

Таким образом, иммунологический статус у оперированных по поводу желчно-каменной болезни при поступлении на санаторный этап реабилитации характеризуется напряженностью гуморального звена с увеличением уровней иммуноглобулинов А, М, G и ЦИК, дисбалансом цитокинового профиля с гиперпродукцией провоспалительных и депрессией противовоспалительных цитокинов, сопряженным с выраженностью биохимических изменений. Применение кумысолечения способствует восстановлению иммунологической реактивности, существенному улучшению клинических показателей, а также улучшению биохимических параметров.

Литература

1. Валиев А.Г., Валиева Т.А. Влияние полиненасыщенных жирных кислот кобыльего молока на показатели иммунной системы организма // Актуальные вопросы курортологии и физиотерапии: матер. науч.-практ. конф. Уфа, 1999. С. 170–171.
2. Галеев М.А., Тимербулатов В.М. Желчно-каменная болезнь и холецистит. Уфа. 1997. 252 с.
3. Гильмутдинов А.Р., Разумов А.Н., Хасанов А.Г., Минеева Л.С. Биохимические аспекты реабилитации больных, оперированных по поводу желчно-каменной болезни // История науки и техники. 2006. № 1. С. 106–109.
4. Гильмутдинов А.Р. Применение кумыса в санаторной реабилитации больных, оперированных по поводу язвенной болезни // Вестник восстановительной медицины. 2007. № 1. С. 45–47.
5. Гильмутдинова Л.Т., Хабибрахманов М.М., Ахмадуллин Р.В. Реабилитация и комплексное лечение больных в кумысолечебном санаторий «Юматово». Уфа, 2004. 162 с.

6. Ильченко А.А. Желчно-каменная болезнь // Лечащий врач. 2004. № 4. С. 27–32.
7. Лазебник Л.Б., Царегородцева Т.М., Парфенов А.И. Иммунная система и болезни органов пищеварения // Тер. архив. 2004. № 1. С. 5–8.
8. Назифуллин В.Л., Ахмадуллин Р.В., Загидуллин Ш.З. Кобылье молоко и кумыс – источники лактогенных гормонов и терапевтические средства коррекции иммунного гомеостаза // Акт. вопр. кумысолечения и кумысолечения: матер. республ. конф. Уфа. 2000. С. 71–74.

Поступила в редакцию 10.04.2009.

IMMUNOMODULATING EFFECTS OF KOUMISS TREATMENT DURING SANATORIUM REHABILITATION OF PATIENTS OPERATED FOR CHOLELITHIASIS

L.T. Gilmutdinova¹, A.R. Gilmutdinov¹, R.R. Kudayarova¹, L.S. Mineeva²

Bashkir State Medical University (3 Lenin St. Ufa 450000 Republic of Bashkortostan), Sanatorium "Yumatovo" (settlement Yumatovo 450022 Republic of Bashkortostan)

Summary – The paper provides estimation of efficiency of administering koumiss treatment in specialized sanatorium. Analyzing the examination of 215 patients operated for cholelithiasis allows to conclude that the koumiss is conducive to restoration of immune status, decrease of concentrations of circulating immune complexes and immunoglobulins associated with a regress of post-operative clinical symptoms.

Key words: koumiss, cholelithiasis, post-operative period, sanatorium treatment.

Pacific Medical Journal, 2009, No. 3, p. 108–110.

УДК 616.24-033.3-036.12-06:612.017.1

*М.Ф. Киняйкин*¹, *Г.И. Суханова*¹, *И.В. Наумова*¹, *Т.А. Кузнецова*², *А.Я. Овчинников*¹, *И.М. Полетаева*¹, *В.М. Безнис*¹

¹ Владивостокский государственный медицинский университет (690950 г. Владивосток, пр-т Острякова, 2),

² НИИ эпидемиологии и микробиологии СО РАМН (690087 г. Владивосток, ул. Сельская, 1)

РОЛЬ ГИПОКСЕМИИ В ФОРМИРОВАНИИ НАРУШЕНИЙ ИММУНИТЕТА И ГЕМОСТАЗА У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, цитокины, гемостаз, гипоксия.

Обследовано две группы больных хронической обструктивной болезнью легких: без гипоксемии (24 человека) и с гипоксемией (17 человек). Установлена взаимосвязь между уровнем гипоксемии и показателями системного воспаления и гемостаза. У пациентов с явлениями гипоксемии уровень маркеров системного воспаления, гиперкоагуляции и депрессии фибринолитической системы был существенно выше, чем у больных с нормальными показателями насыщения артериальной крови кислородом, что свидетельствует о значимой роли гипоксемии в патогенезе воспалительной реакции при хронической обструктивной болезни легких.

Гипоксемии отводится важная роль в патогенезе хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ). В ответ на местную альвеолярную гипоксию развивается легочно-артериальный рефлекс Эйлера–Лильестранда [12]. Он приводит к спазму ветвей легочной артерии с развитием легочной гипертензии и формированием хронического легочного сердца, декомпен-

сация которого является второй по частоте причиной смерти в структуре общей смертности больных ХОБЛ, уступая лишь дыхательной недостаточности [13]. Доказана прямая зависимость между тяжестью легочной гипертензии и степенью артериальной гипоксемии [11]. В ряде исследований показано, что гипоксемия является одним из основных факторов повреждения миокарда желудочков при ХОБЛ. Она вызывает развитие гипоксической миокардиодистрофии с формированием хронической сердечной недостаточности [3]. В последние годы активно обсуждается роль гипоксемии в развитии системного воспаления и дисфункции эндотелия легочных сосудов при ХОБЛ. Динамика уровня цитокинов в бронхиолоальвеолярном лаваже и сыворотке крови больных является определяющим показателем при оценке степени активности воспалительного процесса и критерием эффективности проводимой терапии [1, 5, 6]. Совсем недавно были представлены данные о взаимосвязи маркеров системного воспаления и легочной гипертензии у больных ХОБЛ. Обнаружено, что уровни С-реактивного белка

Киняйкин Михаил Федорович – канд. мед. наук, доцент кафедры госпитальной терапии с курсом фтизиопульмонологии ВГМУ; тел.: 8 (4232) 40-08-46; e-mail: 589014@bk.ru.

и фактора некроза опухоли- α (ФНО α) существенно выше у больных с легочной гипертензией [8]. Проведение множественного линейного регрессионного анализа показало, что лишь два фактора – степень гипоксемии и уровень С-реактивного белка – являются ее независимыми предикторами [8].

Провоспалительным цитокинам – ФНО α и интерлейкинам (ИЛ) 1 и 6 – отводится важная роль и в развитии нарушений гемостаза, имеющих место у больных ХОБЛ [4, 9, 10]. Основным цитокином, активирующим процессы коагуляции, является ИЛ-6; ФНО α также воздействует на процессы коагуляции, но опосредованно – через ИЛ-6. В регуляции свертывания крови участвует и ИЛ-1, который влияет на продукцию и секрецию лимфоцитами прокоагулянтных и антикоагулянтных факторов, а также ингибиторов плазминогена [9, 10].

Исходя из вышеизложенного, можно сделать предположение о наличии определенной связи между уровнем гипоксемии, с одной стороны, и показателями иммунной системы (прежде всего маркерами воспаления) и системы гемостаза, с другой. В связи с вышесказанным целью настоящего исследования было определение роли гипоксемии в формировании нарушений иммунитета и гемостаза у больных ХОБЛ.

Материал и методы. Обследован 41 больной ХОБЛ (39 мужчин и 2 женщины) в возрасте от 47 до 75 лет (в среднем – $62,4 \pm 2,1$ года). Все пациенты курили: индекс курящего человека составил $269,5 \pm 22,2$, количество пачко-лет – $46,34 \pm 2,8$. В соответствии с критериями GOLD [7], среди обследуемых средняя степень тяжести заболевания выявлена у 15, тяжелая – у 17, крайне тяжелая – у 9 человек. Помимо общеклинического обследования у всех больных при поступлении определяли парциальное напряжение газов артериальной крови с помощью аппарата Blood Easy Gas (США), насыщение гемоглобина артериальной крови кислородом – с помощью пульсоксиметра Nonin oxyc (США). Критерием наличия гипоксемии считали уровень парциального напряжения ниже 80 мм рт. ст., насыщение гемоглобина кислородом – ниже 95%.

Концентрацию провоспалительных (ИЛ-1 α , ФНО α , ИЛ-6) и противовоспалительных (ИЛ-4, ИЛ-10) цитокинов в сыворотке крови больных определяли твердофазным иммуноферментным методом с применением коммерческих тест-систем (ООО «Цитокин», Санкт-Петербург). Состояние системы гемостаза оценивали по следующим параметрам: уровень фибриногена, активированное парциальное тромбопластиновое время, тромбиновое время, уровень антитромбина-III, фибринолитическая активность по 12а-калликреинзависимому лизису и спонтанному эуглобулиновому лизису, растворимые комплексы фибрин-мономеров (ортофенантролиновый и этаноловый тесты). Исследование гемостаза осуществляли с использованием наборов реактивов фирмы «Технология-стандарт» (г. Барнаул) [2].

Все пациенты были разделены на две группы:

1-я группа – 24 человека с нормальными показателями парциального напряжения кислорода артериальной крови и насыщения гемоглобина артериальной крови кислородом;

2-я группа – 17 человек с явлениями гипоксемии: парциальное напряжение кислорода артериальной крови менее 80 мм рт. ст. и насыщение гемоглобина артериальной крови кислородом менее 95%.

Достоверность различий данных оценивали с использованием *t*-критерия Стьюдента.

Результаты исследования. При анализе показателей маркеров воспаления в момент поступления выявлено достоверное увеличение уровней фибриногена и провоспалительных цитокинов в обеих группах. Причем во 2-й группе эти изменения были более значимыми, что свидетельствовало о более выраженной системной воспалительной реакции. Показатели всех четырех маркеров воспаления были несколько выше во 2-й группе, однако достоверные различия отмечены только для фибриногена и ИЛ-6. Выявлено также повышение уровня противовоспалительных цитокинов, но достоверные различия отмечены в обеих группах только в отношении ИЛ-4, что можно расценить как недостаточность противовоспалительного потенциала (табл. 1).

Во 2-й группе отмечены также более выраженные изменения гемостаза. При поступлении у обследуемых выявлена тенденция к гиперкоагуляции (укорочение активированного парциального тромбопластинового и тромбинового времени) с явлениями тромбинемии и внутрисосудистого свертывания крови (существенное увеличение – в 5,4–6,2 раза – показателей ортофенантролинового теста, появление положительного этанолового теста у 54–59% больных). Это происходило на фоне неизменной антикоагулянтной активности (уровень антитромбина-III) и снижения фибринолитического потенциала (удлинение времени калликреинзависимого и спонтанного лизиса). Причем явления гиперкоагуляции были более выражены у лиц с гипоксемией, чем без нее (активированное парциальное тромбопластиновое время было достоверно меньше во 2-й группе). В этой же группе отмечено более значимое снижение фибринолитической активности – статистически значимое увеличение показателей как калликреинзависимого, так и спонтанного эуглобулинового лизиса. В 1-й группе хотя и наблюдалось увеличение этих показателей, различия с контролем не были достоверными. Зарегистрировано также значимое снижение времени спонтанного лизиса во 2-й группе по сравнению с первой. Изменения остальных показателей были статистически недостоверны (табл. 2).

Обсуждение полученных данных. Таким образом, установлена взаимосвязь между уровнем гипоксемии, с одной стороны, и показателями системного воспаления и гемостаза, с другой. У больных ХОБЛ с явлениями гипоксемии уровень маркеров системного воспаления, гиперкоагуляции и депрессии

Таблица 1

Уровень маркеров воспаления и цитокинов у больных ХОБЛ в зависимости от наличия гипоксемии

Группа	Показатель					
	Фибриноген, г/л	ФНО α , пг/мл	ИЛ-6, пг/мл	ИЛ-1 α , пг/мл	ИЛ-4, пг/мл	ИