



УДК 616.233-002.2-097

## ПОКАЗНИКИ ПРОТИВІРУСНОГО ІМУНІТЕТУ ТА СХИЛЬНІСТЬ ДО ЧАСТИХ ГОСТРИХ РЕСПІРАТОРНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ У ХВОРИХ НА БРОНХІАЛЬНУ АСТМУ РІЗНОЇ ВАЖКОСТІ

*Товт-Коршинська М.І., Ростока-Резнікова М.В.*

*ДВНЗ «Ужгородський національний університет», м. Ужгород*

### **Вступ**

Респіраторні вірусні інфекції мають важливе значення у патогенезі бронхіальної астми (БА) і розглядаються як одна з частих причин загострення БА [2]. Разом з тим, у літературі немає чітких уявлень про значення окремих змін у противірусному імунітеті при БА як захисних чи, навпаки, патогенних.

До неспецифічних противірусних імунних механізмів відносяться інтерферони (ІФН), натуральні кілери (НК) і фактор некрозу пухлин (ФНП). У хворих на БА виявлена знижена здатність мононуклеарів та антигенспецифічних Т-клітин периферичної крові виробляти ІФН-гамма. Разом з тим, підвищена продукція ІФН при важкому перебігу БА може відігравати патогенну роль, підтримуючи еозинофільне запалення. Щодо НК, субпопуляції лімфоцитів зі спонтанною літичною активністю проти вірус-заражених клітин, в літературі немає однозначних поглядів на їх рівень і роль в патогенезі БА. Відомо також, що ФНП індукує синтез ІФН- $\gamma$  НК-клітинами та є кофактором ІЛ-2 залежної продукції ІФН- $\gamma$  лейкоцитами. Разом з тим, активація системи ФНП може сприяти бронхіальній гіперреактивності при БА, а також ФНП може бути медіатором токсичного шоку і сепсису [3-5].

Враховуючи важливу захисну роль ІФН, НК та ФНП, а також можливий патогенний вплив їх підвищених значень, з метою уточнення показань для імунокорекції, доцільно визначити їх рівень у хворих на БА різної важкості та виявити, чи забезпечують більш високі їх значення необхідний захист від гострих респіраторних захворювань (ГРЗ).

### **Мета дослідження**

Виявити зв'язок між частотою ГРЗ та показниками протиінфекційного імунітету

(рівнем сироваткового ІФН, ФДП та значеннями НК цитотоксичності) для уточнення їх захисного значення при різній важкості перебігу БА.

### **Матеріали і методи**

Проводилося обстеження 46 хворих на частково контрольовану БА (22 чоловіків та 24 жінок, середній вік  $(37,2 \pm 1,6)$  року) різного ступеня важкості. Діагноз БА встановлювався на основі діючих протоколів із врахуванням міжнародних рекомендацій GINA 2015 [1, 5]. У хворих досліджувалися НК активність периферичної крові та рівні сироваткового ІФН і ФНП; в подальшому при опитуванні через рік визначалася кількість ГРЗ, що кожний пацієнт переніс протягом року. Активність НК периферичної крові визначалася в цитотоксичній реакції з клітинами К-562, міченими  $^3\text{H}$ -урідином; рівень залишкової радіоактивності визначали в лічильнику Rackbeta фірми LKB (Швеція); активність НК відображали величиною цитотоксичного індексу в % за стандартною методикою. Вміст ІФН у сироватці крові визначали титруванням у диплоїдній культурі клітин М-19 з використанням вірусу везикулярного стоматиту, штам Індіана; рівень ФНП – у цитотоксичному тесті з клітинами L-929. Контрольну групу склали 25 здорових людей (12 чоловіків та 13 жінок, середній вік  $(30,5 \pm 2,4)$  року).

### **Результати досліджень**

У хворих на БА виявлене вірогідне зниження НК активності мононуклеарів крові та підвищені рівні сироваткових ІФН і ФНП, порівняно з контрольною групою (табл. 1).



Таблиця 1

**Показники сироваткового ІФН, ФНП і НК активності ( $M \pm m$ ) у хворих на бронхіальну астму різного ступеня важкості**

Показники	БА			
	Контрольна група	легка	середньої важкості	важка
ІФН, log (2)	6,2±0,4	17,3±2,5*	12,8±1,0*	28,8±1,6*
НК активність, %	51,5±2,0	39,0±4,3*	32,8±3,2*	32,1±3,7*
ФНП, %	4,2±0,8	10,4±2,2*	21,1±2,2*	12,6±1,6*

Примітка: \* –  $p < 0,05$  у порівнянні з контрольною групою.

Звертає на себе увагу, що підвищені показники ІФН у хворих на БА поєднувалися з пригніченням функції НК клітин, що свідчить про більш виражений дисбаланс протівірусного захисту. Не виключено, що підвищений рівень сироваткового ІФН є результатом компенсаторних механізмів, які виникають внаслідок недостатності НК. Відмічена позитивна кореляція вмісту ІФН із величиною ШОЕ ( $K=0,65$ ), вказуючи на зв'язок показника з інтенсивністю запального процесу.

Значення ФНП у хворих на БА, були підвищені, подібно до ІФН. Але якщо рівень ІФН при важкій БА був вірогідно вищим, порівняно з БА середньої важкості, то рівень ФНП при важкій БА був вірогідно нижчим, ніж при БА середньої важкості, що може свідчити про відносне виснаження компенсаторних меха-

нізмів. Однак виникає запитання, чи мають захисне значення вищі показники ІФН та ФНП при важчому перебігу БА?

Проведений кореляційний аналіз між кількістю ГРЗ протягом року та показниками протівірусного захисту. Виявлений виражений зворотний зв'язок між частотою ГРЗ та рівнем сироваткового ІФН ( $K=-0,60$ ), частотою ГРЗ та НК активністю ( $K=-0,56$ ), вказуючи на те, що вищі значення цих показників сприяють захисту від ГРЗ у хворих на БА. Коефіцієнт кореляції між рівнем ФНП та частотою ГРЗ був слабо негативний ( $K=-0,7$ ), що не дає змогу дати однозначну відповідь про захисне значення показника при БА. Разом з тим, відмічена різного характеру кореляційна залежність частоти ГРЗ з цими параметрами при різній важкості БА.

Таблиця 2

**Коефіцієнти кореляції (К) між частотою ГРЗ та показниками НК активності та сироваткового ІФН у хворих на бронхіальну астму (БА) різного ступеня важкості**

Показники	К між частотою ГРВІ і показниками імунітету при БА		
	легка	середньої важкості	важка
НК активність	- 0,58	- 0,56	- 0,16
сироватковий ІФН	- 0,26	- 0,72	0,03
ФНП	- 0,40	0,03	0,72

Як видно з представленої таблиці 2, зниження НК активності було зв'язане з частими ГРЗ (виражений зворотний кореляційний зв'язок між показниками) при легкому та середньо-важкому перебігу хвороби. При важкій БА коефіцієнт кореляції між показниками

був мінімальний. Знижений рівень сироваткового ІФН, як і у випадку з НК активністю, був зв'язаний із більш частими ГРЗ при легкій БА і середній важкості перебігу захворювання. При важкій БА, згідно з нашими даними, кореляційний зв'язок був навіть позитивний,



тобто більш високий рівень ІФН практично не сприяв захисту від ГРЗ. Тобто, якщо при легшому перебігу БА підвищені значення сироваткового ІФН та НК активності сприяли захисту від ГРЗ, то при важкому перебігу - очевидно ні. Згідно з літературними даними, підвищена продукція ІФН при важкому перебігу БА може відігравати навіть патогенну роль, підтримуючи еозинофільне запалення [1]. Відомо також, що високі дози препаратів ІФН сприяють погіршенню психологічного стану хворих, зокрема виникненню депресії [2].

При легкій БА коефіцієнт кореляції між показниками ФНП та частотою ГРЗ був від'ємним, при середній важкості – мінімально позитивним, при важкій БА – виражено позитивним. Тобто, якщо при легкому перебігу БА вищі значення ФНП могли сприяти захисту від ГРЗ, то при середній важкості – найімовірніше, ні. Виражено позитивний зв'язок між ФНП та частотою ГРЗ при важкій БА може свідчити про можливість патогенної ролі підвищених значень ФНП, адже відомі значні прозапальні властивості цього показника, сприяння розвитку бронхіальної гіперреактивності [4, 5].

