

EVALUAREA STATUTULUI IMUN LA GRAVIDELE CU INFECȚIE HERPETICĂ

Silvia Agop, Olga Cernetchi, Zinaida Sârbu, Constantin Ostrofeț

Catedra Obstetrică și Ginecologie FECMF "Nicolae Testemițanu"

Summary

Immune status evaluation in women with herpes infection

Intervention of viral infectious agents into functioning immune system in pregnant women on the background of physiological immunosuppression leads to various physiological changes that can worsen and considerably complicate pregnancy and subsequent progress in perinatal indicators. The study was conducted on a sample of 140 pregnant women divided into two groups: basic I - which included 70 pregnant women with herpes infection diagnosed by clinical data (presence of herpetic eruptions) and laboratory (PCR, IgM, IgG). Control Group II included 70 healthy pregnant women. The antibody status was assessed by detection of IgM and IgG serological and cellular immunity was assessed by estimating the link of pro-inflammatory cytokines (IL1 β , IL6) and anti-inflammatory link (IL10, ITF α) in the presence of herpes outbreaks and over a month after their disappearance. The study established a compromised immune status of verrucas dominance of pro-inflammatory interleukins and decreasing inflammatory verrucas and Ac antiherpetic can only serve as a diagnostic criteria.

Rezumat

Intervenția agenților infecțioși virali în funcționarea sistemului imun la gravide pe fundal de imunopresie fiziologică duce la diverse modificări, ce pot agrava și complica considerabil evoluția procesului de gestație și ulterior indicii perinatali. Studiul a fost realizat pe un eșantion de 140 gravide, divizate în două loturi: I de bază – ce a inclus 70 de gravide diagnosticate cu infecție herpetică prin date clinice (prezența erupțiilor herpetice) și paraclinic (PCR, IgM, IgG precoci). Lotul II de control a inclus 70 de gravide sănătoase. A fost apreciat statutul imun umoral prin detectarea serologică a IgM și IgG precoci și imunitatea celulară a fost apreciată estimând veriga proinflamatorie a citokinelor (IL1 β , IL6) și veriga antiinflamatorie (IL10, ITF α) la prezența erupțiilor herpetice și peste o lună de la dispariția lor. În cadrul studiului a fost stabilit un statut imun compromis prin predominarea verigii proinflamatorii de interleukine și micșorarea verigii antiinflamatorii, iar Ac antiherpetic pot servi doar ca criteriu de diagnostic.

Actualitatea

Sistemul imun la om reprezintă un sistem complex, alcătuit din celule imunocompetente, capabile să detecteze, neutralizeze și elimine din organism diverși agenți patogeni pătrunși din mediul extern, pentru a preveni dezvoltarea procesului inflamator. Deși sistemul imun este morfologic neomogen, funcționează ca o entitate integră, componentele căreia se află într-o relație de simbioză, corelează cu alte sisteme și se supun mecanismelor generale de reglare a organismului. Intervenția agenților infecțioși virali în funcționarea sistemului imun la gravide pe fundal de imunopresie fiziologică duce la diverse modificări, ce pot agrava și complica considerabil evoluția procesului de gestație și ulterior indicii perinatali.

Conform datelor literaturii de specialitate, există două niveluri ale răspunsului imun: înnăscut și adaptiv. Cel înnăscut este nespecific, formează prima linie de protecție și include leucocitele și killerii naturali. Sistemul imun adaptiv e format din imunitatea celulară (LfT) și umorală (LfB). Posibilitatea HVS de a persista toată viața și a se reactiva periodic este în corelație cu prezența multiplelor mecanisme de apărare și cu capacitatea virusului de a evita

controlul sistemului imun, iar imunitatea umorală joacă un rol neimportant în prevenirea recidivelor infecției herpetice.

