

СИСТЕМНЫЙ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЙ ОТВЕТ ПРИ ОБОСТРЕНИИ ХРОНИЧЕСКОГО ПРОСТОГО БРОНХИТА, ОБУСЛОВЛЕННОМ ВИРУСОМ ГРИППА В, У ЖЕНЩИН В ПЕРВОМ ТРИМЕСТРЕ БЕРЕМЕННОСТИЛ.Г.Нахамчен¹, И.Н.Гориков¹, В.П.Колосов¹, А.Н.Одиреев¹, В.И.Резник², Т.В.Смирнова¹, А.В.Колосов¹¹Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания», 675000, г. Благовещенск, ул. Калинина, 22²Федеральное бюджетное учреждение здравоохранения

«Центр гигиены и эпидемиологии в Хабаровском крае», 680013, г. Хабаровск, ул. Владивостокская, 9

РЕЗЮМЕ

Изучалось содержание противовоспалительных и провоспалительных цитокинов у 95 женщин в первом триместре гестации. В первую группу (контрольную) вошли 25 женщин с физиологическим течением беременности, во вторую – 25 пациенток с обострением хронического простого бронхита, обусловленным гриппом В (титры антител 1:16-1:64), в третью – 24 беременных с обострением хронического простого бронхита при гриппе В (титры антител 1:32-1:128) и в четвертую – 21 женщина с обострением хронического простого бронхита, индуцированным гриппом В (титры антител 1:64-1:256) на ранних сроках гестации. У пациенток второй группы по сравнению с первой наблюдалось увеличение содержания IL-4 до $19,7 \pm 2,17$ пг/мл, TNF- α до $33,4 \pm 3,09$ пг/мл и INF- γ до $30,9 \pm 2,64$ пг/мл (в контроле, соответственно, $12,9 \pm 1,16$ пг/мл, $p < 0,01$; $24,7 \pm 2,27$ пг/мл, $p < 0,05$ и $22,3 \pm 2,08$ пг/мл, $p < 0,05$). В третьей группе по сравнению со второй не наблюдалось достоверного роста содержания противовоспалительных и провоспалительных цитокинов. В четвертой группе по сравнению со второй отмечалось наиболее выраженное увеличение IL-4 до $27,7 \pm 2,42$ пг/мл ($p < 0,05$), TNF- α до $43,6 \pm 2,79$ пг/мл ($p < 0,05$) и INF- γ до $40,7 \pm 2,96$ пг/мл ($p < 0,05$). Это объясняет первостепенное значение роста титров противовирусных антител в патогенезе обострения хронического простого бронхита при гриппе В у женщин на ранних сроках гестации.

Ключевые слова: беременность, хронический простой бронхит, грипп В, титры противовирусных антител, цитокины.

SUMMARY**SYSTEM INFLAMMATORY RESPONSE AT THE EXACERBATION OF CHRONIC SIMPLE BRONCHITIS CAUSED BY INFLUENZA VIRUS B IN WOMEN IN THE FIRST TRIMESTER OF PREGNANCY**L.G.Nakhamchen¹, I.N.Gorikov¹, V.P.Kolosov¹, A.N.Odireev¹, V.I.Reznik², T.V.Smirnova¹, A.V.Kolosov¹¹Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration, 22 Kalinina Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation²Center for Hygiene and Epidemiology in Khabarovsk Krai, 9 Vladivostokskaya Str., Khabarovsk, 680013, Russian Federation

The contents of anti-inflammatory and pro-inflammatory cytokines in 95 women in the first trimester of gestation were studied. The first (control) group included 25 women with physiologic course of pregnancy; the second group consisted of 25 patients with exacerbation of chronic simple bronchitis caused by influenza virus B (antibody titers were 1:16-1:64); the third group consisted of 24 pregnant women with exacerbation of chronic simple bronchitis under influenza virus B (antibody titers were 1:32-1:128); the fourth group consisted of 21 women with exacerbation of chronic simple bronchitis induced by influenza virus B (antibody titers were 1:64-1:256) at early stages of gestation. In the patients of the second group in comparison with the patients of the first group there was an increase of IL-4 till 19.7 ± 2.17 pg/ml, of TNF- α till 33.4 ± 3.09 pg/ml and of INF- γ till 30.9 ± 2.64 pg/ml (in the control it was 12.9 ± 1.16 pg/ml, $p < 0.01$; 24.7 ± 2.27 pg/ml, $p < 0.05$ and 22.3 ± 2.08 pg/ml, $p < 0.05$, respectively). In the third group in comparison with the second group there was no growth of anti-inflammatory and pro-inflammatory cytokines. In the fourth group in comparison with the second group there was the biggest increase of IL-4 till 27.7 ± 2.42 pg/ml ($p < 0.05$), of TNF- α till 43.6 ± 2.79 pg/ml ($p < 0.05$) and of INF- γ till 40.7 ± 2.96 pg/ml ($p < 0.05$). This suggest the paramount importance of the growth of anti-virus antibodies titers in the pathogenesis of exacerbation of chronic simple bronchitis under influenza virus B in women at early stages of gestation.

Key words: pregnancy, chronic bronchitis, influenza B, titers of anti-viral antibodies, cytokines.

Грипп В часто проявляется клиническими симптомами поражения дыхательной системы у женщин [4, 5]. Однако до настоящего времени не изучены особенности системной воспалительной реакции у женщин с обострением хронического простого бронхита, обусловленном гриппом В на ранних сроках гестации.

Целью работы явилось изучение системного воспалительного ответа при обострении хронического простого бронхита, обусловленном гриппом В, у женщин в первом триместре беременности.

Материалы и методы исследования

Проводилось исследование уровня цитокинов в пе-

риферической крови у 95 женщин в первом триместре беременности. Все обследованные пациентки были разделены на 4 группы. Первую группу (контрольную) составили 25 женщин на 6-12 неделях беременности, не осложненной острой и хронической вирусной инфекцией. Во вторую группу вошли 25 женщин с обострением хронического простого бронхита, обусловленном гриппом В (титры антител 1:16-1:64), в третью – 24 женщины с обострением хронического простого бронхита, индуцированным гриппом В (титры антител 1:32-1:128), а в четвертую – 21 пациентка с обострением хронического простого бронхита при гриппе В (титры антител 1:64-1:256).

Исследование выполнено в соответствии с принципами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (2008 г.) и одобрена комитетом по биомедицинской этике при ДНЦ ФПД в соответствии с принципами конвенции о биомедицине и правах человека, а также общепризнанными нормами международного права. У всех пациенток было получено информированное согласие на использование данных обследования в научных целях.

У всех пациенток с обострением хронического простого бронхита осуществлялась верификация возбудителя инфекции с помощью реакций торможения гемагглютинации и связывания комплемента, позволяющих установить тип возбудителя при четырехкратном росте титров антител к вирусу гриппа В или к другим вирусам респираторной группы [5].

С помощью твердофазового иммуноферментного

анализа изучалось содержание в сыворотке крови цитокинов – интерлейкина-4 (IL-4, pg/ml), фактора некроза опухоли- α (TNF- α , pg/ml) и интерферона- γ (IFN- γ , pg/ml) с использованием реагентов фирмы «Протеиновый контур» Санкт-Петербург).

При установлении достоверности различий значений сравниваемых параметров между разными выборками использовали непарный t-критерий Стьюдента. Различия считались достоверными при $p < 0,05$ [9].

