

УДК 616.233-002-036.12:616.921.5]618.3:612-017.1

DOI: 10.12737/article_5a20b5dc6d8d65.51621155

СОСТОЯНИЕ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ У ЖЕНЩИН ВО ВТОРОМ ТРИМЕСТРЕ БЕРЕМЕННОСТИ ПРИ ОБОСТРЕНИИ ХРОНИЧЕСКОГО ПРОСТОГО БРОНХИТА, ОБУСЛОВЛЕННОМ ГРИППОМ А(Н3N2)

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

*Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания», 675000, г. Благовещенск, ул. Калинина, 22***РЕЗЮМЕ**

Изучалось содержание противогриппозных антител, секреторного иммуноглобулина А (sIgA) и циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) у 145 женщин во втором триместре беременности. Все обследованные были разделены на 5 групп. Первую группу составили 30 женщин с физиологическим течением беременности. Вторая группа была представлена 30 больными с хроническим простым бронхитом (ХБ) в стадии ремиссии. В третью группу вошли 30 больных с обострением ХБ, обусловленном гриппом А(Н3N2) (титры антител 1:16-1:64), в четвертую – 30 пациенток с ХБ, причиной обострения которого явилась гриппозная инфекция (титры антител 1:32-1:128) и в пятую – 25 женщин с обострением ХБ, индуцированным гриппом А(Н3N2) (титры антител 1:64-1:256). Показано, что во второй группе отмечались более высокие концентрации sIgA ($7,34 \pm 0,37$ мг/л) и ЦИК ($0,191 \pm 0,006$ ед. опт. пл.), чем в первой группе (соответственно, $5,86 \pm 0,43$ мг/л, $p < 0,05$ и $0,095 \pm 0,003$ ед. опт. пл., $p < 0,001$). По-видимому, это объяснялось стимулирующим влиянием персистирующей вирусной инфекции на местный иммунитет и её важной ролью в развитии аутоиммунных реакций у беременных. В пятой группе, в отличие от третьей группы, регистрировалось минимальное содержание sIgA – $3,86 \pm 0,25$ мг/л ($p < 0,001$) и максимальный уровень ЦИК – $0,232 \pm 0,006$ ед. опт. пл. ($p < 0,001$). Установленные изменения указывали на снижение местной иммунной защиты воздухоносных путей и аутоиммунную перестройку женского организма, обусловленную высокой напряженностью гуморального иммунитета к вирусу гриппа А(Н3N2) при обострении хронического простого бронхита у больных во втором триместре гестации.

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

SUMMARY**THE STATE OF THE IMMUNE SYSTEM IN WOMEN IN THE SECOND TRIMESTER OF PREGNANCY AT EXACERBATION OF CHRONIC SIMPLE BRONCHITIS CAUSED BY INFLUENZA A(H3N2)**

L.G.Nakhamchen, I.N.Gorikov, V.P.Kolosov, 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 contents of anti-influenza antibodies, secretory immunoglobulin A (sIgA) and circulating immune complexes (CIC) were studied in 145 women in the second trimester of pregnancy. All women were divided into 5 groups. The first group included 30 women with the physiologic course of pregnancy. The second one consisted of 30 patients with chronic simple bronchitis (CB) in remission. The third group had 30 patients with the exacerbation of CB caused by influenza A(H3N2) (antibody titers were 1:16-1:64); the fourth group included 30 patients with CB, whose exacerbation was caused by influenza (antibody titers were 1:32-1:128). It was found out that in the second group there were higher concentrations of sIgA (7.34 ± 0.37 mg/L) and CIC (0.191 ± 0.006 units of optical density), than in the first group (5.86 ± 0.43 mg/L, $p < 0.05$ and 0.095 ± 0.003 units of optical density, respectively, $p < 0.001$). It can probably be explained by the stimulating influence of persistent virus infection on the local immunity and its important role in the development of autoimmune responses in pregnant women. In the fifth group unlike the third group there were registered minimal contents of sIgA: 3.86 ± 0.25 mg/L ($p < 0.001$) and maximal level of CIC: 0.232 ± 0.006 units of optical density ($p < 0.001$). The revealed changes suggested the decrease of local immune protection of airways and autoimmune alteration of a woman's body caused by high intensity of humoral immunity to influenza virus A(H3N2) under exacerbation of chronic simple bronchitis in patients in the second trimester of gestation.

Key words: chronic bronchitis, influenza A(H3N2), titers of antiviral antibodies, pregnancy.

Обострение хронического инфекционно-воспалительного процесса тесно связано с перестройкой основных показателей иммунной системы [3, 5, 9, 10]. Однако до настоящего времени не установлены изменения иммунитета у беременных женщин, больных хроническим простым бронхитом в стадии обострения, индуцированного гриппозной инфекцией с различным уровнем противовирусных антител.

