпидемиологических исследований ограничиваются только однократным иммунологическим исследованием сывороток крови, в лучшем случае парных, у больных с различными нозологическими формами [1, 2, 5].

Цель настоящего исследования — изучить распространенность и динамику циркуляции в течение календарного года сывороточных маркеров активной репликации HSV, CMV, CP, MP-инфекций в популяции практически здорового населения (у доноров).

Материал и метод

На базе ГУ «Гомельская станция переливания крови» было проведено одномоментное исследование образцов сывороток крови 551 чел. (средний возраст 37,1 ± 9,3 лет) на предмет выявления анти-HSV, анти-CMV IgG и IgM. Для динамического мониторинга циркуляции маркеров активной репликации HSV и CMV в наблюдение были отобраны 106 доноров плазмы крови (52 мужчины и 54 женщины) в возрасте от 20 до 49 лет (средний возраст 35,4 ± 8,2 года). Исследования проведены на группе доноров, не имеющих противопоказаний к донорству и регулярно в течение года сдававших

кровь методом плазмафереза. Исследование проводилось при помощи коммерческих тест-систем ИФА фирмы «Equipar-SRL-Diagnostici» — HERPES 1 & 2 IgM, HERPES 1 & 2 IgG quant; CMV IgM capture pp150, CMV rept. IgG quant.

Результаты исследований обработаны с применением пакетов прикладных программ «Statistica» 6.0 и «BioStat». Данные представлены в виде средних и относительных величин, стандартной ошибки показателя. Используются: критерии χ^2 ; 95 % ДИ для разности средних и долей; метод рангов с расчетом коэффициента ранговой корреляции Спирмена; коэффициент несогласия (odds ratio — OR) с 95 % ДИ, рассчитываемый по четырехпольной таблице сопряженности. Использовалась доверительная вероятность, равная 95,5% ($p = 0,05$).

Результаты и обсуждение

В результате одномоментного серологического исследования образцов сывороток крови 551 чел. установлено, что 96,4 % обследованных имели IgG против HSV, 92,4 % обследованных — IgG против CMV. При этом в острой стадии HSV-инфекции на момент обследования находилось 30,2 % чел., в 16,5 % случаев были выявлены маркеры активной репликации CMV (анти-CMV IgM).

Серийное ежемесячное серологическое исследование образцов сывороток крови 106 доноров позволило установить высокую частоту активаций герпесвирусной инфекции в течение календарного года (таблица 1).

При постоянном присутствии антигерпетических IgG, маркеры активной репликации HSV (анти-HSV IgM) за весь период наблюдения были выявлены, как минимум, однократно у 95,3% доноров, маркеры активной репликации CMV (анти-CMV IgM) — у 76,4 %. Активирующиеся с кратностью 4 и более раз за год HSV- и CMV-инфекции регистрировались, соответственно, у 73,6 и 32,1 % доноров.

Таблица 1 — Регистрация случаев активных HSV, CMV-инфекций в течение календарного года у 106 доноров ($P \pm S_p$)

Количество активаций в течение года	HSV	CMV
Однократно	95,3 ± 2,1	76,4 ± 4,1
1–3 раза	21,7 ± 4,0	44,3 ± 4,8
4 и более раз	73,6 ± 4,3	32,1 ± 4,5

Для каждого взятого в исследование донора были рассчитаны: среднее геометрическое значение титров IgG за весь период наблюдения, стандартное отклонение и стандартная ошибка для среднегодового титра IgG.

В результате анализа данных динамического сероиммунологического исследования установлено, что колебание значений титров специфических анти-HSV и анти-CMV IgG носило строго индивидуальный характер. Не было установлено зависимости частоты активаций HSV и CMV от возраста и пола доноров (для HSV $r_s = +0,1$, $p > 0,05$; для CMV $r_s = +0,2$, $p > 0,05$). Кроме того, отсутствовала корреляционная взаимосвязь между уровнем индивидуального среднегодового титра антигерпетических IgG и возрастом (HSV: $r_s = 0,1$, $p > 0,05$; CMV: $r_s = 0,03$, $p > 0,05$),

половой принадлежностью доноров (HSV: $r_s = -0,03$, $p > 0,05$; CMV: $r_s = 0,1$, $p > 0,05$), а также частотой активных репликаций HSV и CMV в течение календарного года (HSV: $r_s = 0,2$, $p > 0,05$; CMV: $r_s = -0,2$, $p > 0,05$).

