

УДК 618.3(616.233-002+616.921.5)612.071.1

СИСТЕМНЫЙ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЙ ОТВЕТ ПРИ ОБОСТРЕНИИ ХРОНИЧЕСКОГО ПРОСТОГО БРОНХИТА, ОБУСЛОВЛЕННОГО ВИРУСОМ ГРИППА А(Н3N2), У ЖЕНЩИН В ПЕРВОМ ТРИМЕСТРЕ БЕРЕМЕННОСТИЛ.Г.Нахамчен¹, И.Н.Гориков¹, В.П.Колосов¹, А.Н.Одиреев¹, В.И.Резник², А.В.Колосов¹¹Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания,
675000, г. Благовещенск, ул. Калинина, 22²Центр гигиены и эпидемиологии в Хабаровском крае, 680000, г. Хабаровск, ул. Карла Маркса, 109а**РЕЗЮМЕ**

Изучалось содержание цитокинов в сыворотке крови у 108 женщин в первом триместре гестации. Первую группу составили 25 женщин с физиологическим течением беременности, вторую – 30 беременных с обострением хронического простого бронхита, обусловленным гриппом А(Н3N2) (титры антител 1:16-1:64), третью – 28 пациенток с обострением хронического простого бронхита при гриппе А(Н3N2) (титры антител 1:32-1:128) и четвертую – 25 женщин с обострением хронического простого бронхита гриппозной этиологии (титры антител 1:64-1:256) в первом триместре беременности. Показано, что у больных второй группы по сравнению с контролем отмечалось увеличение содержания в сыворотке крови IL-4 до $17,7 \pm 1,72$ пг/мл, TNF- α до $33,5 \pm 3,03$ пг/мл и INF- γ до $29,6 \pm 2,39$ пг/мл (в контроле, соответственно, $12,9 \pm 1,16$ пг/мл, $p < 0,05$; $24,7 \pm 2,27$ пг/мл, $p < 0,05$; $22,3 \pm 2,08$ пг/мл, $p < 0,05$). У пациенток третьей группы по сравнению со второй не наблюдалось достоверного роста концентрации цитокинов в сыворотке крови. В четвертой группе по сравнению со второй отмечалось максимальное увеличение концентрации IL-4 до $33,8 \pm 2,31$ пг/мл ($p < 0,001$), TNF- α до $57,4 \pm 3,89$ пг/мл ($p < 0,001$) и INF- γ до $34,9 \pm 3,13$ пг/мл ($p < 0,001$), указывающее на важное патогенетическое значение в обострении хронического простого бронхита роста противогриппозных антител, ассоциированных с более выраженным системным воспалительным ответом у женщин в первом триместре гестации.

Ключевые слова: беременность, хронический простой бронхит, грипп А(Н3N2), титры противовирусных антител, цитокины.

SUMMARY**SYSTEM INFLAMMATORY RESPONSE AT THE EXACERBATION OF CHRONIC SIMPLE BRONCHITIS CAUSED BY INFLUENZA VIRUS A(H3N2) IN WOMEN IN THE FIRST TRIMESTER OF PREGNANCY**L.G.Nakhamchen¹, I.N.Gorikov¹, V.P.Kolosov¹,
A.N.Odireev¹, V.I.Reznik², 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, 109a Karla Marksa Str., Khabarovsk, 680031,
Russian Federation

The concentration of cytokines in the blood serum of 108 women in the first trimester of gestation was studied. The first group included 25 women with physiological course of pregnancy, the second group consisted of 30 pregnant women with exacerbation of chronic simple bronchitis caused by influenza A(H3N2) (antibody titer was 1:16-1:64); the third group had 28 patients with the acute form of chronic simple bronchitis at influenza A(H3N2) (antibodies titer was 1:32-1:128) and the fourth group included 25 women with exacerbation of chronic simple bronchitis of influenza etiology (antibodies titer was 1:64-1:256) in the first trimester of pregnancy. It was shown that in the patients of the second group in comparison with the control there was the increase in the blood serum of contents of IL-4 till 17.7 ± 1.72 pg/ml, TNF- α till 33.5 ± 3.03 pg/ml and INF- γ till 29.6 ± 2.39 pg/ml (in the control it was 12.9 ± 1.16 pg/ml, $p < 0.05$; 24.7 ± 2.27 pg/ml, $p < 0.05$; 22.3 ± 2.08 pg/ml, $p < 0.05$, respectively). In the patients of the third group in comparison with the second one there was no significant growth of cytokines concentration in the blood serum. In the fourth group in comparison with the second one there was a maximal increase of concentration of IL-4 till 33.8 ± 2.31 pg/ml ($p < 0.001$), TNF- α till 57.4 ± 3.89 pg/ml ($p < 0.001$) and INF- γ till 34.9 ± 3.13 pg/ml ($p < 0.001$), which shows an important pathogenic role in the exacerbation of chronic simple bronchitis of the growth of influenza antibodies associated with more intensive system inflammatory response in women in the first trimester of gestation.

