

ИЗМЕНЕНИЕ МЕСТНОЙ СПЕЦИФИЧЕСКОЙ ЗАЩИТЫ И ЦИТОКИНОВОГО СТАТУСА У ЖЕНЩИН В I ТРИМЕСТРЕ БЕРЕМЕННОСТИ ПРИ ОБОСТРЕНИИ ХРОНИЧЕСКОГО БРОНХИТА, ОБУСЛОВЛЕННОГО ВИРУСАМИ РЕСПИРАТОРНОЙ ГРУППЫ

Л.Г.Нахамчен¹, И.Н.Гориков¹, Т.Е.Тальченкова²

¹Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания Сибирского отделения РАМН, 675000, г. Благовещенск, ул. Калинина, 22

²Амурская областная клиническая больница, 675028, г. Благовещенск, ул. Воронкова, 26

РЕЗЮМЕ

У 86 женщин, больных хроническим бронхитом, в I триместре гестации изучался специфический гуморальный иммунитет к вирусу гриппа А(Н3N2) и вирусам респираторной группы, концентрация сывороточного секреторного иммуноглобулина А (sIgA), а также про- и противовоспалительных цитокинов (TNF- α , IFN- γ). Установлено, что в стадии ремиссии у беременных с хроническим обструктивным бронхитом, по сравнению с больными хроническим необструктивным бронхитом, в сыворотке крови чаще определяется вирус гриппа А(Н3N2) с титром антител 1:64-1:64 (в 45 и 4%, соответственно, $p<0,05$) и парагриппа 1-3 типов с титром антител 1:128-1:128 (в 40 и 4%, соответственно, $p<0,05$). У беременных с обострением хронического обструктивного бронхита по сравнению с пациентками обострением хронического необструктивного бронхита в 4 раза чаще диагностируется грипп А(Н3N2) и в 10 раз – парагрипп 1-3 типов, отмечается более низкий уровень sIgA ($5,5\pm 0,15$ и $6,5\pm 0,32$ пг/мл, соответственно, $p<0,05$), а также более высокое содержание TNF- α ($58,1\pm 3,9$ и $45,4\pm 4,2$ пг/мл, соответственно, $p<0,05$) и IFN- γ ($49,7\pm 2,7$ и $37,9\pm 3,8$ пг/мл, соответственно, $p<0,05$). Полученные данные указывают на роль вирусов респираторной группы в подавлении местной специфической защиты, а также в более выраженной системной воспалительной реакции при обострении хронического обструктивного бронхита у женщин в I триместре беременности.

Ключевые слова: беременность, хронический бронхит, секреторный иммуноглобулин А, цитокины.

SUMMARY

CHANGE OF LOCAL SPECIFIC PROTECTION AND CYTOKINE STATUS IN WOMEN IN THE FIRST TRIMESTER OF PREGNANCY AT THE ACUTE FORM OF CHRONIC BRONCHITIS CONDITIONED BY THE VIRUSES OF RESPIRATORY GROUP

L.G.Nakhamchen¹, I.N.Gorikov¹, T.E.Tal'chenkova²

¹Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration of Siberian Branch RAMS, 22 Kalinina Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation

²Amur Regional Clinical Hospital, 26 Voronkova Str., Blagoveshchensk, 675028, Russian Federation

