

## Some biochemical and immunological blood parameters of pregnant women in cytomegalovirus and herpes simplex virus type 2 infection

\*S. A. Mardanova, A. M. Efendiev, L. H. Ahundova, S. M. Bagirova

V. Ahundov National Scientific Research Institute of Medical Prophylaxis, Baku, Azerbaijan  
Department of Biochemistry, Azerbaijan Medical University, Baku, Azerbaijan

\*Corresponding author: sevmar72@mail.ru. Manuscript received November 18, 2013; accepted December 10, 2013

### Abstract

Cytomegalovirus (CMV) and herpes simplex virus type 2 (HSV-2) are widespread among the human population and play an important role in disorders of pregnancy. Anti-CMV antibodies are detected in 40 – 100% of women of childbearing age, and herpes virus prevalence is approximately similar. The authors have studied some biochemical and immunological blood parameters of pregnant women affected by CMV and HSV-2. All patients have been divided into 2 groups: CMV group (22 women) and HSV-2 group (21 women). All parameters were compared with those of a control group (21 healthy pregnant women). The biochemical values included total protein, alanine transaminase (ALT), aspartate transaminase (AST), gamma-glutamyltransferase (GGT), and thymol test. The immunological parameters included counts of CD3+, CD4+, CD8+, CD19+, CD56+ lymphocytes. The study detected that the biochemical parameters changed more pronouncedly in HSV-2 than in CMV, namely: levels of total and direct bilirubin, ALT, AST, GGT increased significantly. Conversely, decrease of different T-lymphocyte populations was more expressed in CMV than in HSV-2. In both test groups, mostly T-suppressor population count and functional activity decreased. T-lymphocyte count reduction results from direct cytotoxic viral effect on cells, blockade of T-lymphocyte receptors by circulating immune complexes, sialic acids and other metabolites of inflammatory reactions, increase of lymphocyte suppressing factor level in serum, T-lymphocyte redistribution due to their migration to target organs.

**Key words:** cytomegalovirus, herpes simplex, alanine transaminase, aspartate transaminase, T-lymphocytes.

## Некоторые биохимические и иммунологические показатели при герпетической и цитомегаловирусной инфекции у беременных

### Введение

Цитомегаловирусная инфекция (ЦМВИ) является одной из наиболее распространенных инфекций человека. Частота выявления антител к ЦМВ повышается с возрастом, хотя темп приобретения инфекции широко варьирует в разных популяциях. Среди женщин детородного возраста в разных странах эта цифра варьирует от 40 до 100% [2]. Первичное инфицирование во время беременности происходит примерно у 2% женщин, при этом в 35-50% случаев инфекция передается плоду. По данным ВОЗ, среди вирусных инфекций герпетическая инфекция по заболеваемости уступает только гриппу, в структуре смертности эти инфекции занимают также лидирующее место [3, 4].

Среди взрослого городского населения в разные периоды жизни 60-90% лиц инфицируются хотя бы одним, а чаще несколькими видами герпесвирусов, при этом у 50% из них отмечаются рецидивы заболевания.

При герпесвирусной инфекции развивается недостаточность различных звеньев иммунной системы и ее неспособность элиминировать вирус, вследствие чего герпесвирусы сохраняются в организме в течение всей жизни, а присутствующие пожизненно вируснейтрализующие антитела не обладают защитным действием и не предупреждают возникновение рецидивов [5, 6]. Субклинические рецидивы ЦМВИ чаще наблюдаются у беременных и больных, получающих иммуносупрессивную терапию. В целом вышеназванные вирусные инфекции являются частыми причинами снижения качества жизни [7].

Целью данной работы было изучение основных биохимических и иммунологических показателей крови беременных при герпетической и цитомегаловирусной инфекциях.

### Материал и методы

Была взята на анализ кровь у 43 беременных женщин в возрасте 18-49 лет. Все больные, в зависимости от определенной по анализам крови вирусной инфекции, были подразделены на 2 группы: первую группу составили 22 беременные женщины с ЦМВИ, вторую группу составила 21 беременная женщина с инфекцией, вызванной вирусом простого герпеса 2 типа (ВПГ-2). Контрольную группу составили 20 здоровых женщин с физиологически протекающей беременностью. Инфекции ВПГ-2 и ЦМВИ у беременных диагностировались путем определения специфических антител методом иммуноферментного анализа с помощью наборов фирмы «Вектор – Бест» (Россия).

Работа выполнялась в рамках плана научно-исследовательских работ Национального НИИ Медицинской Профилактики им. В. Ахундова.

