

УДК 618.3(616.233-002+616.921.5)612.071.1

DOI: 10.12737/article_58e43d700214d9.65241217

**ИЗМЕНЕНИЕ СИСТЕМНОГО ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ОТВЕТА ВО ВТОРОМ ТРИМЕСТРЕ
БЕРЕМЕННОСТИ У ЖЕНЩИН С ОБОСТРЕНИЕМ ХРОНИЧЕСКОГО ПРОСТОГО БРОНХИТА,
ОБУСЛОВЛЕННЫМ ГРИППОМ А(Н3N2)**

Л.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**

Проводилось исследование против- и провоспалительных цитокинов в сыворотке крови у 98 женщин во втором триместре гестации. Первую группу составили 30 женщин с физиологическим течением беременности (контроль). Среди 68 пациенток с обострением хронического простого бронхита гриппозной этиологии были выделены: вторая группа, представленная 24 больными с титрами противовирусных антител 1:16-1:64; третья, в которую вошли 23 пациентки с титрами антител 1:32-1:128; четвертая, представленная 21 женщиной с титрами антител 1:64-1:256. Установлено, что у беременных второй группы по сравнению с первой отмечалось увеличение содержания IL-4 до 27,8±2,31 пг/мл, TNF-α до 59,3±4,24 пг/мл и IFN-γ до 55,4±4,16 пг/мл (в контроле, соответственно, 14,7±1,32 пг/мл, p<0,001; 38,4±3,62 пг/мл, p<0,001 и 32,4±2,03 пг/мл, p<0,001). При сопоставлении показателей IL-4 и IFN-γ во второй и третьей группах не обнаруживались достоверные изменения уровня этих цитокинов, в то же время концентрация TNF-α возрастала на 29,7% (p<0,05). У больных четвертой группы по сравнению с третьей отмечалось увеличение концентрации IL-4 на 12,5% (p<0,05), TNF-α на 22,8% (p<0,001) и IFN-γ на 17,5% (p<0,05). Это указывало на важное патогенетическое значение роста противогриппозных антител в стимуляции системной воспалительной реакции, индуцирующей развитие эндотелиальной патологии и плацентарной недостаточности, при обострении хронического простого бронхита у женщин во втором триместре беременности.

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

SUMMARY

**CHANGES OF THE SYSTEM INFLAMMATORY
RESPONSE IN THE SECOND TRIMESTER OF
PREGNANCY IN WOMEN WITH
EXACERBATION OF CHRONIC SIMPLE
BRONCHITIS CAUSED BY INFLUENZA A(H3N2)**

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

There was done an examination of anti- and pro-inflammatory cytokines in the blood serum in 98 women in the second trimester of gestation. The first group included 30 women with physiological course of pregnancy (control). 68 patients with exacerbation of chronic simple bronchitis of influenza etiology were divided and included the second group with 24 patients with antibody titers 1:16-1:64; the third group that had 23 patients with antibody titers 1:32-1:128; the fourth group with 21 women with antibody titers 1:64-1:256. It was found out that pregnant women of the second group in comparison with the first one had the increase of the contents of IL-4 till 27.8±2.31 pg/mL, of TNF-α till 59.3±4.24 pg/mL and of IFN-γ till 55.4±4.16 pg/mL (in the control it was 14.7±1.32 pg/mL, p<0.001; 38.4±3.62 pg/mL, p<0.001 and 32.4±2.03 pg/mL, p<0.001, respectively). At the comparison of values of IL-4 and IFN-γ in the second and third groups there were not revealed any changes of the level of these cytokines, at the same time the concentration of TNF-α grew by 29.7% (p<0.05). The patients of the fourth group in comparison with the third one had the increase of concentration of IL-4 by 12.5% (p<0.05), of TNF-α by 22.8% (p<0.001) and IFN-γ by 17.5% (p<0.05). This suggest an important pathogenetic meaning of the growth of anti-influenza antibodies in the stimulation of the system inflammatory response inducing the development of endothelial pathology and placental insufficiency at the exacerbation of chronic simple bronchitis in women in the second trimester of pregnancy.

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

В период эпидемии гриппа часто диагностируется обострение хронического простого бронхита, обусловленное вирусами респираторной группы [3]. В реализации клинической картины заболевания и в развитии осложнений при данной хронической соматической патологии важная роль отводится системной воспалительной реакции [5, 6].

Целью работы явилось изучение системного воспа-

лительного ответа при обострении хронического простого бронхита, обусловленном гриппом А(Н3N2), у женщин во втором триместре беременности.

Материалы и методы исследования

Изучалось содержание цитокинов у 98 женщин во втором триместре беременности. Все пациентки были разделены на 4 группы. Первую группу (контрольную) составили 30 женщин с физиологическим течением беременности, вторую – 24 пациентки с обострением хронического простого бронхита гриппозной этиологии (титры антител 1:16-1:64), третью – 23 женщины с обострением хронического простого бронхита, обусловленным гриппом А(Н3N2) (титры антител 1:32-1:128), четвертую – 21 беременная с обострением хронического простого бронхита при гриппе А(Н3N2) (титры антител 1:64-1:256).

Диагностика этиологии заболевания проводилась с использованием серологического анализа (реакция торможения гемагглютинации) [3].

Исследование содержания в сыворотке крови интерлейкина-4 (IL-4), фактора некроза опухоли-альфа (TNF-α) и интерферона-гамма (IFN-γ) осуществлялось с помощью твердофазового иммуноферментного анализа («Протеиновый контур», Санкт-Петербург).

Установление достоверности различий значений сравниваемых параметров между разными выборками проводилось с помощью непарного критерия Стьюдента. Различия считались достоверными при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

У всех пациенток с обострением хронического бронхита показатели содержания в сыворотке крови противо- и провоспалительных цитокинов были значительно выше, чем в контрольной группе (табл.). Во второй группе по сравнению с первой наблюдалось увеличение IL-4 на 89,1% ($p < 0,001$), TNF-α на 54,4% ($p < 0,001$) и IFN-γ на 70,9% ($p < 0,001$). Сопоставление показателей IL-4 и IFN-γ пациентов третьей и второй групп не позволило выявить их достоверные изменения. Однако уровень TNF-α в третьей группе был на 29,7% больше, чем у больных второй группы ($p < 0,05$). У беременных с обострением хронического простого бронхита в четвертой группе по сравнению с третьей регистрировалось увеличение IL-4 на 12,5% ($p < 0,05$), TNF-α на 22,8% ($p < 0,001$) и IFN-γ на 17,5% ($p < 0,05$), что подтверждало роль повышенного антителообразования в стимуляции выброса цитокинов при обострении хронического простого бронхита у женщин во втором триместре беременности.

Таблица

Изменение содержания цитокинов у женщин с хроническим простым бронхитом в стадии обострения, обусловленного вирусом гриппа А(Н3N2), во втором триместре беременности (M±m)

Показатели, pg/ml	Исследуемые группы			
	Первая	Вторая	Третья	Четвертая
IL-4	14,7±1,32	27,8±2,31 $p < 0,001$	33,6±2,77 $p < 0,001; p_1 > 0,05$	37,8±3,17 $p < 0,001; p_1 > 0,05$ $p_2 < 0,05$
TNF-α	38,4±3,62	60,5±4,24 $p < 0,001$	76,9±5,86 $p < 0,001; p_1 < 0,05$	94,4±8,06 $p < 0,001; p_1 > 0,05$ $p_2 < 0,001$
INF-γ	32,4±2,03	55,4±4,16 $p < 0,001$	67,9±4,41 $p < 0,001; p_1 > 0,05$	79,8±3,90 $p < 0,001; p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,05$

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.

В настоящее время доказано, что увеличение содержания IL-4, участвующего в регуляции синтеза IgE В-лимфоцитами, часто связано с преобладанием Th2-иммунного ответа [7]. Содержание TNF-α в сыворотке крови обычно коррелирует с уровнем эндотоксинов [1]. Увеличение концентрации IFN-γ при гриппе может объясняться активной репликацией вирусов в организме больных беременных [4]. Этот цитокин принимает участие в стимуляции продукции IL-1, TNF-α макрофагами, а также IL-2 Т-лимфоцитами [2], и в повышении активности естественных киллеров (NK). Выявленная нами динамика роста содержания противо- и провоспалительных цитокинов тесно связана со стимуляцией процесса антителогенеза, что указывает на важное значение иммунного ответа в формиро-

вании системного воспаления, а также в развитии клинических признаков бронхолегочной патологии и плацентарной недостаточности.