Specific humoral immunity to influenza virus A(H3N2) and to viruses of the respiratory group, the concentration of serum secretory immunoglobulin A (sIgA), as well as pro- and anti-inflammatory cytokines (TNF- α , IFN- γ) were studied in 86 women with chronic bronchitis in the I trimester of gestation. It was found out that in the stage of remission pregnant women with chronic obstructive bronchitis in comparison with the patients with chronic non-obstructive bronchitis had in the blood serum influenza virus A(H3N2) with antibody titer 1:64-1:64 (in 45 and 4%, respectively, $p<0.05$) and parainfluenza of the 1-3 types with antibody titer 1:128-1:128 (in 40 and 4%, respectively, $p<0.05$). Pregnant women with the exacerbation of chronic obstructive bronchitis in comparison with patients with exacerbation of non-obstructive bronchitis had influenza A(H3N2) 4 times oftener and parainfluenza of the 1-3 types 10 times oftener; they also had a lower level of sIgA (5.5 ± 0.15 and 6.5 ± 0.32 pg/ml, respectively, $p<0.05$), as well as high content of TNF- α (58.1 ± 3.9 and 45.4 ± 4.2 pg/ml, respectively, $p<0.05$) and IFN- γ (49.7 ± 2.7 and 37.9 ± 3.8 pg/ml, respectively, $p<0.05$). The obtained data shows the role of viruses of the respiratory group in the suppression of local specific protection as well as in more intensified systematic inflammatory reaction at the exacerbation of chronic obstructive bronchitis in women in the I trimester of pregnancy.

Key words: pregnancy, chronic bronchitis, secretory immunoglobulin A, cytokines.

Известно, что в обострении хронического обструктивного бронхита у женщин в I триместре беременности важную роль играют респираторные вирусы [1, 2]. Однако до настоящего времени не изучено состояние местного иммунитета при хроническом необструктивном и обструктивном бронхите в стадии ремиссии и обострения заболевания у женщин на ранних сроках гестации.

Целью работы явилось изучение местной специфической защиты и цитокинового статуса при обострении хронического бронхита, обусловленного вирусами респираторной группы у женщин в I триместре беременности.

Материалы и методы исследования

Изучали гуморальный иммунитет к вирусу гриппа А(Н3N2) и вирусам респираторной группы, содержание sIgA, а также цитокиновый статус у 111 женщин в I триместре беременности. Контрольную группу составили 25 женщин с физиологическим течением бе-

ременности. В основную группу вошли 86 беременных, страдающих хроническим бронхитом. Из них у 24 женщин диагностирован хронический необструктивный бронхит (ХНБ) и у 20 – хронический обструктивный бронхит (ХОБ) в стадии ремиссии, у 22 и 20 пациенток установлены клинические признаки ХНБ и ХОБ, соответственно, в стадии обострения заболевания.

Для диагностики гриппа А(Н3N2) и респираторной вирусной инфекции при хроническом бронхите в период ремиссии и обострения у пациенток осуществляли забор парных сывороток крови (при поступлении в стационар и через 12-14 дней). Антитела к вирусам гриппа А(Н3N2) и гриппа В, к аденовирусу, парагриппу 1-3 типов и РС-вирусной инфекции определялись посредством реакции торможения гемагглютинации и реакции связывания комплемента. Диагностически значимым являлось четырехкратное увеличение титра антител в реакции торможения гемагглютинации и реакции связывания комплемента [3]. Оценка концентрации в сыворотке крови sIgA (мг/л) проводилась с использованием тест-систем «IgA секреторный – ИФА – Бест» (Вектор-Бест, Новосибирск). При исследовании цитокинов – интерлейкина-4 (IL-4, пг/мл), фактора некроза опухоли- α (TNF- α , пг/мл) и интерферона- γ (IFN- γ , пг/мл) в крови у беременных применяли твердофазный иммуноферментный анализ использованием реагентов ТОО «Протеиновый контур» (Санкт-Петербург). Для оценки достоверности различий значений сравниваемых параметров между разными выборками использовались непарный критерий Стьюдента и критерий Фишера [8].

Результаты исследования и их обсуждение

При оценке состояния гуморального иммунитета к респираторным вирусам у больных хроническим бронхитом выявлены его различия при ХНБ и ХОБ. Так, при ХНБ в стадии ремиссии у 8,3% женщин диагностировали грипп А(Н3N2) с титром антител 1:16-1:16, у 4,2% – грипп А(Н3N2) с титром антител 1:64-1:64, у 50% – грипп В с титром антител 1:16-1:16, у 4,2% – парагрипп 1-3 типа с титром антител 1:128-1:128, у 29,1% – аденовирус с титром антител 1:8-1:8 и у 4,2% – микст-респираторную вирусную инфекцию (грипп В и аденовирус с титром антител 1:16-1:16 и 1:32-1:32). При ХОБ вне обострения у 45% больных выявлялись титры антител к гриппу А(Н3N2) 1:64-1:64 ($p_{\text{Фишер}} < 0,05$), у 40% – к парагриппу 1:128-1:128 ($p_{\text{Фишер}} < 0,05$) и у 15% к микст-респираторной вирусной инфекции (сочетание гриппа В и РС-вируса, парагриппа и РС-вируса с титром антител 1:64-1:64 и 1:128-1:128).

При обострении ХНБ в 36,4% наблюдений отмечался четырехкратный рост титра антител к гриппу В, в 22,7% – к аденовирусу, в 9,1% – к гриппу А(Н3N2), в 4,5% – к парагриппу 1-3 типа и в 27,3% – микст-респираторная вирусная инфекция (сочетание гриппа В и аденовируса, парагриппа 1-3 типа и аденовируса). На фоне обострения ХОБ чаще, чем при обострении ХНБ, диагностировались грипп А(Н3N2) – у 36,4% ($p_{\text{Фиш}}$

$p_{\text{Фишер}} < 0,05$) и парагрипп 1-3 типов – у 45% ($p_{\text{Фишер}} < 0,05$). Микст-респираторная вирусная инфекция в этиологии обострения ХОБ составляла 18,6% ($p_{\text{Фишер}} > 0,05$).

У больных ХОБ в стадии ремиссии не отмечались достоверные различия содержания в сыворотке крови sIgA по сравнению с таковыми при ХНБ ($5,6 \pm 0,32$ и $5,5 \pm 0,39$ мг/л, соответственно, $p > 0,05$), в то время как при обострении ХОБ у женщин в I триместре беременности наблюдались более низкие значения sIgA по сравнению с пациентками с обострением ХНБ ($5,5 \pm 0,15$ и $6,5 \pm 0,32$ мг/л, соответственно, $p < 0,05$). Эти изменения, по-видимому, обусловлены влиянием на синтез sIgA нейраминидазной системы гриппа А(Н3N2) и парагриппа 1-3 типов у больных с ХОБ в стадии обострения [3, 5], а также высоких титров противовирусных антител [6].

У пациенток с ХОБ в стадии ремиссии по сравнению с больными ХНБ не отмечалось достоверных различий концентрации в сыворотке крови IL-4, TNF- α и IFN- γ , что может указывать на сбалансированный характер цитокиновой регуляции их иммунной системы в I триместре беременности. Обострение ХОБ по сравнению с активацией воспалительного процесса при ХНБ у беременных сопровождалось более выраженной системной воспалительной реакцией, которая подтверждалась высокими значениями ФНО- α и ИНФ- γ . В то же время при обострении ХНБ и ХОБ показатели IL-4 в сыворотке крови достоверно не отличались (табл.). Обнаруженный нами дисбаланс цитокинов у беременных может указывать на повышение у них риска изменения Т-клеточного иммунитета, на фоне которого происходит активация эндотелия [4], что в свою очередь является основой нарушения гемодинамики в малом и большом кругах кровообращения.

Известно, что подавление синтеза sIgA указывает на истощение местного иммунитета [9] и снижение защитной функции слизистых оболочек у больных с ХОБ на фоне респираторной вирусной инфекции [5]. Диагностированное у женщин в I триместре гестации при ХОБ в стадии обострения снижение местной специфической защиты слизистой оболочки бронхов на фоне более высокого титра антител к вирусам гриппа А(Н3N2) и парагриппа 1-3 типов может указывать на персистирующий характер респираторной вирусной инфекции [6].

Система интерферона играет важную роль в процессах противовирусного иммунитета, формируя первую линию защиты от вирусов и бактерий [7]. Более высокие показатели IFN- γ в крови у беременных с ХОБ в стадии обострения по сравнению с ХНБ указывают на повышение их общей устойчивости к вирусам респираторной группы и, по-видимому, свидетельствуют об усилении антивирусной цитотоксической активности.