В то же время была установлена корреляционная взаимосвязь между значением стандартного отклонения (S) для индивидуального среднегодового титра специфических IgG и количеством активаций HSV ($r_s = +0,3$, $p = 0,002$) и CMV ($r_s = +0,7$, $p < 0,001$). Средние арифметические показатели геометрически преобразованных титров специфических противогерпетических IgG, а также средние арифметические показатели стандартных отклонений геометрически преобразованных титров IgG для 106 доноров, с учетом частоты активаций HSV и CMV, представлены в таблице 2.

Таблица 2 — Средние арифметические геометрически преобразованных титров анти-HSV и анти-CMV IgG и их стандартных отклонений (S) для 106 доноров, в зависимости от частоты вирусных активаций

Число активаций в течение года	Доноры n = 106	Показатель среднего арифметического для				r_s (1.–3.)	r_s (1.–5.)	
		титров IgG		стандартных отклонений (S) титров IgG				
		$X \pm S_x$	95 % ДИ среднего	$X \pm S_x$	95 % ДИ среднего			
HSV	0	5	78,2 ± 9,4	52,2 ± 104,2	4,4 ± 0,7	2,4 ± 6,4	0,2	0,3*
	1–3	23	83,1 ± 5,5	71,7 ± 94,4	12,7 ± 1,2	10,2 ± 15,3		
	4–6	51	88,4 ± 2,7	82,9 ± 93,9	16,7 ± 0,7	15,2 ± 18,1		
	7 и >	27	91,7 ± 3,9	83,7 ± 99,7	15,6 ± 0,9	13,8 ± 17,3		
CMV	0	25	9,1 ± 1,0	6,9 ± 11,2	0,8 ± 0,1	0,6 ± 0,9	–0,2	0,7*
	1–3	47	7,5 ± 0,6	6,4 ± 8,6	1,6 ± 0,1	1,4 ± 1,8		
	4–6	19	7,2 ± 0,7	6,8 ± 8,8	2,1 ± 0,2	1,7 ± 2,5		
	7 и >	15	7,6 ± 0,7	6,1 ± 9,0	2,0 ± 0,2	1,6 ± 2,4		

* Уровень значимости $p < 0,01$.

HSV-инфекция активировалась 4 и более раз за год достоверно чаще у доноров, для которых расчетный показатель стандартного отклонения (S) индивидуального среднегодового титра анти-HSV IgG был выше 12,7 единиц (84,5 %), по

сравнению с донорами, у которых величина разброса значений относительно среднегодового титра анти-HSV IgG не превышала 12,7 единиц (60,0 %), $\chi^2 = 5,9$, $p = 0,02$ (таблица 3). Отношение шансов (odds ratio – OR) — 3,6; 95 % ДИ 1,4–9,6.

Таблица 3 — Регистрация активаций HSV в зависимости от показателя стандартного отклонения (S) для среднегодового титра анти-HSV IgG

Частота активаций HSV	Группы		Всего
	S > 12,7	S < 12,7	
4 и более	60	18	78
1–3	11	12	23
Всего	71	30	101

CMV-инфекция активировалась с кратностью 4 более раз за год достоверно чаще у доноров, для которых расчетный показатель стандартного отклонения (S) индивидуального среднего годового титра анти-CMV IgG был выше 1,6 единиц

(71,4 %), по сравнению с донорами, у которых величина разброса значений относительно среднего годового титра анти-HSV IgG не превышала 1,6 единиц (19,6 %), $\chi^2 = 5,6$, $p = 0,01$ (таблица 4). Отношение шансов (OR) — 3,4; 95 % ДИ 1,3–8,9.