Menționăm că datele literaturii de specialitate contemporane evidențiază că formarea anticorpilor către HVS nu apără organismul de reinfectări și recidive, dar joacă un rol major în transmiterea transplacentară a virionilor HVS de la mamă fătului. La nou-născut Ac către HVS variază de la 40% până la 60% în dependență de cantitatea Ac la mamă, care trec bariera placentară. Cantitatea de Ac se micșorează în primele luni după naștere iar către 6 luni și un an scade brusc, imunitatea umorală alcătuită din Ac, are importanță nesemnificativă în prevenirea recidivelor herpetice.

Scopul studiului constă în studierea particularităților statutului imun celular și umoral la gravidele cu infecție herpetică.

Material și metode

Studiului este de tip prospectiv și a fost efectuat în perioada anilor 2009-2012, fiind proiectat astfel, încât rezultatele obținute să fie reprezentative pentru totalitatea statistică generală după formula irevocabilității selective, pe un eșantion de 140 de gravide. Pacientele incluse în studiu au fost divizate în două loturi: I de bază – ce a inclus 70 de gravide diagnosticate cu IH și lotul II de control a inclus 70 de gravide sănătoase.

Pacientele au fost selectate în mod aleatoriu. Colectarea datelor a fost de tip simplu orb. Eșantionul studiat a inclus grupe comparabile. Toți subiecții au fost supravegheați în același mod, la aceleași intervale de timp până la încheierea studiului. Criteriile de evaluare nu au fost schimbate de-a lungul studiului. Veridicitatea diferenței mediilor aritmetice (p) a fost comparată cu ajutorul criteriului Student (t). Analiza datelor a fost realizată utilizând programele: Statistica 6.0 (Statsoft Inc), EXCEL, EPI-Info 2004 și SPSS 16.0 (SPSS Inc) cu ajutorul funcțiilor și modulelor acestor programe.

Studiul a fost inițiat prin stabilirea diagnosticului de IH utilizând următoarele metode: clinice (culegerea anamnezei, examenul obiectiv și ginecolgic) și de laborator (RPL serologică și din epiteliului canalului cervical, și imunoenzimatică prin determinarea IgM, IgG precoci și IgG tardivi).

Au fost excluse din studiu gravidele cu infecție acută mixtă prin examenul bacterioscopic, bacteriologic și imunologic la TORCH infecții. A fost apreciat statutul imun umoral prin detectarea serologică a IgM și IgG și imunitatea celulară a fost apreciată estimând veriga proinflamatorie a citokinelor ($IL1\beta$, $IL6$) și veriga antiinflamatorie ($IL10$) la prezența erupțiilor herpetice și după o lună de la reactivarea infecției herpetice.

Rezultate și discuții

Răspunsul imun umoral se datorează funcției LfB prin secreția Ac specifici. În cadrul studiului efectuat aprecierea Ac antiherpetici a avut ca scop stabilirea diagnosticului de laborator a IH la gravide și aprecierea nivelului Ig peste o lună de la apariția erupțiilor herpetice pentru a estima direcția procesului inflamator de regresie sau persistentă.

Analiza datelor obținute ce țin de vârsta gravidelor incluse în studiu a determinat că au avut vârstă cuprinsă între 16 și 42 de ani, în medie $27\pm 1,2$ ani.

Inițial, ținem să remarcăm că în normă Ig specifice antiherpetice la persoanele sănătoase lipsesc. În cadrul studiului am estimat următoarele valori a IgM la prezența erupțiilor herpetice în lotul I – $2,23\pm 2,49\%$, comparativ cu micșorarea lor vădită după o lună – $0,12\pm 0,59\%$, ($p>0,05$). La fel la detectarea serologică a IgG precoci în lotul I inițial la apariția erupțiilor au avut valoarea $-123,4\pm 9,08\%$ comparativ cu $125,2\pm 6,08\%$, la o lună de la apariția erupțiilor, ($p<0,001$).

