

УДК 612.017:248-022:618.3

МЕСТНАЯ ИММУННАЯ ЗАЩИТА И СИСТЕМНЫЙ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЙ ОТВЕТ ПРИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЕ У БЕРЕМЕННЫХ

Л.Г.Нахамчен, И.Н.Гориков, А.Н.Одиреев, Т.В.Смирнова, А.В.Колосов

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

Изучались показатели гуморального иммунитета к респираторным вирусам и вирусу цитомегалии, а также содержание в сыворотке крови секреторного иммуноглобулина А (sIgA), интерлейкина-4 (IL-4), фактора некроза опухоли- α (TNF- α) и интерферона- γ (INF- γ) при бронхиальной астме у 57 женщин в третьем триместре беременности. Первую группу составили 29 пациенток с бронхиальной астмой легкой степени тяжести, вторую – 28 женщин с бронхиальной астмой средней степени тяжести. В контрольную группу вошли 30 женщин с физиологическим течением гестационного процесса. Показано, что во второй группе у 39,3% женщин отмечалась реактивация хронической цитомегаловирусной инфекции (в первой группе – у 6,9%, $p < 0,05$). При бронхиальной астме средней степени тяжести отмечалось снижение содержания sIgA до $3,1 \pm 0,26$ мг/л, концентрация которого у здоровых беременных составляла $5,7 \pm 0,49$ мг/л ($p < 0,01$). У беременных с бронхиальной астмой легкой степени тяжести возрастало содержание IL-4 до $56,1 \pm 5,01$ пг/мл, TNF- α до $171,2 \pm 11,07$ пг/мл, а также INF- γ до $48,9 \pm 4,21$ пг/мл (в контроле, соответственно, $36,7 \pm 2,05$ пг/мл, $p < 0,001$; $63,7 \pm 4,51$ пг/мл, $p < 0,001$; $46,8 \pm 3,92$ пг/мл, $p < 0,01$). Во второй группе по сравнению с первой наблюдалось повышение концентрации IL-4 до $73,9 \pm 5,65$ пг/мл ($p < 0,05$) и TNF- α до $272,4 \pm 15,82$ пг/мл ($p < 0,01$), а также снижение INF- γ до $35,7 \pm 3,87$ пг/мл ($p < 0,05$). Обнаруженные нами более низкие показатели sIgA и INF- γ указывают на снижение противовирусного иммунитета у женщин с бронхиальной астмой средней степени тяжести в третьем триместре беременности.

Ключевые слова: беременность, бронхиальная астма, секреторный иммуноглобулин А, цитокины.

SUMMARY**LOCAL IMMUNE PROTECTION AND SYSTEM INFLAMMATORY RESPONSE AT BRONCHIAL ASTHMA IN PREGNANT WOMEN**L.G.Nakhamchen, I.N.Gorikov, A.N.Odireev,
T.V.Smirnova, A.V.Kolosov*Far Eastern Scientific Center of Physiology and
Pathology of Respiration, 22 Kalinina Str.,
Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation*

The parameters of humoral immunity to respiratory viruses and to the virus of cytomegalia as well as the contents of secretory immunoglobulin A (sIgA), in-

terleukin-4 (IL-4), tumor necrosis factor- α (TNF- α) and interferon- γ (INF- γ) at asthma were studied in 57 women in the third trimester of pregnancy. The first group consisted of 29 patients with mild asthma, the second one included 28 women with moderate asthma. The control group had 30 women with physiologic course of the gestation process. It is shown that in the second group 39.3% women had the reactivation of chronic cytomegalovirus infection (in the first group it was in 6.9%, $p < 0.05$). At moderate asthma there was the decrease of sIgA till 3.1 ± 0.26 mg/l, its concentration in healthy pregnant women was 5.7 ± 0.49 mg/l ($p < 0.01$). In pregnant women with mild asthma there was an increase of the concentration of IL-4 till 56.1 ± 5.01 pg/ml, TNF- α till 171.2 ± 11.07 pg/ml, as well as of INF- γ till 48.9 ± 4.21 pg/ml (in the control group it was 36.7 ± 2.05 pg/ml, $p < 0.001$; 63.7 ± 4.51 pg/ml, $p < 0.001$; 46.8 ± 3.92 pg/ml, $p < 0.01$, respectively). In the second group in comparison with the first one there was the increase of concentration of IL-4 till 73.9 ± 5.65 pg/ml ($p < 0.05$) and TNF- α till 272.4 ± 15.82 pg/ml ($p < 0.01$), as well the decrease of INF- γ till 35.7 ± 3.87 pg/ml ($p < 0.05$). Identified lower values of sIgA and INF- γ suggest the decrease of antivirus immunity in women with moderate asthma in the third trimester of pregnancy.

Key words: pregnancy, asthma, secretory immunoglobulin A, cytokines.

В настоящее время установлено, что изменения местного иммунитета и цитокинового статуса определяют резистентность бронхолегочного аппарата к бактериально-вирусным инфекциям [1, 4, 9]. Однако только в единичных работах указывается на зависимость между уровнем секреторного иммуноглобулина А (sIgA) и показателями цитокинового статуса у женщин в период гестации [3].