Уровень общего белка определяли по методу Лоури [8]. Тимоловую пробу выполняли по методу Хуэрго и Поппера с использованием реактивов фирмы «La-Chema» [9]. Активность аспаратаминотрансферазы (АсАТ), аланинаминотрансферазы (АлАТ),  $\gamma$ -глутамилтрансферазы ( $\gamma$ -ГТ) определяли кинетическим методом [9].

Биохимические и иммунологические анализы выполнялись в ходе обследования пациентов в клинике инфек-

ционных болезней Национальной НИИ Медицинской Профилактики им. В. Ахундова.

Иммунологические исследования включали количественное определение лимфоцитов с фенотипом CD3+ (Т-лимфоциты), CD4+ (Т-хелперы), CD8+ (Т-цитотоксические супрессоры), CD19+ (В-лимфоциты), CD56+ (NK-клетки) в периферической крови с помощью соответствующих моноклональных антител фирмы ООО «СОРБЕНТ» (Россия).

Для статистической обработки полученных результатов применяли параметрический и непараметрический методы. Математическая обработка результатов производилась с помощью прикладной программы в Excel [10].

### Результаты и обсуждение

Полученные биохимические данные больных обеих групп представлены в таблице 1.

Таблица 1

#### Биохимические показатели больных ЦМВИ и ВПГ-2 по сравнению с контрольной группой

| Показатели                    | Контрольная группа<br>n = 20, M ± m | Группа с ЦМВИ n = 22,<br>M ± m | Группа с ВПГ-2<br>n = 21, M ± m |
|-------------------------------|-------------------------------------|--------------------------------|---------------------------------|
| Общий белок (г/л)             | 77,20 ± 1,59                        | 75,36 ± 1,48<br>(60,00-88,00)  | 71,71 ± 1,30*<br>(62,00-84,00)  |
| Общий билирубин (мкмоль/л)    | 16,28 ± 0,70                        | 16,96 ± 0,78<br>(10,50-22,20)  | 21,35 ± 2,05**<br>(14,40-55,80) |
| Прямой билирубин мкмоль/л     | 3,94 ± 0,15                         | 4,51 ± 0,50<br>(3,00-11,60)    | 8,26 ± 2,09*<br>(3,00-44,20)    |
| Непрямой билирубин (мкмоль/л) | 12,74 ± 0,62                        | 11,50 ± 0,70<br>(7,20-18,70)   | 13,10 ± 0,54<br>(7,60-16,10)    |
| АлАТ (ммоль/л)                | 0,51 ± 0,03                         | 0,75 ± 0,03*<br>(0,49-1,00)    | 0,82 ± 0,07***<br>(0,42-1,90)   |
| АсАТ (ммоль/л)                | 0,42 ± 0,02                         | 0,61 ± 0,02*<br>(0,38-0,86)    | 1,02 ± 0,08**<br>(0,59-1,82)    |
| Коэффициент де Ритиса         | 0,86 ± 0,04                         | 0,81 ± 0,03<br>(0,62-1,10)     | 1,29 ± 0,00***<br>(0,87-1,90)   |
| γ-ГТ (МЕ/л)                   | 15,24 ± 1,16                        | 22,53 ± 1,34*<br>(11,70-34,30) | 29,17 ± 1,22**<br>(18,3-37,40)  |
| Тимоловая проба (ед.)         | 2,83 ± 0,31                         | 5,05 ± 0,47*<br>(2,00-9,50)    | 8,55 ± 1,32***<br>(3,00-28,00)  |

**Примечание:** Для группы с ЦМВИ \*p < 0,001 по сравнению с контролем. Для группы с ВПГ-2 \*p < 0,05; \*\*p < 0,01; \*\*\*p < 0,001

Как видно, при герпесвирусной инфекции изменения биохимических показателей более выражены по сравнению с ЦМВИ. Снижение уровня общего белка по сравнению с контрольной группой в первой группе составляет 5%, тогда как при герпесе – 7%. При ВПГ-2 концентрация общего билирубина повышается на 31%, при ЦМВИ – на 2%. Наблюдается повышение прямого билирубина в первой группе на 15%, во второй группе – на 110%. Для непрямого билирубина полученные данные

очень интересны: в первой группе наблюдается снижение этого показателя по сравнению с контрольной группой на 10%, тогда как в группе больных с герпесвирусной инфекцией отмечается повышение на 3%. Для фермента АлАТ получены соизмеримые изменения – в обеих группах наблюдается повышение: в группе с ЦМВИ – на 47%, во второй группе – на 61%. Уровень АсАТ в группе с герпесвирусной инфекцией меняется более интенсивно – наблюдается повышение фермента по сравнению с контрольной группой на 143%, тогда как для больных с ЦМВИ эта цифра составляет 45%. Динамика изменения для γ-ГТ следующая: у больных с ЦМВИ уровень данного фермента повышается на 48%, а во второй группе – на 92% по сравнению с контрольной группой. Динамика биохимических изменений в группе больных с ЦМВИ представлена на рис. 1, в группе с ВПГ-2 – на рис. 2.