Menționăm că determinarea IgG tardivi în lotul I la prezența erupțiilor a constituit $0,13\pm 0,59\%$ un nivel minim, iar după o lună nivelul serologic a Ac a fost estimat în $1,78\pm 2,23\%$ și constatăm o ușoară creștere.

Estimarea Ac antiherpetici la gravidele cu IH incluse în studiu (%)

Parametrii anticorpilor detectați	Lotul I n=70 inițial, la prezența erupțiilor	Lotul I n=70 peste 1 lună
IgM	2,23±2,49	0,12±0,59
IgGp	123,4±9,08	125,2±6,08
IgGt	0,13±0,59	1,78±2,23

Citokinele sunt glicoproteine, responsabile de interacțiunile intercelulare, ce joacă rol important în reglarea imunității și inflamației. Deosebim citokine proinflamatorii (IL1, IL6, TNF α) produse de Th1 și antiinflamatorii (IL2, IL4, IL5, IL10) produse de Th2. Secretele biologice și țesuturile persoanelor sănătoase conțin o cantitate mică de citokine. O concentrație înaltă de citokine indică un proces inflamator în progres. Celulele Th vor răspunde prin două mecanisme la stimularea antigenică: Th1 și Th2. Th1 produc interferon gama, IL2 iar Th2 sintetizează IL4 și IL10 stimulând răspunsul B celular.

Datele literaturii de specialitate evidențiază că HVS este un imunogen puternic, ce stimulează atât răspunsul imun umoral cât și cel celular. În literatura de specialitate se discută pe larg despre rolul citokinelor în patogenia procesului inflamator viral, posibilitatea HVS de a persista în macroorganism și a evita controlul imun. În legătură cu aceasta, în seria de investigații întreprinse în studiu a fost inclusă și studierea concentrației serice a citokinelor antiinflamatorii și proinflamatorii la gestantele cu IH suportată în timpul sarcinii la prezența erupțiilor herpetice și după o lună de la dispariția lor.

Rezultatele cercetării au determinat că valorile IL1 β s-au estimat în concentrația de 13,4 pg/ml în 65,7±8,02% de cazuri la prezența erupțiilor, apoi peste o lună, valorile IL1 β sau determinat în concentrație de - 1,2 pg/ml în 80,0±6,76% de cazuri, adică s-au micșorat vădit, ce corelează cu un proces inflamator în regres. Comparând aceste date cu lotul II de control, concentrația IL1 β este în limitele normei - 1,6 pg/ml în 97,1±2,01% de cazuri.

Același lucru s-a constatat și pentru nivelul IL6, care a fost estimată inițial la gestantele din lotul I în 77,1±7,10% de cazuri și după o lună de la prezența erupțiilor - de 1,9 pg/ml în 45,7±8,42% de cazuri, comparativ cu lotul II unde au fost incluse gravide sănătoase, IL6 s-a determinat în 1,8 pg/ml în 92,9±3,07% de cazuri.

Secreția IL10, ce reprezintă veriga antiinflamatorie de citokine, a constituit la prezența erupțiilor herpetice nivel seric micșorat în mediu de 0,2 pg/ml apreciat în 65,71±8,15% de cazuri în lotul I și peste o lună în 71,4±7,64% de cazuri, vizavi de lotul de control, unde IL10 s-a estimat în limitele normei de 14,6 pg/ml în 92,9±3,07% de cazuri, ($p>0,05$ și $p<0,01$). De asemenea s-a determinat o stare de limfocitoză la gravidele din lotul I la prezența erupțiilor herpetice cu o ușoară scădere peste o lună.