Key words: pregnancy, chronic bronchitis, influenza A(H3N2), titers of anti-viral antibodies, cytokines.

В обострении хронического бронхита у женщин в первом триместре беременности важную роль играют вирусы гриппа А [2, 7]. Однако до настоящего времени не изучен системный воспалительный ответ у больных с обострением хронического простого бронхита, обусловленном гриппом А(Н3N2) с различным иммунным ответом на возбудитель инфекции на ранних сроках гестации.

Целью работы явилось изучение системного воспалительного ответа при обострении хронического простого бронхита, обусловленном гриппом А(Н3N2) у женщин в первом триместре беременности.

Материалы и методы исследования

Изучалось содержание цитокинов у 108 женщин в первом триместре беременности. Все женщины были

разделены на 4 группы. Первую группу (контрольную) составили 25 женщин на 6-12 неделях беременности, неосложненной острой и хронической вирусной инфекцией. Во вторую группу вошли 30 женщин с обострением хронического простого бронхита гриппозной этиологии (титры антител 1:16-1:64), в третью – 28 женщин с обострением хронического простого бронхита, обусловленным гриппом А(Н3N2) (титры антител 1:32-1:128), а в четвертую – 25 пациенток с обострением хронического простого бронхита при гриппе А(Н3N2) (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.

При установлении этиологии обострения хронического простого бронхита в период эпидемий гриппа у беременных утром натощак из локтевой вены осуществляли забор крови на 2-4 и 12-14 дни инфекционного заболевания. Серологическим методом (реакция торможения геммагглютинации) в сыворотках крови определялась величина титров противовирусных антител [3].

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-Петербурга).

При установлении достоверности различий значений сравниваемых параметров между разными выборками использовали непарный t-критерий Стьюдента, при сравнении частот альтернативного распределения признаков – точный критерий Фишера (χ^2). Различия считались достоверными при $p < 0,05$ [5].

Результаты исследования и их обсуждение

Установлено (табл.), что у пациенток с обострением хронического бронхита гриппозной этиологии второй группы по сравнению с первой группой в сыворотке крови возрастало содержание IL-4 на 55,8% ($p < 0,01$), TNF-α на 45,3% ($p < 0,01$) и IFN-γ на 56,5% ($p < 0,01$). У больных в третьей группе по сравнению с контролем отмечалось увеличение IL-4 на 106,2% ($p < 0,001$), TNF-α на 93,9% ($p < 0,001$), а IFN-γ на 91% ($p < 0,001$). При этом сопоставление концентрации цитокинов у пациенток в третьей и второй группах не выявило достоверных различий. На фоне роста титров противогриппозных антител у пациенток в четвертой группе по сравнению со второй регистрировали рост IL-4 на 68,2% ($p < 0,05$), TNF-α на 59,9% ($p < 0,05$) и IFN-γ на 54,4% ($p < 0,05$), что подтверждало патогенетическое значение выраженного иммунного ответа на возбудитель инфекции в развитии гиперцитокинемии и в обострении хронического простого бронхита у женщин в первом триместре гестации. Одновременно среди пациенток с обострением хронического простого бронхита, обусловленным гриппом А(Н3N2) (титры антител 1:64-1:256), в 36% случаев выявлялась температура 38°C и более, в то время как при обострении хронического простого бронхита гриппозной этиологии (титры антител 1:32-1:128) аналогичная температурная реакция наблюдалась только в 7,1% ($p < 0,05$).

Таблица

Содержание цитокинов в сыворотке крови женщин с обострением хронического простого бронхита, обусловленным вирусом гриппа А(Н3N2), в первом триместре беременности (M±m)

Показатели	Исследуемые группы			
	Первая	Вторая	Третья	Четвертая
IL-4, pg/ml	12,9±1,16	20,1±2,05 $p < 0,01$	26,6±2,10 $p < 0,001; p_1 < 0,05$	33,8±2,31 $p < 0,001; p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,05$
TNF-α, pg/ml	24,7±2,27	35,9±2,94 $p < 0,01$	47,9±4,16 $p < 0,001; p_1 < 0,05$	57,4±3,89 $p_2 < 0,001; p_1 < 0,001$ $p_2 > 0,05$
INF-γ, pg/ml	22,3±2,08	34,9±3,13 $p < 0,01$	42,6±3,48 $p < 0,001; p_1 > 0,05$	53,9±3,22 $p < 0,001; p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,05$

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.

Как известно, IL-4 является фактором, стимулирующим экспрессию DR-рецепторов на лимфоцитах, синтез IgE, а также рост и дифференцировку эритроцитов [8]. TNF-α, который синтезируется активированными моноцитами, эндотелиоцитами и клетками Лангерганса, участвует не только в стимуляции иммунной защиты организма, но и при гиперпродукции приводит к нарушению структурно-функционального состояния

нормальных клеточных элементов и тканей [1, 6, 9]. В частности, при эндотоксемии он может вызывать повреждение тканей и шок [8]. Повышение содержания INF-γ у больных обычно связывают с активной репликацией вирусов [4]. Обнаруженное нами повышение уровня цитокинов на фоне роста титров специфических гуморальных антител позволяет утверждать об их первостепенной роли в патогенезе обострения хронического простого бронхита.

ческого простого бронхита у пациенток с гриппом на ранних сроках гестации.

Таким образом, обострение хронического простого бронхита при гриппе А(Н3N2) у женщин в первом триместре беременности характеризуется четко выраженной зависимостью между ростом титров противовирусных антител и степенью выраженности системного воспалительного ответа, которые определяют клиническое течение заболевания и развитие гестационных осложнений.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ванько Л.В., Сухих Г.Т. Фактор некроза опухоли в иммунологии репродукции // Акуш. и гин. 1993. №4. С.9–15.
2. 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.
3. Грипп: Руководство для врачей / под ред. Г.И.Карпухина. СПб: Гиппократ, 2001. 360 с.
4. Особенности цитокинового статуса беременных с гепатитом С и цитомегаловирусной инфекцией / Л.Б.Кистенева, В.С.Сускова, А.Г.Серобян, Н.А.Малышев // Инфекц. болезни. 2009.- Т.7, №4. С.18–22.
5. 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.
6. Луценко М.Т., Перельман Ю.М., Колосов В.П., Пирогов А.Б., Одириев А.Н., Самсонов В.П. Механизмы этиопатогенеза и пути коррекции неспецифических заболеваний дыхательной системы. Благовещенск, 2005. Т.1. 224 с.
7. Нахамчен Л.Г., Гориков И.Н. Иммуно-биохимические и гормональные показатели при обострении хронического бронхита у женщин в ранние сроки беременности // Int. J. Immunorehabil. 2009. Т.11, №1. С.39а.
8. Федоров С.М., Самсонов В.А., Селиский Г.Д., Бухова В.П., Адо В.А. Роль цитокинов в патогенезе дерматозов // Вестн. дерматол. и венерол. 1997. №2. С.16–18.
9. Li Q., Zhou X.-D., Perelman J.M., Kolosov V.P.

Nicotine reduces TNF- α expression through a $\alpha 7$ nAChR/MyD88/NF- κ B pathway in HBE16 airway epithelial cells // Cell Physiol. Biochem. 2011. Vol.27, №5. P.605–612.

REFERENCES

1. Van'ko L.V., Sukhikh G.T. Tumor necrosis factor in the immunology of reproduction. *Akusherstvo i ginekologiya* 1993; (4):9–15 (in russian).
2. Gorikov I.N., Nakhamchen L.G. The influence of ENT-pathology on gas and transport function of the blood in pregnant women with chronic obstructive and non-obstructive bronchitis in the remission stage. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ – Bulletin physiology and pathology of respiration* 2009; (34):22–25 (in russian).
3. Karpukhin G.I., editor. Influenza: the manual for doctors. St. Petersburg: Gippokrat, 2001 (in russian).
4. Kisteneva L.B., Suskova V.S., Serobyan A.G., Malyshv N.A. Specificity of the cytokine status of pregnant women with hepatitis C and cytomegalovirus infection. *Infektsionnye bolezni* 2009; 7(4):18–22 (in russian).
5. 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).
6. 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).
7. Nakhamchen L.G., Gorikov I.N. Immuno-biochemical and hormonal parameters during exacerbation of chronic bronchitis in women in early pregnancy. *International Journal on Immunorehabilitation* 2009; 11(1):39a (in russian).
8. Fedorov S.M., Samsonov V.A., Selisskiy G.D., Bukhova V.P., Ado V.A. The role of cytokines in the pathogenesis of dermatosis. *Vestnik dermatologii i venerologii* 1997; (2):16–18 (in russian).
9. Li Q., Zhou X.-D., Perelman J.M., Kolosov V.P. Nicotine reduces TNF- α expression through a $\alpha 7$ nAChR/MyD88/NF- κ B pathway in HBE16 airway epithelial cells. *Cell Physiol. Biochem.* 2011; 27(5):605–612.

Поступила 05.02.2016

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