При обострении ХОБ рост в сыворотке крови концентрации TNF- α может оказывать однонаправленное стимулирующее влияние на экспрессию ICAM-1 и VCAM-1 и на адгезию моноцитов к клеткам EA.hy 926 [10]. На фоне избытка TNF- α , IFN- γ и отсутствия достоверного роста концентрации IL-4 в активированных

клетках иммунной системы может развиваться каскад цитокиновых реакций, запускающий механизмы усиления экспрессии молекул адгезии на мембранах эндотелиальных клеток. В нормальных условиях циркулирующие нативные и активированные ауторе-

активные Т-клетки ограничены в способности нарушать эндотелиальный барьер. При взаимодействии Т-клеток с респираторными вирусами, эндотелиоцитами и макрофагами облегчается процесс их проникновения в ткани и запуск повреждающих механизмов [11].

Таблица

Изменение цитокинового статуса у беременных с хроническим бронхитом в стадии ремиссии и обострения ($M \pm m$)

Показатели	Контроль	ХНБ		ХОБ	
		ремиссия	обострение	ремиссия	обострение
IL-4, пг/мл	12,8±1,31	14,1±1,11 p>0,05	17,4±1,54 p<0,05	15,4±1,38 p>0,05; p ₁ >0,05	20,8±1,91 p<0,01; p ₂ >0,05
TNF-α, пг/мл	24,7±2,26	28,4±2,31 p>0,05	45,4±4,20 p<0,001	29,7±2,34 p>0,05; p ₁ >0,05	58,1±3,95 p<0,001; p ₂ <0,05
IFN-γ, пг/мл	21,2±2,61	25,6±2,04 p>0,05	37,9±3,85 p<0,001	25,2±2,61 p>0,05; p ₁ >0,05	49,7±2,79 p<0,001; p ₂ <0,05

Примечание: p – достоверность различий между показателями в контрольной и основной группах; p₁ – между показателями у женщин с ХНБ и ХОБ в стадии ремиссии; p₂ – между показателями у женщин с ХНБ и ХОБ в стадии обострения.

Выводы

1. У больных ХОБ беременных в период ремиссии заболевания, в сравнении с больными ХНБ вне обострения, не отмечается достоверных изменений уровня секреторного иммуноглобулина А, а также про- и противовоспалительных цитокинов в сыворотке крови, что может свидетельствует о сбалансированном иммунном ответе в I триместре беременности.

2. В этиологии обострения ХОБ в ранние сроки гестации наиболее существенное значение имеют грипп А(Н3N2) и парагрипп 1-3 типов, которые подавляют местную защитную реакцию бронхиального дерева у беременных при вирусной агрессии.

3. При обострении ХОБ, по сравнению с обострением ХНБ, наиболее часто регистрируется более высокое содержание ФНО-α и ИНФ-γ, указывающее на возможность нарушения регуляции Т-клеточного иммунитета и развития дисфункции эндотелия кровеносных сосудов у женщин в I триместре гестации.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гориков И.Н., Нахамчен Л.Г. Влияние ЛОР-патологии на газотранспортную функцию крови у беременных женщин с хроническим необструктивным и обструктивным бронхитом в стадии ремиссии // Бюл. физиол. и патол. дыхания. 2009. Вып.34. С.22–25.

2. Изменение местной специфической защиты и системного воспалительного ответа при хроническом бронхите вирусной этиологии у беременных / И.Н.Гориков [и др.] // Бюл. физиол. и патол. дыхания. 2012. Вып.45. С.84–87.

3. Грипп: руководство для врачей / под ред. Г.И.Карпухина. СПб: Гиппократ, 2001. 360 с.

4. Механизмы активации эндотелия у беременных

с бронхиальной астмой и гестозом / А.Ш.Махмуджаев [и др.] // Бюл. сиб. мед. 2002. №2. С.52–55.