## Висновки

Таким чином, при різній важкості перебігу БА виявлений різного характеру зв'язок між частотою ГРЗ та показниками протиінфекційного клітинного імунітету: рівнем сироваткових ІФН, ФНП та значеннями НК цитотоксичності. Вищі значення сироваткового ІФН та НК при легкому та середньої важкості перебігу БА, а вищі значення ФНП тільки при легкій БА, були зв'язані з меншою частотою ГРЗ, очевидно сприяючи захисту від вірусних інфекцій. Однак при важкому перебігу зв'язок між показниками був мінімальний (ІФН та НК активність) або навіть виражено позитивний (ФНП), ставлячи під сумнів захисне значення сироваткового ІФН, ФНП та НК активності при важкій БА. Одержані дані свідчать про доцільність стимуляції противірусного імунного захисту, зокрема активності НК клітин та продукції ІФН, при БА легкого та середньої важкості перебігу. Доцільність стимуляції даних показників при БА важкого перебігу потребує подальшого вивчення з врахуванням можливої патогенної дії підвищеної продукції ІФН при важкому перебігу БА.

**Резюме.** У хворих на БА виявлено підвищені рівні сироваткового ІФН і ФНП та знижений – НК активності. При цьому вищі значення сироваткового ІФН і НК при легкому та середньої важкості перебігу БА і ФНП – при легкій БА, були зв'язані з меншою частотою ГРЗ, очевидно сприяючи захисту від вірусних інфекцій. Однак при важкому перебігу зв'язок частоти ГРЗ із ІФН і ФНП був навіть позитивний (виражено позитивний – для ФНП), ставлячи під сумнів захисне значення цих цитокінів при важкій БА.

**Ключові слова:** бронхіальна астма, гострі респіраторні захворювання, інтерферон, НК активність, фактор некрозу пухлин.

## Antiviral immune tests' level and susceptibility to frequent upper respiratory infections in different severity asthma patients

*Tovt-Korshynska M.I., Rostoka-Reznikova M.V.*

**Summary.** In asthma patients we revealed elevated level of serum interferon (IFN), tumor necrosis factor (TNF) and decreased rate of natural killer activity (NK). In mild and moderate asthma we found strongly negative correlation between acute upper respiratory infections (URI) number and IFN, NK and TNF level (only in mild), showing protective role of these cytokines against viral infections. In severe asthma patients the correlation between IFN, TNF and the frequency of URI was even positive, especially for TNF, prejudicing their defensive role in severe asthma, and showing the possibility of their pathogenic role.

**Key words:** asthma, acute upper respiratory infections, serum interferon, tumor necrosis factor, natural killer activity.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Наказ МОЗ України від 08.10.2013 № 868 «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при бронхіальній астмі» [Електронний ресурс]. – Режим доступу: [https://www.moz.gov.ua/ua/portal/dn\\_20131008\\_0868.html](https://www.moz.gov.ua/ua/portal/dn_20131008_0868.html).



2. Речкіна, О.О. Роль вірусної інфекції в розвитку бронхіальної астми у дітей / О.О. Речкіна, В.П. Костроміна // Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія. – 2011. – №3. – С. 51-54.
3. Anahi, Y. Asthma in the elderly: what we know and what we have yet to know / Y. Anahi, H. Cho, J. Soriano [et al.] // World Allergy Organ J. – 2014. – №1. – P.7.
4. Davoodi, P. Serum levels of interleukin-13 and interferon-gamma from adult patients with asthma in Mysore / P. Davoodi, P.H. Mahesh, A.D. Holla [et al.] // Cytokine. – 2012. – №2 (60). – P. 431 – 438.
5. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, Global Initiative for Asthma (GINA) 2015 [Електронний ресурс]. – Режим доступу: [http://www.ginasthma.org/local/uploads/files/GINA\\_Report\\_2015\\_Aug11.pdf](http://www.ginasthma.org/local/uploads/files/GINA_Report_2015_Aug11.pdf)