

УДК 618.3(616.233-002-036.12)-022.6

СОСТОЯНИЕ МЕСТНОГО ИММУНИТЕТА И СИСТЕМНОГО ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ОТВЕТА ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ БРОНХИТЕ ВИРУСНОЙ ЭТИОЛОГИИ У ЖЕНЩИН В ТРЕТЬЕМ ТРИМЕСТРЕ БЕРЕМЕННОСТИ

Л.Г.Нахамчен, И.Н.Гориков, А.Н.Одиреев

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

*Pathology of Respiration, 22 Kalinina Str.,
Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation*

РЕЗЮМЕ

Изучались специфический гуморальный иммунитет к вирусам респираторной группы и цитомегалии (ЦМВ), содержание секреторного иммуноглобулина А (sIgA), интерлейкина-4 (IL-4), фактора некроза опухоли- α (TNF- α) и интерферона- γ (INF- γ) при хроническом бронхите у 109 женщин в третьем триместре беременности. Первую группу составила 21 пациентка с хроническим необструктивным бронхитом в стадии ремиссии (ХНБ), вторую – 20 – с хроническим обструктивным бронхитом в стадии ремиссии (ХОБ). В третью группу вошли 36 женщин с обострением ХНБ, а в четвертую – 32 – с обострением ХОБ. Контролем явились 30 женщин с физиологическим течением беременности. Показано, что при ХОБ в стадии ремиссии отмечались более высокие титры антител к вирусам гриппа А (H3N2), парагриппа 1 и 3 типа и цитомегаловирусу, по сравнению с ХНБ вне обострения, при котором преобладали титры антител к гриппу В. Между первой и второй группами не выявлялись достоверные различия содержания цитокинов. В четвертой группе наиболее часто обнаруживались грипп А (H3N2) (у 12) и парагрипп 1 и 3 типа (у 9), а также реактивация хронической цитомегаловирусной инфекции (ЦМВИ) (у 11), которые реже встречались у пациентов третьей группы, соответственно, у 3, $p_{\phi} < 0,05$; у 2 $p_{\phi} < 0,05$; у 2, $p_{\phi} < 0,05$). При обострении ХОБ наблюдалось падение концентрации сывороточного sIgA до $3,3 \pm 0,20$ мг/л и INF- γ до $42,7 \pm 4,22$ мг/л на фоне увеличения TNF- α до $197,1 \pm 10,87$ пг/мл (при обострении ХНБ, соответственно, $4,8 \pm 0,55$ мг/л, $p < 0,001$; $57,8 \pm 4,88$ пг/мл, $p < 0,05$ и $145,7 \pm 10,31$ пг/мл, $p < 0,01$). Это указывает на снижение местного специфического иммунитета, выраженную системную воспалительную реакцию и низкую противовирусную защиту при обострении хронического воспалительного процесса.

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

SUMMARY

THE STATE OF THE LOCAL IMMUNITY AND THE SYSTEM INFLAMMATION RESPONSE AT CHRONIC BRONCHITIS OF A VIRUS ETIOLOGY IN WOMEN IN THE THIRD TRIMESTER OF PREGNANCY

L.G.Nakhamchen, I.N.Gorikov, A.N.Odireev

Far Eastern Scientific Center of Physiology and

Specific humoral immunity to viruses of the respiratory group and cytomegalia, the concentration of secretory immunoglobulin A (sIgA), interleukin-4 (IL-4), tumour necrosis factor alpha (TNF- α) and interferon-gamma (INF- γ) at chronic bronchitis in 109 women in the third trimester of pregnancy were studied. The first group included 21 patients with chronic non-obstructive bronchitis in the remission (CNB), the second group had 20 pregnant women with chronic obstructive bronchitis (COB) in the remission. The third group consisted of 36 women with the acute form of CNB, the fourth group of 32 pregnant women with the acute form of COB. 30 women with physiologic course of pregnancy became the control. It was shown that at COB in the remission there were higher antibodies titers to influenza viruses A (H3N2), parainfluenza of 1st and 3rd types and cytomegalovirus in comparison with CNB without exacerbation at which antibodies titers to influenza B dominated. In the first and second groups there were no differences in the concentration of cytokines. In the fourth group influenza A (H3N2) (12 women), parainfluenza of the 1st and 3rd types (9 patients) as well as reactivation of chronic cytomegalovirus infection (11 patients) were identified most often (12 women). They were quite rare in pregnant women of the third group, in 3 ($p < 0.05$), 2 ($p < 0.05$) and 2 ($p < 0.05$) cases, respectively. At the exacerbation of COB there was a decrease of the concentration of the serum sIgA till 3.7 ± 0.38 mg/l and INF- γ till 42.7 ± 4.22 mg/l against the increase of TNF- α concentration till 197.1 ± 10.87 pg/ml. At the exacerbation of CNB the concentration of serum sIgA was 5.7 ± 0.49 mg/l ($p < 0.01$), 57.8 ± 4.88 pg/ml ($p < 0.05$) and 145.7 ± 10.31 pg/ml ($p < 0.01$), respectively. These indicate the decrease of the local specific immunity, intensive system inflammatory reaction and low antiviral protection at exacerbation of chronic inflammatory process.