Таблица 4 — Регистрация активаций CMV в зависимости от показателя стандартного отклонения (S) для среднего годового титра анти-CMV IgG

Частота активаций CMV	Группы		Всего
	S > 1,6	S < 1,6	
4 и более	25	9	34
1–3	21	26	47
Всего	35	46	81

В процессе динамического сероиммунологического исследования была установлена сезонность рецидивов HSV-, CMV-инфекций с преобладанием активации инфекционного процесса в зимне-весенний период и эпизодическими случаями с апреля по ноябрь включительно. Маркеры активной HSV- и CMV-инфекции статистически значимо чаще регистрировались в декабре и январе (HSV: $\chi^2 = 8,8$, $p = 0,006$; CMV: $\chi^2 = 7,9$, $p = 0,01$). При этом максимум выявления маркеров активной репликации HSV (57,6 %), CMV (32,1 %) отмечен в январе.

Выявлена тенденция ассоциированной активации патогенов — активация HSV и CMV зачастую происходила одновременно либо с временным сдвигом на 2–3 недели. Единовременная активация возбудителей в зимний период имела место у 58,3 % доноров, в осенний — у 44,4 %, в весенний — у 41,7 %, в летний — у 33,3 %.

Все серологически зарегистрированные активации протекали бессимптомно (доноры в обязательном порядке проходили медицинское освидетельствование в поликлинике по месту жительства и в ГУ «ГСПК»).

Заключение

В ходе проведенных исследований установлен высокий уровень инфицированности и частоты выявления маркеров активной репликации HSV и CMV для практически здоровых представителей популяции Гомельского региона. Факт бессимптомной активации у доноров указанных патогенов можно объяснить адекватным потенциалом иммунологической защиты.

По динамике параллельно определяемых титров IgG, IgM и величине расчетного показателя — стандартного отклонения для среднего годового титра специфических IgG можно не только говорить о стадии и характере течения инфекционного процесса, но и составлять индивидуальный прогноз частоты активаций возбудителя в течение годового периода.

Частота активаций персистентных инфекций возрастает в периоды иммуносупрессии

под влиянием провоцирующих факторов и является, в свою очередь, маркером полноценности функционирования системы иммунологического надзора на определенной территории. Вполне вероятно, что сезонные факторы изменяют состояние центрального звена системы противоинфекционной защиты и уровень ее деятельности с развитием условий для интенсификации инфицирования и активной репликации возбудителей. Так как сезонность изменений показателей инфекционного процесса установлена для практически здоровых людей, следует допустить, что действие метеофакторов у лиц с наличием клинически манифестирующих патологических процессов более значимо.

У лиц со смешанной инфекцией снижение естественной резистентности организма под действием одного возбудителя может приводить к активной репродукции и длительной персистенции другого, что является причиной тяжелого течения инфекционного процесса. Характерное бессимптомное течение оппортунистических инфекций обуславливает необходимость его своевременной диагностики.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Бородин, А. М. Диагностика внебольничной пневмонии микоплазменной и хламидийной этиологии методом ПЦР в закрытых коллективах / А. М. Бородин, Е. Б. Королева, С. В. Хватова // Клин. лаб. диагн. — 2005. — № 2. — С. 51–52.
2. Оппортунистические инфекции как значимый фактор формирования патологических состояний населения Камчатской области / В. Ф. Раенко [и др.] // Иммунопатол., аллергол., инфектол. — 2004. — № 4. — С. 65–69.
3. Распространенность и клиническое значение герпетической инфекции, токсоплазмоза и хламидиоза у жителей Камчатской области / О. В. Козина [и др.] // Эпидемиол. и инфекц. бол. — 2005. — № 5. — С. 8–11.
4. Марков, И. С. Диагностика и лечение герпесвирусных инфекций и токсоплазмоза / И. С. Марков. — Киев: АртЕк, 2002. — 312 с.
5. Частота выявления и кратность реактивации HSV и CMV-инфекций у популяции населения Гомельской области / Е. Е. Линкевич [и др.] // Иммунопатол., аллергол., инфектол. — 2003. — № 1. — С. 79–82.