Целью исследования явилось изучение местной иммунной защиты и системного воспалительного ответа при бронхиальной астме у беременных.

Материалы и методы исследования

Изучалась величина титра антител к вирусу гриппа А (H3N2), гриппа В, парагриппа 1 и 3 типов, РС-вирусу, аденовирусу и к вирусу цитомегалии (ЦМВ), а также содержание sIgA и цитокинов при бронхиальной астме у 57 женщин в третьем триместре беременности. В первую группу вошли 29 пациенток с бронхиальной астмой легкой степени тяжести, во вторую – 28 женщин с бронхиальной астмой средней степени тяжести. Контрольную группу составили 30 женщин с физиологическим течением беременности. У всех пациенток в парных сыворотках крови (полученных при поступле-

нии в акушерский стационар и через 12-14 дней) с помощью реакции торможения гемагглютинации и реакции связывания комплемента изучали титр антител к вирусу гриппа А(Н3N2), гриппу В, аденовирусу и парагриппу 1 и 3 типов [3, 4]. Одновременно осуществлялась серологическая идентификация антител IgM и IgG к ЦМВ, антител IgM к вирусу простого герпеса (ВПГ) 1 типа и антител IgG к ВПГ 1 типа, а также индекса avidности IgG к ЦМВ и ВПГ 1 типа с помощью реагентов 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 , INF- γ (pg/ml) определяли твердофазным иммуноферментным методом двойных антител с использованием реагентов ТОО «Протеиновый контур» (Санкт-Петербург).

Исследования проводились с соблюдением требований Хельсинкской декларации Всемирной ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» (2008 г.) и нормативных документов «Правила клинической практики в Российской Федерации», утвержденных Приказом МЗ РФ №266 от 19.06.03. От всех пациенток получено информированное согласие.

Достоверность различий значений сравниваемых

параметров между разными выборками оценивалась с помощью непарного критерия Стьюдента и точного критерия Фишера (p_{ϕ}) [7].

Результаты исследования и их обсуждение

При проведении серологических исследований у 24,1% женщин с бронхиальной астмой легкой степени тяжести в парных сыворотках крови нами был установлен четырехкратный рост титра антител к гриппу А(Н3N2), у 37,9% – к ассоциации гриппа А(Н3N2) с парагриппом 1 и 3 типов, у 13,8% – к гриппу В, у 6,9% – к парагриппу 1 и 3 типов и ЦМВ, и у 10,3% – к ВПГ 1 типа.

Обследование пациенток с бронхиальной астмой средней степени тяжести позволило выявить у 21,4% вирус гриппа А(Н3N2), у 32,1% – сочетание гриппа А(Н3N2) с парагриппом 1 и 3 типов и у 7,1% – парагрипп 1 и 3 типов. В этой группе по сравнению с первой группой достоверно чаще выявлялась реактивация хронической цитомегаловирусной инфекции (39,3%; $p_{\phi} < 0,05$).

Как следует из таблицы, в третьем триместре гестации у пациенток с бронхиальной астмой легкой степени тяжести по сравнению с контролем не наблюдалось достоверного изменения концентрации sIgA. В то же время во второй группе по сравнению с первой отмечалось снижение уровня sIgA, что позволяет утверждать о падении местной иммунной защиты при увеличении степени тяжести заболевания [8].

Таблица

Содержание секреторного иммуноглобулина А и цитокинов у женщин в третьем триместре беременности в исследуемых группах (M \pm m)

Показатели	Исследуемые группы		
	Контроль	Первая группа	Вторая группа
sIgA, mg/l	4,8 \pm 0,55	6,8 \pm 0,63 $p > 0,05$	3,1 \pm 0,26 $p < 0,01$; $p_1 < 0,001$
IL-4, pg/ml	36,7 \pm 2,05	56,1 \pm 5,01 $p < 0,001$	73,9 \pm 5,65 $p < 0,001$; $p_1 < 0,05$
TNF- α , pg/ml	63,7 \pm 4,51	171,2 \pm 11,07 $p < 0,001$	272,4 \pm 15,82 $p < 0,001$; $p_1 < 0,001$
INF- γ , pg/ml	32,0 \pm 2,03	46,8 \pm 3,92 $p < 0,01$	35,7 \pm 3,87 $p > 0,05$; $p_1 < 0,05$

Примечание: здесь и далее p – уровень значимости различий с показателями в контрольной группе; p_1 – то же между первой и второй группами.

Известно, что более низкие показатели сывороточного sIgA часто обусловлены альтеративными и воспалительными изменениями в слизисто-подслизистой оболочке дыхательного тракта, эпителиоциты, glanduloциты и плазмоциты которой участвуют в антителообразовании [8]. При обострении хронического обструктивного бронхита и хронической герпесвирусной инфекции снижение sIgA, определяющего местный иммунный ответ, обычно наблюдалось на фоне роста титров антител к вирусу гриппа [9] и ВПГ 1 типа [10]. Эта закономерность также установлена нами у больных с бронхиальной астмой средней степени тяжести.