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

Местная иммунная реакция и системный воспалительный ответ обеспечивают устойчивость органов дыхания органов к вирусным инфекциям [1, 2, 3, 6, 7, 8, 10]. В настоящее время имеются единичные исследования, указывающие на взаимосвязь изменений местной специфической защиты дыхательной системы и цитокинового статуса у беременных при респираторной патологии [4].

Цель работы – изучить состояние местного имму-

нитета и системного воспалительного ответа при хроническом бронхите вирусной этиологии у женщин в третьем триместре беременности. Для достижения поставленной цели нами определено состояние гуморального иммунитета к вирусам респираторной группы и цитомегаловирусу (ЦМВ), состояние специфической защиты дыхательной системы по уровню сывороточного sIgA, изучено содержание IL-4, TNF- α , IFN- γ в крови у женщин в третьем триместре беременности при хроническом необструктивном (ХНБ) и обструктивном (ХОБ) бронхите в стадиях ремиссии и обострения заболевания.

Материалы и методы исследования

Изучено состояние специфического гуморального иммунитета к гриппу А(Н3N2), гриппу В, парагриппу 1 и 3 типа, РС-вирусу, аденовирусу и ЦМВ, содержание sIgA, а также цитокиновый статус у 109 женщин в третьем триместре беременности. У 30 женщин отмечалось физиологическое течение беременности (контрольная группа). Первую группу составила 21 пациентка с ХНБ в стадии ремиссии, вторую – 20 женщин с ХОБ вне обострения заболевания. В третью группу вошли 36 беременных с ХНБ в стадии обострения, а в четвертую – 32 пациентки с обострением ХОБ. Во всех наблюдениях при хроническом бронхите вне обострения и в период разгара вирусной инфекции в парных сыворотках крови (полученных при поступлении в стационар и через 12-14 дней) с помощью реакции торможения гемагглютинации и реакции связывания комплемента изучали титры антител к вирусу гриппа А(Н3N2), гриппу В, аденовирусу, парагриппу 1 и 3 типов, а также к РС-вирусу [5].

Серологическая идентификация антител IgM и IgG к ЦМВ, антител IgM к вирусу простого герпеса 1 типа и антител IgG к вирусу простого герпеса 1 типа, а

также индекса avidности IgG к ЦМВ и вирусу простого герпеса 1 типа осуществлялась в парных сыворотках крови (ЗАО «Вектор-Бест», Новосибирская обл., г. Кольцово).

Исследование содержания sIgA в сыворотке крови (mg/l) осуществлялось с помощью тест-систем «IgA секреторный – ИФА-Бест» ЗАО «Вектор-Бест». Для изучения цитокинового статуса кровь у пациенток забиралась из локтевой вены утром натощак. Уровень IL-4, TNF- α , IFN- γ (pg/ml) определяли твердофазным иммуноферментным методом двойных антител с использованием реагентов ТОО «Протеиновый контур»(Санкт-Петербург).

Достоверность различий значений сравниваемых параметров между разными выборками оценивалась с помощью непарного критерия Стьюдента и точного критерия Фишера (p_f) [9].

Результаты исследования и их обсуждение

Проведенные нами исследования показали, что у 42,9% женщин с ХНБ в стадии ремиссии в парных сыворотках крови диагностировались титры противовирусных антител к гриппу В, равные 1:64-1:64 и 1:128-1:128, а у 47,6% – титры антител к аденовирусу 1:32-1:32 и 1:64-1:64. При ХОБ вне обострения у 30% больных выявлялись титры антител к гриппу А(Н3N2) 1:128-1:128, у 30% – к парагриппу 1 и 3 типа 1:64 – 1:64 и у 40% – к ЦМВ 1:400-1:400.

При обострении ХНБ в 38,9% наблюдений отмечался четырехкратный рост титра антител к гриппу В, а в 40% – к аденовирусу. По сравнению с первой группой, во второй группе чаще диагностировались грипп А(Н3N2) – у 12 ($p_f < 0,05$), парагриппозная инфекция (у 9, $p_f < 0,05$) и реактивация хронической цитомегаловирусной инфекции (у 11, $p_f < 0,05$).