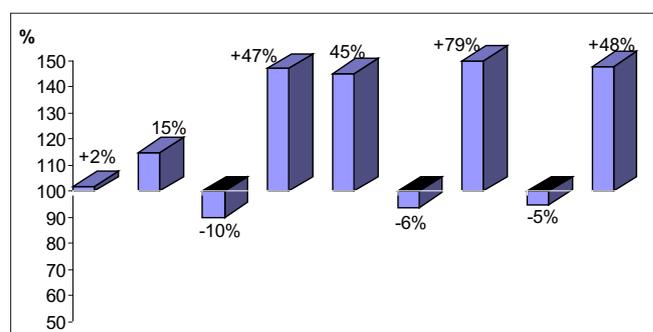


Рис. 1. Динамика биохимических изменений в группе с ЦМВИ

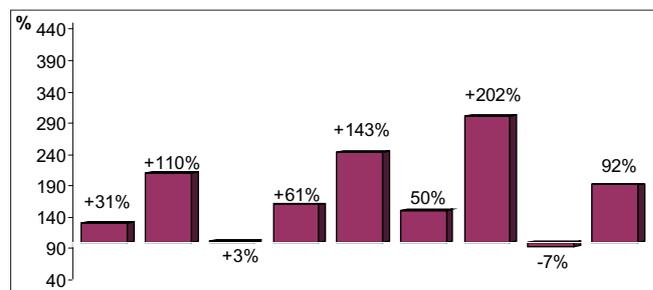


Рис. 2. Динамика биохимических изменений в группе больных с ВПГ-2

Для оценки Т-клеточного иммунитета, играющего главную роль в элиминации вируса при внутриклеточной инфекции, определяли содержание субпопуляций Т-лимфоцитов.

Полученные иммунологические данные представлены в таблице 2.

При цитомегаловирусной и герпетической инфекции в основном меняется количество популяций Т-лимфоцитов. По этой причине нами изучено изменение этих показателей у инфицированных беременных женщин. В отличие от биохимических показателей, при герпетической инфекции снижение уровня различных популяций Т-лимфоцитов менее выражено по сравнению с ЦМВИ.

Таблица 2

Иммунологические показатели больных ЦМВИ и ВПГ-2 по сравнению с контрольной группой

| Показатели | Контрольная группа<br>n = 20, M ± m | Группа с ЦМВИ<br>n = 22, M ± m | Группа с ВПГ-2<br>n = 22, M ± m |
|------------|-------------------------------------|--------------------------------|---------------------------------|
| CD3+, %    | 62,40 ± 0,52                        | 54,00 ± 0,71*<br>(49,00-59,00) | 56,24 ± 0,57**<br>(52,00-60,00) |
| CD4+, %    | 32,10 ± 0,38                        | 27,91 ± 0,63*<br>(23,00-33,00) | 30,33 ± 0,62<br>(26,00-34,00)   |
| CD8+, %    | 29,75 ± 0,70                        | 31,46 ± 0,52<br>(27,00-35,00)  | 29,62 ± 0,51<br>(25,00-33,00)   |
| CD19+, %   | 16,05 ± 0,62                        | 16,00 ± 0,62<br>(11,00-20,00)  | 18,43 ± 0,68*<br>(12,00-24,00)  |
| CD56+, %   | 10,30 ± 0,34                        | 10,14 ± 0,39<br>(7,00-13,00)   | 15,29 ± 0,52**<br>(11,00-19,00) |
| CD4/CD8    | 1,09 ± 0,03                         | 0,92 ± 0,03*<br>(0,69-1,22)    | 1,03 ± 0,03<br>(0,84-1,27)      |

**Примечание:** Для группы с ЦМВИ \*p < 0,001 по сравнению с контролем. Для группы с ВПГ-2 \*p < 0,05; \*\*p < 0,001 по сравнению с контролем.

Рассмотрим динамику изменений этих параметров (изменения показателей даются по сравнению с контрольной группой). Для CD3 при ЦМВИ наблюдается снижение на 14%, при герпетической инфекции – на 10%. Такая же динамика изменений характерна для CD4, так как при герпесе содержание CD4 снижается на 5,5%, при ЦМВИ – на 13%. Для CD8, CD19 и CD56 наблюдается противоположная динамика изменений при рассматриваемых инфекциях у беременных женщин. Так, например, количество CD19 и CD56 при герпетической инфекции увеличивается, соответственно, на 15% и 49%, тогда как при ЦМВИ происходит снижение на 0,3 и 1,6%. Для CD8 имеет место противоположная динамика изменений. Так, уровень этих лимфоцитов увеличивается при ЦМВИ на 6%, а при герпетической инфекции снижается на 0,4%. Таким образом, сравнительный анализ средних значений содержания популяций Т-лимфоцитов (CD3, CD4, CD8, CD19, CD56) не обнаружил достоверных различий в этих показателях Т-клеточного иммунитета между группами больных и группой здоровых лиц.

По мнению некоторых авторов [6], при герпетической инфекции повреждение гепатоцитов и развитие очагов воспаления в ткани печени обусловлено не прямым цитотоксическим действием вируса, а реализуется опосредованно, путем активации иммунокомпетентных клеток. Выявлена связь между степенью дефекта супрессорной

функции Т-лимфоцитов и некротическими изменениями вирусинфицированных гепатоцитов.

Наряду с местными реакциями важная роль при данных инфекционных заболеваниях отводится нарушениям в иммунной системе, а именно: отмене или ослаблению иммунологического надзора, снижению функциональной активности иммунокомпетентных клеток – лимфоцитов, макрофагов. Полученные нами данные по Т-звену иммунного ответа полностью совпадают с данными литературы [1]. Так, наибольшие отклонения показателей беременных при ЦМВИ и ВПГ-2 наблюдаются именно в Т-звене иммунитета. Снижение уровня Т-лимфоцитов обусловлено непосредственным цитотоксическим действием вируса на клетку, блокадой рецепторов Т-лимфоцитов циркулирующими иммунными комплексами, сиаловыми кислотами и другими метаболитами воспалительной реакции, а также увеличением концентрации лимфоцитарноподавляющего фактора в сыворотке крови, перераспределением Т-лимфоцитов в связи с их миграцией в орган-мишень. Отклонения наблюдаются преимущественно в уровне и функциональной активности популяции Т-супрессоров. Угнетение супрессорной активности Т-лимфоцитов сопровождается растормаживанием киллерной активности, что способствует прогрессированию цитолитических процессов в печени и инициации аутоиммунных реакций.

References

1. Aliev NN, Bagirova KhF, Zeynalova KhP, et al. Izuchenie roli herpesvirusnoy infektsii v porajenii pečeni i selezonki u beremennykh zhenshchin [Study of the herpes infection role in affection of liver and splin in pregnant women]. *Saglamliq*. 2010;2:67-70.
2. Mardanly SG, Kirpichnikova GI, Neverov V. A. Tsitomegalovirusnaya infektsiya [Cytomegalovirus infection]. *Elektrogorsk*, 2007;16-27.
3. Sharova IN, Yashina NV. Gerpessvirusnye zabolovaniya cheloveka [Herpes diseases of human]. Moscow, 2007;1-43.
4. Karajas NV, Malyshev NA, Cheshik SG, et al. Gerpessvirusnaya infektsiya. Metod. Rekomandatsii [Herpes infection. Metological guide]. Moscow, 2007;3-5.
5. Totolyan GG, Storozjakov IG, Fedorov IA, et al. Virusy gruppy gerpesa i porajenie pečeni [Herpes virus group and liver affection]. *Lechebnoye delo [Lechebnoye delo]*. 2009;(2)4-10.
6. Peters W, Verting I, Yershwin E, et al. Immunology and liver. *Hepatology*. 1991;13(5):977-994.
7. Asfandiarova NG, Rasilova Kh, Mukhomedjanov IV. Sistema immunoregulyatsii pri khronicheskikh aktivnykh zabolovaniyakh pečeni virusnoy etiologii. [Immunoregulation system in the active chronic liver diseases of virus etiology]. [Manual of clinicobiologic laboratory diagnostic]. *Sov. Meditsina [Sovietic Medicine]*. 1987;5:15-18.
8. Lowry OH, Rosebrough NJ, Farr AL, et al. Protein measurement with the Folinphenol reagent. *J. Biol. Chem.* 1951;193(1)265-275.
9. Kamyshnikov VS. Spravochnik po kliniko-biologicheskoy laboratornoy diagnostike. Minsk, 2000;312.
10. Zaytsev VM, Lifyandskiy VG, Lifyandskiy VG, et al. Prikladnaya meditsinskaya statistika [Practical medical statistics]. Saint Petersburg, Publisher FOLIANT, 2003;432.

