

## ПРОГНОЗИРОВАНИЕ РИСКА РАЗВИТИЯ ВНУТРИУТРОБНОЙ ИНФЕКЦИИ У ПЛОДА

**М. Мироненко**, кандидат медицинских наук,  
**Т. Долгих**, доктор медицинских наук, профессор,  
Центральная научно-исследовательская лаборатория,  
Омская государственная медицинская академия  
**E-mail:** dr\_mmm@rambler.ru

*Описан клинический случай полиморфизма генов CD14 и TLR6 в системе «мать–ребенок» при внутриутробной инфекции вирусной этиологии. Обращено внимание на зависимость тяжести течения и прогноза заболевания от полиморфизма генов.*

**Ключевые слова:** полиморфизм генов, внутриутробная инфекция, CD14, TLR6.

**В**нутриутробная инфекция занимает одно из ведущих мест в структуре причин перинатальной заболеваемости и смертности плода и новорожденных. Характер клинических проявлений и тяжесть течения заболевания зависят от вида возбудителя, его активности, массивности заражения, путей проникновения инфекции в организм беременной и степени выраженности защитных сил ее организма [1, 2]. Прогресс молекулярно-генетических технологий и идеологии позиционного и кандидатного картирования обусловил возможность анализа наследственных основ инфекционной перинатальной патологии с поиском конкретных генов, ответственных за развитие заболевания у ребенка, рожденного от матери с диагностированной внутриутробной инфекцией [5, 6].

Поскольку беременность сопровождается иммуносупрессией, она может быть одним из естественных факторов, предрасполагающих к реактивации латентной инфекции, к более частому рецидивированию, диссеминации внутриутробной инфекции в организме и развитию генерализованной инфекции. Синергическое влияние естественной иммуносупрессии и полиморфизмов генов 1-й линии защиты от инфекционного заболевания (рецепторов эндотоза и сигнальных молекул) может привести к неблагоприятному исходу основного патологического процесса [3]. Изменения в генах врожденного иммунного ответа подчас ведут к нарушению распознавания соответствующих лигандов, активации эффекторных клеток и определяют индивидуальный воспалительный ответ на инфекцию. Клиническая манифестация инфекционной патологии является результатом взаимодействия нескольких мутантных генов, кодирующих синтез факторов иммунного ответа [7, 10]. Эти взаимодействия вызывают клинические проявления, которые у разных индивидов имеют разную выраженность — от минимальных признаков энцефалопатии у новорожденного до внутриутробной гибели плода [8, 9].

Приводим пример определения риска развития внутриутробной инфекции у плода по полиморфизму генов врожденного иммунного ответа в системе «мать–ребенок».

Пациентка Б., 27 лет, на сроке беременности 18 нед обратилась для определения потенциального риска развития внутриутробной инфекции у плода с целью решения вопроса о прерывании беременности по медицинским показаниям.

Из анамнеза: менструации с 13 лет, установились сразу, периодичность — 29 дней, по 5–6 дней, умеренно болезненные, среднеобильные. Характер менструаций после начала половой жизни не изменился. Половая жизнь — с 18 лет, брак первый, предохраняется механическим методом. Беременностей — 3, родов — 2, медицинских и самопроизвольных аборт не было. 1-я беременность закончилась рождением здорового ребенка, 2-я — рождением ребенка с генерализованной герпесвирусной инфекцией с поражением кожи, центральной нервной системы: смешанная пассивная гидроцефалия, атрофия головного мозга, псевдобульбарный синдром, спастический тетрапарез, подтвержденный клиническим и лабораторными данными. 3-я беременность — настоящая. Гинекологический анамнез не отягощен, течение беременности без особенностей.