Таблица

Содержание sIgA в сыворотке крови и показатели цитокинового статуса у женщин в третьем триместре беременности при хроническом бронхите (M \pm m)

Показатели	Контроль	ХНБ		ХОБ	
		ремиссия	обострение	ремиссия	обострение
sIgA, mg/l	4,8 \pm 0,55	7,1 \pm 0,69 $p < 0,05$	5,3 \pm 0,39 $p > 0,05$	6,7 \pm 0,58 $p < 0,05$ $p_1 > 0,05$	3,3 \pm 0,20 $p < 0,05$ $p_2 < 0,001$
IL-4, pg/ml	36,7 \pm 2,05	37,6 \pm 1,80 $p > 0,05$	21,1 \pm 2,07 $p < 0,05$	39,5 \pm 2,10 $p > 0,05$ $p_1 > 0,05$	50,0 \pm 4,25 $p < 0,01$ $p_2 > 0,05$
TNF- α , pg/ml	63,7 \pm 4,51	72,0 \pm 3,17 $p > 0,05$	145,7 \pm 10,31 $p < 0,001$	86,8 \pm 4,09 $p > 0,05$ $p_1 > 0,05$	197,1 \pm 10,87 $p < 0,001$ $p_2 < 0,01$
IFN- γ , pg/ml	32,0 \pm 2,03	35,9 \pm 3,16 $p > 0,05$	42,1 \pm 4,03 $p < 0,05$	33,1 \pm 2,16 $p < 0,01$ $p_1 < 0,01$	42,7 \pm 4,22 $p < 0,05$ $p_2 < 0,05$

Примечание: p – уровень значимости различий между показателями в контрольной и основной группах; p_1 – уровень значимости различий между показателями у женщин с ХНБ и ХОБ в стадии ремиссии; p_2 – уровень значимости различий между показателями у женщин с ХНБ и ХОБ в стадии обострения.

Как следует из таблицы, у больных первой группы, по сравнению с пациентами второй группы, не отмечалось достоверных изменений концентрации sIgA, несмотря на увеличение частоты серологического выявления более высоких титров антител к вирусу гриппа А(Н3N2), парагриппа 1 и 3 типа, а также к ЦМВ, указывающих на рост противовирусного иммунного ответа на данные возбудители [5]. В то же время в четвертой группе по сравнению с третьей наблюдалось падение концентрации sIgA.

В период ремиссии ХОБ по сравнению с ХНБ у пациенток не регистрировались различия в содержании провоспалительных и противовоспалительных цитокинов (табл.). В то же время при обострении ХОБ по сравнению с ХНБ обнаруживались признаки дисбаланса цитокинового статуса, заключающиеся в повышении концентрации TNF- α и в снижении содержания INF- γ . Это рассматривалось как повышение риска развития эндотелиальной и гормональной дисфункции у наших пациенток [11].

Как известно, у больных с обострением ХОБ отмечается снижение sIgA, обеспечивающего местную защиту воздухоносных путей от вирусов и бактерий, на фоне роста титров антител к вирусу гриппа [8, 12]. Обнаруженные нами количественные изменения sIgA также регистрируются при более высоком уровне противовирусного иммунного ответа.

Выявленные изменения концентрации sIgA и цитокинов при обострении ХОБ по сравнению с необструктивной формой заболевания у женщин в третьем триместре беременности указывают на более низкую местную и общую иммунную защиту, на фоне которой могут изменяться центральные и периферические гемодинамические реакции, а также кровоснабжение фетоплацентарного комплекса.

Выводы

1. В период ремиссии у беременных, больных ХОБ, по сравнению с пациентками, страдающими ХНБ, при серологическом исследовании чаще диагностируются более высокие титры антител к вирусам гриппа А(Н3N2), парагриппа 1 и 3 типа и к ЦМВ, что указывает на их этиологическое значение в ранее перенесенном обострении хронического инфекционно-воспалительного процесса и в более высоком уровне гуморального иммунитета к данным типам возбудителей.

2. У женщин в третьем триместре беременности обострение ХНБ часто обусловлено вирусами гриппа В и аденовирусом, а обострение ХОБ – гриппом А(Н3N2), парагриппозной и цитомегаловирусной инфекциями.

3. При ХОБ в стадии обострения по сравнению с ХНБ отмечается снижение уровня sIgA, подтверждающего более низкую местную защиту дыхательной системы у женщин в третьем триместре гестации.

4. У беременных с ХОБ в стадии обострения по сравнению с женщинами, больными ХНБ, наблюдается падение концентрации IFN- γ на фоне увеличения

концентрации TNF- α , что подтверждает снижение противовирусного иммунитета и выраженность системной воспалительной реакции.

ЛИТЕРАТУРА

1. Авраменко Л.П., Куимова Ж.В., Болотнова Т.В. Показатели цитокинового профиля у женщин с хронической обструктивной болезнью легких // Мед. наука и образование. Урала. 2009. Т.10, №2. С.7–9.

2. Местный иммунный ответ слизистой оболочки крупного бронха у больных пневмонией при различных морфофункциональных изменениях / Т.Ф.Боровская, Э.Х.Курпас, С.Н.Гориславец, С.Л.Бачалдин, А.В.Волков // Бюл. физиол. и патол. дыхания. 2003. Вып.13. С.57–63.

3. Гориков И.Н. Общая воспалительная реакция у беременных женщин с гриппом А(Н3N2) // Бюл. физиол. и патол. дыхания. 2002. Вып. 12. С. 61–63.

4. Изменение местной специфической защиты и системного воспалительного ответа при хроническом бронхите вирусной этиологии у беременных / И.Н.Гориков, Л.Г.Нахамчен, Н.Н.Волкова, Т.Е.Тальченкова // Бюл. физиол. и патол. дыхания. 2012. Вып.45. С.84–87.

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

6. Демьянов А.В., Котов А.Ю., Симбирцев А.С. Диагностическая ценность исследования уровней цитокинов в клинической практике // Цитокины и воспаление. 2003. Т.2, №3. С.20–36.

7. Клиническая эффективность применения фенспирида у больных хроническим необструктивным бронхитом с холодовой гиперреактивностью дыхательных путей / А.В.Колосов, В.П.Колосов, С.В.Нарышкина, Л.В.Куколь // Бюл. физиол. и патол. дыхания. 2005. Вып.21. С.28–30.

8. Колосов В.П. Профилактика неспецифических заболеваний легких в сельской местности Дальневосточного региона: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 1991. 40 с.

9. Колосов В.П., Перельман Ю.М., Ульянычев Н.В. Методологические подходы к разработке технологий прогнозирования в пульмонологии // Бюл. физиол. и патол. дыхания. 2006. Вып.22. С.20–23.

10. Содержание секреторных иммуноглобулинов в бронхиальных смывах у детей с хронической бронхолегочной патологией / М.Б.Лившиц, Б.П.Штеренгарц, Д.В.Стефанин, А.М.Капустян // Вопр. охраны мат. и дет. 1979. Т.24, №3. С.36–41

11. Механизмы активации эндотелия у беременных с бронхиальной астмой и гестозом / А.Ш.Махмутходжаев [и др.] // Бюл. сиб. мед. 2002. №2. С.52–55.

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

REFERENCES

1. Avramenko L.P., Kuimova Zh.V., Bolotnova T.V. *Meditinskaya nauka i obrazovanie Urala* 2009; 10(2):7–9 (in russian).

2. Borovskaya T.F., Kurpas E.Kh., Gorislavets S.N., Bachaldin S.L., Volkov A.V. Mucosal local immune response of large bronchus in patients with pneumonia with various morphofunctional changes. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ – Bulletin physiology and pathology of respiration* 2003; 13:57–63 (in russian).

3. Gorikov I.N. Total inflammatory response in pregnant women with influenza A (H3N2) *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ – Bulletin physiology and pathology of respiration* 2002; 12:61–63 (in russian).

4. Gorikov I.N., Nakhamchen L.G., Volkova N.N., Tal'chenkova T.E. The change of local specific protection and system inflammatory response at chronic bronchitis of virus etiology in pregnant women. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ – Bulletin physiology and pathology of respiration* 2012; 45:84–87 (in russian).

5. Karpukhin G.I., editor. Influenza: the manual for doctors. St. Petersburg: Gippokrat; 2001 (in russian).

6. Dem'yanov A.V., Kotov A.Yu., Simbirtsev A.S. *Tsitokiny i vospalenie* 2003; 2(3): 20–36 (in russian).

7. Kolosov A.V., Kolosov V.P., Naryshkina S.V., Kukol' L.V. Clinical effectiveness of phenspirid in patients with

chronic non-obstructive bronchitis accompanied with cold hyperreactivity of airways. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ – Bulletin physiology and pathology of respiration* 2005; 21:28–30 (in russian).

8. Kolosov V.P. The prevention of non-specific pulmonary diseases in the non-urban area of the Far-Eastern region: abstract of thesis... PhD (Dr. Med. Sci.). Moscow; 1991 (in russian).

9. Kolosov V.P., Perelman J.M., Ul'yanychev N.V. Methodological approaches to developing of technologies of forecasting in pulmonology. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ – Bulletin physiology and pathology of respiration* 2006; 22:20–23 (in russian).

10. Livshits M.B., Shterengarts B.P., Stefani D.V., Kapustyan A.M. *Voprosy okhrany materinstva i detstva* 1979; 24(3):36–41 (in russian).

11. 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 (in russian).

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

Поступила 15.06.2015

Контактная информация

Леонид Гиршевич Нахамчен,

кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории функциональных методов исследования дыхательной системы, Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания, 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, 22 Kalinina Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation.

E-mail: dncfpd@ramn.ru