Цель работы – изучить состояние иммунной системы у женщин во втором триместре беременности при обострении хронического простого бронхита, обусловленном гриппом А(Н3N2).

Материалы и методы исследования

Изучен уровень антител к вирусам гриппа А(Н3N2), концентрация sIgA и циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) у 145 женщин во втором триместре беременности. В первую группу были включены 30 женщин с физиологической беременностью, во вторую – 30 беременных, больных хроническим простым бронхитом в стадии ремиссии. В третью группу вошли 30 пациенток с обострением хронического простого бронхита, индуцированным вирусом гриппа А(Н3N2) (титры антител 1:16-1:64), в четвертую – 30 женщин с хроническим простым бронхитом в стадии обострения (титры антител 1:32-1:128), в пятую группу – 25 больных с обострением хронического простого бронхита вирусного генеза (титры антител 1:64-1:256). У пациенток с обострением хронического бронхита противовирусные антитела определялись в парных сыворотках крови (первая сыворотка – при поступлении в акушерский стационар, а вторая – через 12-14 дней) с помощью реакции торможения гемагглютинации. Этиологическая диагностика осуществлялась при обнаружении четырехкратного роста титров антител во второй сыворотке [4].

Критерии включения в основную группу: 1) больные с обострением хронического простого бронхита, обусловленном гриппом А(Н3N2), во втором триместре гестации; 2) отсутствие у пациенток среднетяжелой и тяжелой соматической патологии (заболеваний почек, сердца, печени, крови и эндокринных желез); 3) согласие беременных на проведение серологического и иммунологического анализа.

Критерии исключения: 1) женщины с хроническим бронхитом в стадии обострения, индуцированной другими возбудителями; 2) больные с хроническим простым бронхитом и симптомами угрозы невынашивания; 3) наличие у больных среднетяжелой и тяжелой соматической патологии и врожденных пороков развития органов (сердца, почек, легких и т.д.); 4) беременные с сочетанием хронического простого бронхита с поздним гестозом; 5) отсутствие согласия женщины на проведение клинико-лабораторного исследования.

Содержание секреторного IgA в сыворотке крови (sIgA, мг/л) оценивалось с помощью тест-систем «IgA секреторный – ИФА-Бест» ЗАО «ВЕКТОР-БЕСТ» (Новосибирская обл., г. Кольцово). Определялись циркулирующие иммунные комплексы (ЦИК, ед. опт. пл.) по M.Digeon et al. [11].

В работе учитывались требования Хельсинкской декларации Всемирной ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками 2013 г. и Национальным стандартом Российской Федерации «Надлежащая практика гуманитарных исследований» (ГОСТ Р56509-2015).

Достоверность различий значений сравниваемых параметров между разными выборками оценивалась с помощью непарного критерия Стьюдента.

Результаты исследования и их обсуждение

Как видно из таблицы, при хроническом бронхите в стадии ремиссии и в стадии обострения в сыворотке крови пациенток наблюдались различные изменения показателей местного и общего иммунитета. Во второй группе в отличие от первой группы отмечались более высокие средние значения показателей sIgA, что может быть связано со стимулирующим влиянием персистирующей бессимптомной вирусной инфекции на структурно-функциональное состояние glanduloцитов слизистой оболочки бронхов и подслизистых желез. Одновременно у пациенток второй группы по сравнению с первой регистрировался и более высокий уровень ЦИК. Последний является достоверным признаком аутоиммунных изменений при бронхолегочной патологии и длительном течении инфекционно-воспалительного процесса [2, 6].

Таблица

Содержание sIgA и ЦИК в сыворотке крови пациенток в исследуемых группах (M±m)

Группы	Иммунологические показатели	
	sIgA, мг/л	ЦИК, ед. опт. пл.
Первая	5,86±0,43	0,095±0,003
Вторая	7,34±0,37 p ₁ <0,05	0,191±0,006 p ₁ <0,001
Третья	5,25±0,22 p ₁ >0,05; p ₂ <0,001	0,211±0,007 p ₁ <0,001; p ₂ <0,05
Четвертая	4,75±0,21 p ₁ <0,05; p ₂ <0,001 p ₃ >0,05	0,221±0,007 p ₁ <0,001; p ₂ >0,01 p ₃ >0,05
Пятая	3,86±0,25 p ₁ <0,001; p ₂ <0,001 p ₃ <0,001; p ₄ <0,01	0,232±0,006 p ₁ <0,001; p ₂ <0,001 p ₃ <0,05; p ₄ >0,05

Примечание: p₁ – уровень значимости различий по сравнению с показателями первой группы; p₂ – то же с показателями 2 группы; p₃ – то же с показателями 3 группы; p₄ – то же с показателями 4 группы.