В первой группе по сравнению с контролем наблюдалось увеличение концентрации IL-4, TNF- α и INF- γ , что может быть связано с активностью персистирующего воспалительного процесса на уровне трахеобронхиального дерева [8, 9]. В то же время во второй группе, в сравнении с первой, отмечалось повышение содержания IL-4 и TNF- α и более низкие значения INF- γ .

Обнаружение нами реактивации хронической цитомегаловирусной инфекции у больных с бронхиальной астмой средней степени тяжести в третьем триместре беременности позволяет говорить о развитии у них вторичного иммунодефицита, который часто диагно-

стируется при хронической обструктивной болезни легких [2] и у часто болеющих детей [5, 6].

Дисфункция иммунной системы, развивающаяся на фоне низкого уровня sIgA и ингибирования продукции INF- γ , способствует антенатальной передаче вирусов от матери к её потомству [11], и поэтому требует внесения в схему лечения больных бронхиальной астмой противовирусных и иммуномодулирующих препаратов.

Вышеизложенное позволяет заключить, что у женщин, больных бронхиальной астмой средней степени тяжести, в третьем триместре гестации происходит более выраженное в сравнении с больными легким течением заболевания подавление синтеза sIgA и интерфероногенеза на фоне более интенсивной системной воспалительной реакции, которая может инициировать выработку аутоантител, нарушение гормональной функции и проницаемости плаценты, а также повреждение эндотелия кровеносных сосудов фетоплацентарного комплекса.

Выводы

1. У женщин с бронхиальной астмой средней степени тяжести, по сравнению с больными легким течением астмы, в третьем триместре гестации чаще диагностируется реактивация хронической цитомегаловирусной инфекции, указывающей на развитие у них иммунодефицитного состояния.

2. В третьем триместре беременности у больных бронхиальной астмой средней степени тяжести наблюдается более выраженный системный воспалительный ответ, обусловленный увеличением содержания IL-4 и TNF- α в сыворотке крови, по сравнению с больными легкой формой заболевания.

3. Бронхиальная астма средней степени тяжести у больных в третьем триместре гестации, в отличие от бронхиальной астмы легкой степени тяжести, сопровождается подавлением местного и системного иммунитета в результате снижения уровней sIgA и INF- γ , что может приводить к реинфицированию, обострению хронического инфекционно-воспалительного процесса, гормональному дисбалансу, повреждению эндотелиальной выстилки кровеносных сосудов и к внутриутробному инфицированию плода.

ЛИТЕРАТУРА

1. Клиническое значение фактора некроза опухоли / Б.М.Блохин, Е.С.Дубровина, А.Ю.Щербина, В.В.Алдонина, Б.Л.Чертов // Гематол. и трансфузиол. 1995. Т.40, №5. С.34–35.

2. Ганцева Х.Х., Азнабаева Л.Ф., Афлятунова С.Ф. Герпесные инфекции при хронической обструктивной болезни легких // Фундаментальные исследования. 2011. №1. С.49–55.

3. 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.

4. Грипп: Руководство для врачей / под ред. Г.И.Кар-

пухина. СПб: Гиппократ, 2001. 360 с.

5. Кан Н.Ю. Значение персистирующей герпесвирусной инфекции в формировании вторичного иммунодефицита у часто болеющих детей // Детские инфекции. 2008. Т.7, №2. С.64–67.

6. Частота обнаружения маркеров герпесвирусных инфекций у часто болеющих детей с острой респираторной инфекцией / Р.Р.Климова, Н.В.Околышева, Е.В.Чичев, Ю.А.Тюленев, Л.Б.Кистенева, В.В.Малиновская, А.А.Куц // Педиатрия. 2014. Т.93, №1. С.44–49.

7. 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.

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

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

10. 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.

11. Этиопатогенез самопроизвольного прерывания беременности: современные концепции / Е.П.Федорова, Н.В.Зароченцева, И.В.Полеско, В.В.Малиновская // Вопр. гинекол., акуш. и перинатол. 2015. Т.14, №2. С.53–58.

REFERENCES

1. Blokhin B.M., Dubrovina E.S., Shcherbina A.Yu., Aldonina V.V., Chertov B.L. *Gematologiya i transfuziologiya* 1995; 40(5):34–35 (in russian).

2. Ganceva H.H., Aznabaeva L.F., Aflyatunova S.F. *Fundamental'nye issledovaniya* 2011; 1:49–55 (in russian).

3. 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).

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

5. Kan N.Yu. *Detskie infektsii* 2008; 7(2):64–67 (in russian).

6. Klimova R.R., Okolysheva N.V., Chichev E.V., Tyulenev Yu.A., Kisteneva L.B., Malinovskaya V.V., Kushch A.A. *Pediatriya* 2014; 93(1):44–49 (in russian).

7. 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).

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

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

10. Solov'eva A.S., Lutsenko M.T. *Dal'nevostochnyy meditsinskiy zhurnal* 2007; 3:22–23 (in russian).

11. Fedorova E.P., Zarochentseva N.V., Polesko I.V., Malinovskaya V.V. *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii* 2015; 14(2):53–58 (in russian).

Поступила 20.08.2015

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