Объективно: общее состояние хорошее. Телосложение нормостеническое. Кожа обычного цвета. Видимые слизистые оболочки бледно-розового цвета. Границы легких в норме. Над всей поверхностью грудной клетки выслушивается ясный легочный звук. Дыхание везикулярное. Границы сердца — в пределах нормы. Тоны сердца громкие, ритм правильный. Живот увеличен вследствие беременности, увеличение живота соответствует 16 нед беременности. Стул регулярный. Симптом Пастернацкого отрицательный с обеих сторон. Данные акушерского обследования: форма живота округлая, пупок втянут, окружность живота — 82 см, высота стояния дна матки — 21 см, масса плода соответствует 16 нед; *distancia spinarum* — 26 см, *distancia cristarum* — 29 см, *distancia trochanterica* — 32 см, наружная конъюгата — 20 см, истинная конъюгата — 11 см, ромб Михаэлиса — 11×11 см, размер Франка — 11 см. Положение, предлежание, позицию наружными приемами определить не удается из-за малого срока беременности. Матка в нормальном тоне, слегка возбудима.

Сердцебиение плода не выслушивается из-за малого срока беременности. Наружные половые органы развиты правильно. Оволосение по женскому типу. Влагалище нерожавшей женщины (родоразрешение в обоих предыдущих случаях — кесаревым сечением). Шейка матки — 2 см, плотная. Зев закрыт. Экзостозов в малом тазе нет.

У пациентки и 2-го ребенка проводилось расширенное молекулярно-генетическое исследование венозной крови, полученной путем пункции локтевой вены и стабилизированной 2,5% раствором ЭДТА в соотношении 10:1. Образцы геномной ДНК выделяли из лейкоцитарной фракции с использованием комплекса реагентов SNP-экспресс (компания «Литех», Москва), из плазмы крови — с использованием комплекса реагентов «Рибосорб» (компания «ИнтерЛабСервис», Москва).

Исследован аллельный полиморфизм генов врожденного иммунного ответа, который кодирует синтез CD14 (экспрессируется на макрофагах, является опсоиновым рецептором), TLR6 (экспрессируется преимущественно на В-лимфоцитах, распознает белок оболочки вируса): 159 С/Т в гене CD14 и Ser249Pro в гене TLR6 [3].

Аmplификацию участков геномной ДНК, содержащих указанные полиморфизмы и ДНК CMV и HSV, проводили на основе технологии полимеразной цепной реакции (ПЦР). Идентификацию аллельных вариантов, обусловленных точечными нуклеотидными заменами, осуществляли с помощью аллельспецифической ПЦР с использованием наборов ком-

пании «Литех» (Москва), ДНК CMV, EBV и HSV – с использованием наборов компании «ИнтерЛабСервис» (Москва). После амплификации на термоциклере «Терцик» продукты амплификации, содержащие полиморфизмы, анализировали с помощью электрофореза в 3% агарозном геле. Фрагменты ДНК визуализировали в проходящем ультрафиолетовом свете после окрашивания геля бромистым этидием в концентрации 1 мкг/мл. Продукты амплификации, содержащие ДНК возбудителей, анализировали с помощью флуоресцентного ПЦР-детектора «АЛА-1/4». При исследовании крови матери методом ПЦР выявлена ДНК EBV, крови ребенка – ДНК HSV.

При молекулярно-генетическом исследовании выявлено гетерозиготное носительство мутантных аллелей гена CD14 у матери и 2-го ребенка, а также гомозиготное носительство мутации в гене TLR-6 у матери и гетерозиготное – у ребенка.

Мы предполагаем, что наличие мутации в кодирующей области гена CD14 привело к отсутствию опсонизации вирусного антигена, а в гене TLR-6 – к аномальной активации MyD88 независимого пути трансдукции сигнала в клетке с повышением активности T-хелперов 1-го типа и снижением активности T-хелперов 2-го типа, что блокировало нейтрализацию вируса, комплементзависимый лизис и фагоцитоз. «Семейная неполноценность» противовирусного иммунитета привела к тяжелому течению у 2-го ребенка инфекции, вызванной вирусом простого герпеса, и может привести к развитию генерализованной формы EBV-инфекции у плода.

Уровень риска развития внутриутробной инфекции у плода рассчитывали по формуле, предложенной М.Ю. Зильбер (2005):  $УР=100 \times [0,5975 - 0,042 \times A + (B \times X) + C]$ , где УР – уровень риска развития внутриутробной вирусной инфекции в процентах; А – порядковый номер беременности; В – наличие мутантных аллелей генов иммунного ответа; X – численность мутантных аллелей; С – состояние иммунного статуса беременной; при этом принимают: В=0,3968 при наличии патологии; при отсутствии патологии (В=0) С=0,428 при нарушении иммунного статуса и С=0 при отсутствии нарушений. Если УР >100%, уровень риска развития инфекции оценивают как очень высокий, от 99 до 75% – как высокий, при УР <50% уровень риска развития инфекции оценивают как низкий [4].

В нашем примере уровень риска развития тяжелой формы внутриутробной инфекции у плода очень высокий (166%). В связи с неблагоприятным прогнозом беременность была прервана.

Таким образом, приведенное клиническое наблюдение свидетельствует о возможном влиянии полиморфизма генов системы врожденного иммунитета на тяжесть течения внутриутробной инфекции и прогноз. Данная проблема подлежит дальнейшему изучению.

## Литература

1. Заплатников А.Л., Корнева М.Ю., Коровина Н.А. Риск вертикального инфицирования и особенности течения неонатального периода у детей с внутриутробной инфекцией // Рус. мед. журн. – 2005; 13 (1): 45–47.
2. Корнева М.Ю., Коровина Н.А., Заплатников А.Л. и др. Состояние здоровья внутриутробно инфицированных детей // Рос. вестн. перинатол. и педиатрии. – 2005; 2: 48–52.
3. Основы медицинской иммунологии / Под ред. А. Рабсон, А. Ройт, П. Делва: пер. с англ. – М.: Бином, 2006. – 319 с.
4. Пустотина О.А. Клинические, морфологические и цитологические критерии диагностики внутриутробной инфекции и прогнозирование инфекционных осложнений у матерей и новорожденных. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 1999. – 21 с.
5. Степаненко С.Ф. Снижение риска инфекционно-воспалительных заболеваний в системе «мать–новорожденный» // Сибирск. мед. журн. – 2007; 22 (3): 102–115.
6. Чебуркин А.В., Чебуркин А.А. Перинатальная инфекция / Пос. для врачей. – М., 1999. – 49 с.
7. Dong N., Yao Y., Yu Y. et al. Study on the correlation between CD14 gene polymorphism and T-cell-mediated immunity in severely burned patients // Zhonghua Wai Ke Za Zhi. – 2009; 8: 617–620.
8. Chen J., Ng M., Chu J. Molecular profiling of T-helper immune genes during dengue virus infection // Virol. J. – 2008; 31: 155–165.
9. Infectious Disease of the Fetus and Newborn Infant. Remington J. S., Klein J. O., eds., 5th ed. – Philadelphia, PA: WB Saunders Co, 2001. – P. 389–424.
10. Kang Y., Lee H., Kim Y. et al. Association between the -159C/T CD14 gene polymorphism and tuberculosis in a Korean population // FEMS Immunol. Med. Microbiol. – 2009; 6: 371–374.

### PREDICTION OF THE RISK FOR INTRAUTERINE FETAL INFECTION

**M. Mironenko**, Candidate of Medical Sciences; Professor **T. Dolgikh**, MD

Central Research Laboratory, Omsk State Medical Academy

The paper describes a clinical case of CD4 and TLR6 gene polymorphisms in the mother-baby system in intrauterine infection of viral etiology.

Emphasis is placed on the relationship of the severity and prognosis of the disease to gene polymorphisms.

**Key words:** gene polymorphism, intrauterine infection, CD4, TLR6.