В третьей группе, по сравнению с первой, выявлялась незначительно выраженная тенденция снижения содержания в сыворотке крови sIgA на фоне существенного роста ЦИК.

Для четвертой и пятой групп было характерно дальнейшее падение уровня sIgA при одновременном увеличении уровня ЦИК. Это может быть обусловлено угнетением синтеза иммуноглобулинов бокаловидными клетками слизистой и glanduloцитами желез подслизистой оболочки бронхов на фоне роста провоспалительных цитокинов [4] и развивающихся аутоиммунных процессов в женском организме.

В снижении концентрации sIgA в периферической крови у больных с обострением хронического бронхита на фоне максимального роста титров противогриппозных антител первостепенное значение имеет

повышение активности нейраминидазы микровирусов [1].

Формирование в организме человека циркулирующих иммунных комплексов является одним из механизмов его защиты [6], обеспечивающим элиминацию антигенов, токсинов и вирусов ретикулоэндотелиальной системой. У здоровых людей циркулирующие иммунные комплексы образуются из антигена, антитела и комплемента, которые обычно подвергаются фагоцитозу и разрушению. Их высокое содержание в периферической крови при вирусных инфекциях может быть связано с преобладанием скорости их образования над их выведением из организма, со снижением комплемента, а также с дефектами фагоцитоза. На фоне антигенной нагрузки, увеличения концентрации IgM и комплемента, C1q-циркулирующие иммунные комплексы могут откладываться в периваскулярном пространстве, активировать комплемент и индуцировать иммунопатологические процессы [2]. Установленные изменения местной и системного иммунитета у беременных при хроническом бронхите в стадии обострения с высокой напряженностью противогриппозного иммунного ответа позволяют утверждать о развитии вторичного иммунодефицитного состояния [7]. Одним из методов его ранней диагностики является внедрение в комплексное обследования женщин с хроническим бронхитом вирусной этиологии иммунологических методов исследования, а также включение в лечение данной патологии иммунокорректирующих лекарственных препаратов [8].

Выводы

1. Хронический простой бронхит в стадии ремиссии у беременных во втором триместре гестации, в отличие от здоровых пациенток, характеризуется повышением в периферической крови уровня sIgA и ЦИК. Такая реакция может быть связана со стимуляцией местных специфических защитных механизмов слизистой оболочки бронхов и развитием аутоиммунных процессов при персистенции возбудителей и латентном течении респираторной вирусной инфекции.

2. При обострении хронического простого бронхита, индуцированном вирусом гриппа А(Н3N2) (титры антител 1:16-1:64) у женщин во втором триместре гестации не наблюдается достоверных изменений sIgA в периферической крови. Данная иммунологическая ситуация, по-видимому, обусловлена менее выраженным влиянием стресс-реакции в период разгара инфекционного заболевания, ассоциированного с перестройкой цитокинового статуса.

3. У женщин во втором триместре беременности при обострении хронического простого бронхита, обусловленном гриппом А(Н3N2) (титры антител 1:64-1:256), по сравнению со здоровыми беременными и больными с аналогичной бронхолегочной патологией, индуцированной гриппозной инфекцией (титры антител 1:16-1:64), отмечается снижение уровня sIgA в периферической крови. Более низкие показатели sIgA указывают на подавление местной иммунной защиты

бронхиального дерева при высокой напряженности специфического гуморального иммунного ответа на возбудитель инфекции.

4. Хронический простой бронхит в стадии обострения на фоне гриппа А(Н3N2) (титры антител 1:64-1:256) у больных во втором триместре гестации характеризуется значительным ростом ЦИК в периферической крови в результате более выраженной напряженности противовирусного иммунитета.

5. Диагностированное при обострении хронического простого бронхита с высокими титрами противогриппозных антител у женщин во втором триместре гестации снижение местной иммунной защиты и аутоиммунные изменения предполагают введение в алгоритм обследования иммунологические тесты, которые позволяют использовать иммунокорректирующую терапию при реабилитации этих пациенток в период беременности и в послеродовом периоде.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аксенов О.А., Осипова З.А. Роль нейраминидазы миксовирусов в системе интерферонотенеза // Вопросы вирусологии. 1990. Т.35, №6. С.483–486.

2. Андракайте Н.А., Белая О.Ф., Юдина Ю.В., Белая Ю.А., Беликов Д.В. Антитоксические циркулирующие иммунные комплексы при острых кишечных инфекционных заболеваниях // Фарматека. 2011. №12. С.101–105.