Результаты исследования и их обсуждение

При обострении хронического бронхита, индуцированном гриппом В, у больных во второй группе по сравнению с первой в сыворотке крови возрастало содержание IL-4 на 52,7% ($p < 0,05$), TNF- α на 35,2% ($p < 0,05$) и IFN- γ на 38,6% ($p < 0,05$). На фоне роста титров противогриппозных антител у пациенток третьей группы по сравнению с контролем отмечалось увеличение IL-4 на 80,6% ($p < 0,001$), TNF- α на 52,6% ($p < 0,01$), а IFN- γ на 59,6% ($p < 0,001$). Сопоставление содержания цитокинов у беременных в третьей и второй группах не показало достоверных различий. При более высоких титрах противогриппозных антител у пациенток четвертой группы по сравнению со второй наблюдали увеличение IL-4 на 40,6% ($p < 0,05$), TNF- α на 30,5% ($p < 0,05$) и IFN- γ на 31,7% ($p < 0,05$). Это указывает на важную роль антителообразования в активации системного воспалительного ответа у женщин с обострением хронического простого бронхита при гриппе В (табл.).

Таблица

Содержание цитокинов у женщин с хроническим простым бронхитом в стадии обострения, обусловленном вирусом гриппа В в первом триместре беременности ($M \pm m$)

Показатели, пг/мл	Исследуемые группы			
	Первая	Вторая	Третья	Четвертая
IL-4	12,9 $\pm$ 1,16	19,7 $\pm$ 2,17 $p < 0,01$	23,2 $\pm$ 2,22 $p < 0,001$; $p_1 > 0,05$	27,7 $\pm$ 2,42 $p < 0,0014$; $p_1 < 0,05$; $p_2 > 0,05$
TNF- α	24,7 $\pm$ 2,27	33,4 $\pm$ 2,58 $p < 0,05$	37,7 $\pm$ 3,09 $p < 0,01$; $p_1 > 0,05$	43,6 $\pm$ 2,79 $p_2 < 0,001$; $p_1 < 0,05$; $p_2 > 0,05$
INF- γ	22,3 $\pm$ 2,08	30,9 $\pm$ 2,64 $p < 0,05$	35,6 $\pm$ 2,98 $p < 0,001$; $p_1 > 0,05$	40,7 $\pm$ 2,96 $p < 0,001$; $p_1 < 0,05$; $p_2 > 0,05$

Примечание: p – уровень значимости различий по сравнению с показателями первой группы; p_1 – то же с показателями второй группы; p_2 – то же с показателями третьей группы.

Известно, что увеличение в периферической крови содержания IL-4 сопровождается стимуляцией Т-хелперов в направлении Th2, а также активацией в В-лимфоцитах синтеза иммуноглобулинов на IgG1 и IgE классов [5–8].

При росте титров антител к вирусу гриппа В у пациенток с обострением хронического простого бронхита регистрируется повышение уровня TNF- α , который, как известно, оказывает наиболее выраженное стимулирующее влияние на процесс антителообразования [1].

Повышение содержания INF- γ у больных обычно связывают с активной репликацией вирусов [3]. По-

этому повышение уровня этого цитокина на фоне роста титров антител к вирусу гриппа В, ассоциированного с активностью нейраминидазной системы [2], позволяет утверждать о его первостепенной роли в патогенезе обострения хронического простого бронхита.

Таким образом, у женщин с обострением хронического простого бронхита, обусловленного вирусом гриппа В с титром антител 1:64-1:256, отмечается наибольшая стимуляция синтеза противовоспалительных и провоспалительных цитокинов, которые могут индуцировать дисфункцию эндотелия, гормональный дисбаланс и развитие первичной плацентарной недостаточности на ранних сроках гестации.

Выводы

1. При обострении хронического простого бронхита, обусловленном гриппом В с титрами противовирусных антител 1:16-1:64, у больных на ранних сроках гестации по сравнению со здоровыми беременными отмечается увеличение противовоспалительных и провоспалительных цитокинов в результате цитодеструктивного влияния возбудителя инфекции.

2. У женщин с обострением хронического простого бронхита с высокими титрами антител к вирусу гриппа В (1:64-1:256) в первом триместре беременности по сравнению с контролем и больными с аналогической соматической патологией (титры антител 1:16-1:64) отмечается более выраженный рост IL-4, TNF- α IFN- γ , которые определяют клиническое течение заболевания и развитие первичной плацентарной недостаточности.