Выводы

1. Во втором триместре беременности у женщин с обострением хронического простого бронхита, обусловленным гриппом А(Н3N2), отмечается рост содержания противо- и провоспалительных цитокинов, зависящий от уровня специфического иммунного ответа к возбудителю.
2. Обострение хронического простого бронхита при гриппе А(Н3N2) (титры антител 1:64 -1:256) у больных во втором триместре гестации по сравнению с обострением, индуцированным гриппозной инфекцией

(титры антител 1:16-1:64) сопровождается ростом концентрации IL-4, участвующего в стимуляции синтеза IgE. Это может приводить к сенсибилизации женского организма и к повышению риска досрочного прерывания беременности.

3. У пациенток с обострением хронического простого бронхита гриппозной этиологии (титры антител 1:64-1:256) во втором триместре беременности в сравнении с женщинами с аналогичной бронхолегочной патологией (титры антител 1:16-1:64) развивается дисфункция эндотелия кровеносных сосудов, о чем свидетельствует значительное повышение уровня IFN-γ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Блохин Б.М., Дубровина Е.С., Щербина А.Ю., Алдонова В.В., Чертов Б.Л. Клиническое значение фактора некроза опухоли // Гематология и трансфузиология. 1995. Т.40, №5. С.34–35.
2. Волкова М.А. Основные представления об интерферонах // Гематология и трансфузиология. 1999. Т.44, №4. С.32–36.
3. Грипп: Руководство для врачей / под ред. Г.И.Карпухина. СПб: Гиппократ, 2001. 360 с.
4. Нахамчен Л.Г., Гориков И.Н., Колосов В.П., Одириев А.Н., Резник В.И., Смирнова Т.В., Колосов А.В., Карапетян Е.И. Изменение уровня цитокинов при обострении хронического простого бронхита, обусловленном вирусом парагриппа 3 типа, у женщин в первом триместре беременности // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2016. Вып.62. С.64–67.
5. Носик Н.Н. Цитокины при вирусных инфекциях // Вопросы вирусологии. 2000. Т.45, №1. С.4–10.
6. Кистенева Л.Б., Сускова В.С., Серобян А.Г., Малышев Н.А. Особенности цитокинового статуса бере-

менных с гепатитом С и цитомегаловирусной инфекцией // Инфекционные болезни. 2009. Т.7, №4. С.18–22.

7. Сухих Г.Т., Ванько В.Л. Механизмы иммунной защиты при острых и хронических заболеваниях органов репродуктивной системы // Акушерство и гинекология. 2006. №1 (Приложение). С.17–24.

REFERENCES

1. Blokhin B.M., Dubrovina E.S., Shcherbina A.Yu., Aldonina V.V., Chertov B.L. The clinical significance of tumor necrosis factor. *Gematologiya i transfuziologiya* 1995; 40(5):34–35 (in Russian).
2. Volkova M.A. The main concepts of interferons. *Gematologiya i transfuziologiya* 1999; 44(4):32–36 (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., Malyshev 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. Nakhamchen L.G., Gorikov I.N., Kolosov V.P., Odireev A.N., Reznik V.I., Smirnova T.V., Kolosov A.V., Karapetyan E.I. The changes in cytokines level at the exacerbation of chronic simple bronchitis caused by virus of parainfluenza of the third type in women in the first trimester of pregnancy. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ* 2016; 62:64–67 (in Russian).
6. Nosik N.N. Cytokines in viral infections. *Voprosy virusologii* 2000; 45(1):4–10 (in Russian).
7. Sukhikh G.T., Van'ko V.L. The mechanisms of immune defense in acute and chronic diseases of the reproductive system. *Akusherstvo i ginekologiya* 2006; 1 (Suppl.):17–24 (in Russian).

Поступила 09.02.2017

Контактная информация

Леонид Гириевич 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