3. Гориков И.Н., Нахамчен Л.Г. Изменение некоторых серологических, бактериологических и иммунобиохимических показателей у женщин во втором триместре беременности при хроническом обструктивном бронхите в стадии ремиссии // Дальневосточный журнал инфекционной патологии. 2009. №14. С.28–31.

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

5. Нахамчен Л.Г., Гориков И.Н., Колосов В.П., Одириев А.Н., Резник В.И., Смирнова Т.В., Колосов А.В. Изменение системного воспалительного ответа во втором триместре беременности у женщин с обострением хронического простого бронхита, обусловленным гриппом А(Н3N2) // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2017. Вып.63. С.44–46.

6. Немцов В.И., Попова О.Я., Косицкая Л.С., М.А. Богданова, Б.Н.Софронов. Свойства циркулирующих иммунных комплексов и их связь с клиническими особенностями при хронических неспецифических заболеваниях легких // Терапевтический архив. 1986. Т.58, №10. С.72–75.

7. Нестерова И.В. Алгоритмы обследования пациентов со вторичными иммунодефицитными состояниями, сопровождающимися ведущим синдромом вирусно-бактериальной инфекции // International Journal on Immunorehabilitation. 2000. Т.2, №1. С.81–86.

8. Сельков С.А., Соколов Д.И., Чепанов С.В. Иммунорегуляторные эффекты иммуноглобулинов для внутривенного введения // Медицинская иммунология. 2013. Т.15, №1. С.5–12.

9. Соловьева А.С., Луценко М.Т. Характеристика

местного иммунитета на поверхности небных миндалин у беременных с герпес-вирусной инфекцией // Дальневосточный медицинский журнал. 2007. №3. С.22–23.

10. Соловьева А.С., Луценко М.Т. Циркулирующие иммунные комплексы беременных с герпес-вирусной инфекцией // Дальневосточный медицинский журнал. 2008. №1. С.54–56.

11. Digeon M., Laver M., Riza J., Bach J.F. Detection of circulation immune complexes in human sera by simplified assays with polyethylene glycol // *J. Immunol. Methods*. 1977. Vol.16. P.165–183.

REFERENCES

1. Aksenov O.A., Osipova Z.A. The role of viral mix neuraminidase in the interferon system. *Voprosy virusologii* 1990; 35(6):483–486 (in Russian).

2. Andrekayte N.A., Belaya O.F., Yudina Yu.V., Belaya Yu.A., Belikov D.V. Antitoxic circulating immune complexes in acute intestinal infectious diseases. *Farmateka* 2011; 12:101–105 (in Russian).

3. Gorikov I.N., Nakhamchen L.G. The change of some serological, bacteriological and immune-biochemical characteristics in the second trimester of pregnancy at chronic obstructive bronchitis in the remission stage. *Dal'nevostochnyy zhurnal infektsionnoy patologii* 2009; 14:28–31 (in Russian).

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

5. Nakhamchen L.G., Gorikov I.N., Kolosov V.P., Odiireev A.N., Reznik V.I., Smirnova T.V., Kolosov A.V. Changes of the system inflammatory response in the sec-

ond trimester of pregnancy in women with exacerbation of chronic simple bronchitis caused by influenza A(H3N2). *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ* 2017; 63:44–46 (in Russian). doi: 10.12737/article_58e43d700214d9.65241217

6. Nemtsov V.I., Popova O.Ya., Kositskaya L.S., Bogdanova M.A., Sofronov B.N. Properties of circulating immune complexes and their association with clinical features of chronic nonspecific lung diseases. *Terapevticheskii arkhiv* 1986; 58(10):72–75 (in Russian).

7. Nesterova I.V. Algorithms for evaluation of patients with secondary immunodeficiency, accompanied by leading syndrome of viral and bacterial infections. *International Journal on Immunorehabilitation* 2000; 2(1):81–86 (in Russian).

8. Sel'kov S.A., Sokolov D.I., Chepanov S.V. Immunoregulatory effects of intravenous immunoglobulins for administration. *Med. Immunol.* 2013; 15(1):5–12 (in Russian).

9. Solovieva A.S., Lutsenko M.T. Local immunity description at the palatine tonsil surface in herpes virus infected pregnant women. *Dal'nevostochnyy meditsinskiy zhurnal* 2007; 3:22–23 (in Russian).

10. Solovieva A.S., Lutsenko M.T. Circulating immune complexes in pregnant women under herpes virus infection. *Dal'nevostochnyy meditsinskiy zhurnal* 2008; 1:54–56 (in Russian).

11. Digeon M., Laver M., Riza J., Bach J.F. Detection of circulation immune complexes in human sera by simplified assays with polyethylene glycol. *J. Immunol. Methods* 1977; 16:165–183.

Поступила 05.10.2017

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: dcfpd@dcfpd.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: dcfpd@dcfpd.ru