Valorile serologice ale indicilor imunității celulare la gravidele incluse în studiu (%)

Concen-trația citoki-nelor (pg/ml)	Lotul I, la prezența erupțiilor herpetice n=70	Lotul I, peste o lună de la erupții n=70	Lotul II n=70
Leu $\times 10^9$	8,5±0,38	6,7±0,34	6,7±0,31
Lf $\times 10^9$	8,8±0,35	7,7±0,35	6,7±0,35
IL1 β	65,7±8,2% 13,4 pg/ml	80,0±6,7% 1,2 pg/ml##	97,1±2,1% 1,6 pg/ml
IL6	77,1±7,0% 15,1 pg/ml	16(45,7±8,4) 1,9 pg/ml #	92,9±3,0% 1,8 pg/ml
IL10	65,7±8,0% 0,2 pg/ml	82,9±6,6% 28,4pg/ml ##	92,9±3,07% 14,6 pg/ml

p>0,05 ## p<0,05

Concluzii

1. Conform rezultatelor obținute în studiu putem estima că într-un proces inflamator viral acut crește veriga proinflamatorie a citokinelor (IL1 β , IL6) și se micșorează veriga antiinflamatorie (IL10), ce relatează un statut imun celular compromis.

2. Studiind veriga umorală a imunității am determinat că fiecare macroorganism secretă o anumită cantitate de Ac antiherpetici, iar micșorarea titrului este absolut individuală și nu apără organismul de recidive și reinfectări, dar pot servi ca criteriu de diagnostic a infecției herpetice și estimarea stadiului procesului inflamator.

Bibliografie

1. Cernetchi O., Sârbu Z., Ostrofeț C. și al. Sănătatea reproductivă și herpesul genital. Elab. Metodică. Chișinău, 2010, 44 p.
2. Cernescu C. Medicamente antivirale. București, 2003, 220 p.
3. Ețco L. Infecțiile intrauterine – etiologia, algoritmul diagnostic, profilaxia și tratamentul. Buletin de perinatologie. Chișinău, 2001, nr.1, p.13-15.
4. Neamțu S., Badea M., Badea D. Complexul TORCH. Implicații în morbiditatea și mortalitatea neo-natală. Craiova, 2006, p. 87-90.
5. Guscova A. Interpretarea markerilor infecțioși, determinați prin metoda IFA (ELISA). Buletin de perinatologie. Chișinău, 2010, nr. 2, p. 62-66.
6. Spânu I., Spânu C. Actualități în tratamentul și profilaxia infecțiilor virale. Monografie. Chișinău, 2012, 128 p.
7. Spânu C., Bârcă L., Rusu G. Infecția cu Herpes simplex - particularități clinico-epidemiologice, de evoluție, diagnostic, tratament, profilaxie. Ghid practic. Chișinău, 2006, 129 p.
8. Popescu V. Terapia antivirală în infecțiile cu herpesvirusuri în practica pediatrică. Revista Română de Pediatrie. Vol. VI, Nr.2. București, 2007, p. 124-131.
9. Zamfirescu A. Afecțiuni neonatale responsabile de handicapuri definitive neurologice. Revista Română de Pediatrie. Vol. VIII, Nr.2. București, 2009, p.173-184.
10. Бочарова И. И., Аксенов А. Н. Влияние виферонотерапии у матерей в комплексе терапии урогенитальных инфекций во время беременности на показатели иммунитета и состояние здоровья их новорожденных. Российский вестник акушера-гинеколога Москва, Nr 5, 2009, с. 23-28
11. Орловская И. В. Диагностика внутриутробной герпес-вирусной инфекции с церебральными нарушениями. Автореф дис. канд. мед. наук. Москва, 1995, 31 с.
12. Шульженко А. У. Роль эндогенного интерферона в патогенезе рецидивирующей герпетической инфекции. Бюлл. ЗППП. Москва, 1998. с. 61-64.
13. Сухих Г., Ванько Л. Генитальный герпес. Москва, 2010, 343 с.
14. Baker D.A. Valacyclovir in the treatment of genital herpes and herpes zoster. Expert. Opin. Pharmacother. 2002, vol.3, p. 51-53.
15. Corey L., Simmons A. Recommendations of the International Herpes Management Forum. Monograph. 1997, 67 p.