ЛИТЕРАТУРА

1. Авдеева Ж.И., Алпатова Н.А., Акользина С.Е., Медуницын Н.В. Иммуноадьювантный эффект цитокинов // Тихоокеанский медицинский журнал. 2009. №3. С.19–22.
2. Аксенов О.А., Осипова З.А. Роль нейраминидазы миксовирусов в системе интерферогенеза // Вопросы вирусологии. 1990. Т.35, №6. С.483–486.
3. Богомолов С.В. Система интерферона: современные представления о структуре, организации и роли в реализации иммунитета // Инфекционные болезни. 2009. Т.7, №1. С.49–53.
4. Гориков И.Н., Резник В.И. Морфологическое строение плаценты и состояние здоровья новорожденных с внутриутробным гриппом В // Дальневосточный журнал инфекционной патологии. 2008. №13. С.36–40.
5. Грипп: Руководство для врачей / под ред. Г.И.Карпухина. СПб: Гиппократ, 2001. 360 с.
6. Зурочка А.В., Дворчик Е.Е., Квятковская С.В., Шестакова Е.В. Оценка иммунного статуса и продукции цитокинов у больных атопической и смешанной бронхиальной астмой // Медицинская иммунология. 2009. Т.11, №2-3. С.279–286.
7. Луценко М.Т., Перельман Ю.М., Колосов В.П., Пирогов А.Б., Одириев А.Н., Самсонов В.П. Механизмы этиопатогенеза и пути коррекции неспецифиче-

ских заболеваний дыхательной системы. Благовещенск, 2005. Т.1. 224 с.

8. Носик Н.Н. Цитокины при вирусных инфекциях // Вопросы вирусологии. 2000. Т.45, №1. С.4–10.

9. Способ прогнозирования прогрессирования обструкции дыхательных путей: пат. 2240725 RU / авторы и заявители В.П.Колосов, А.В.Колосов; патентообладатель Государственное учреждение Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания СО РАМН; заявл. 17.04.2003; опубл. 27.11.2004.

REFERENCES

1. Avdeeva Zh.I., Alpatova N.A., Akol'zina S.E., Medunitsyn N.V. Immunoadjuvant effect of cytokines. *Pacific medical journal* 2009; 3:19–22 (in Russian).
2. Aksekov O.A., Osipova Z.A. The role of viral mix neuraminidase in the interferon system. *Voprosy virusologii* 1990; 35(6):483–486 (in Russian).
3. Bogomolov S.V. The interferon system: modern ideas of its structure, organization and role in realization of immunity. *Infektsionnye bolezni* 2009; 7(1):49–53 (in Russian).
4. Gorikov I.N., Reznik V.I. Morphological structure of placenta and health status of newborns with intrauterine influenza B. *Dal'nevostochnyy zhurnal infektsionnoy patologii* 2008; 13:36–40 (in Russian).
5. Karpukhin G.I., editor. Influenza: the manual for doctors. St. Petersburg: Gippokrat; 2001 (in Russian).
6. Zurochka A.V., Dvorchik E.E., Kvyatkovskaya S.V., Shestakova E.V. Evaluation of the immune status and cytokine production in patients with atopic asthma and mixed. *Meditsinskaya immunologiya* 2009; 11(2-3):279–286 (in Russian).
7. Lutsenko M.T., Perelman J.M., Kolosov V.P., Pirogov A.B., Odireev A.N., Samsonov V.P. The mechanisms of pathogenesis and trends of correction of non-specific lung diseases. Vol.1. Blagoveshchensk; 2005 (in Russian).
8. Nosik N.N. Cytokines in viral infections. *Voprosy virusologii* 2000; 45(1):4–10 (in Russian).
9. Kolosov V.P., Kolosov A.V. Patent 2240725 RU. Method for predicting the progress in respiratory tract obstruction; published 27.11.2004 (in Russian).

Поступила 05.05.2016

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