5. Маховенко Л.В., Шеффер Л.Ф. Показатели местного противовирусного иммунитета у больных хроническим бронхитом // Тер. арх. 1988. Т.60, №11. С.95–97.

6. Марчук Г.И., Бербенцова Э.П. Острые пневмонии. Иммунология, оценка тяжести, клиника, лечение. М.: Наука, 1989. 304с.

7. Интерфероны и другие цитокины при ревматических заболеваниях / Т.П.Оспельникова [и др.] // Вестн. РАМН. 2010. №7. С.3–7.

8. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. М.: Медиа Сфера, 2002. 312 с.

9. Соловьева А.С., Луценко М.Т. Характеристика местного иммунитета на поверхности небных миндалин у беременных с герпес-вирусной инфекцией // Дальневост. мед. журн. 2007. №3. С.22–23.

10. Изменение свойств эндотелиальных клеток линии EA.hy 926 под влиянием фактора некроза опухоли-α, интерферона-γ и интерлейкина-4 / Э.А.Старикова [и др.] // Иммунология. 2005. Т.26, №2. С.83–87.

11. Krieg A.M., Vollmer J. Toll-like receptors 7,8, and 9: linking innate immunity to autoimmunity // Immunol. Rev. 2007. №220. P.251–269.

REFERENCES

1. Gorikov I.N., Nakhamchen L.G. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniya* 2009; 34:22–25.

2. Gorikov I.N., Nakhamchen L.G., Volkova N.N., Tal'chenkova T.E. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniya* 2012; 45:84–87.

3. Karpukhin G.I., editor. *Gripp: rukovodstvo dlya vrachey* [Influenza: the manual for doctors]. St. Peters-

burg: Gippokrat; 2001.

4. Makhmutkhodzhaev A.Sh., Ogorodova L.M., Radionchenko A.A., Evtushenko I.D., Timoshina E.L., Tarasenko V.I., Makhmutkhodzhaeva E.V. *Byulleten' sibirskoy meditsiny* 2002; 2:52–55.

5. Makhovenko L.V., Sheffer L.F. *Terapevticheskiy arkhiv* 1988; 60(11):95–97.

6. Marchuk G.I., Berbentsova E.P. *Ostrye pnevmonii. Immunologiya, otsenka tyazhesti, klinika, lechenie* [Acute pneumonias. Immunology, the evaluation of severity, clinical picture, treatment]. Moscow: Nauka; 1989.

7. Ospel'nikova T.P., Egorova O.N., Balabanova R.M., Kozina V.I., Ershov F.I. *Vestnik RAMS* 2010; 7:3–7.

8. Rebrova O.Yu. *Statisticheskiy analiz meditsinskikh dannykh. Primenenie paketa prikladnykh programm STATISTICA* [Statistical analysis of medical data. The application of the software STATISTICA]. Moscow: Media Sfera; 2002.

9. Solov'eva A.S., Lutsenko M.T. *Dal'nevostochnyy meditsinskiy zhurnal* 2007; 3:22–23.

10. Starikova E.A., Freydlin I.S., Sokolov D.I., Sel'kov S.A. *Immunologiya* 2005; 26(2):83–87.

11. Krieg A.M., Vollmer J. Toll-like receptors 7, 8, and 9: linking innate immunity to autoimmunity. *Immunol. Rev.* 2007; 220:251–269

Поступила 18.10.2012

Контактная информация

Леонид Гиршевич Нахамчен,

кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории функциональных методов исследования дыхательной системы,

Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания Сибирского отделения РАМН, 675000, г. Благовещенск, ул. Калинина, 22.

E-mail: dncfpd@ramn.ru

Correspondence should be addressed to

Leonid G. Nakhamchen,

MD, PhD, Senior staff scientist of Laboratory of Functional Research of Respiratory System, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration SB RAMS, 22 Kalinina Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation.

E-mail: dncfpd@ramn.ru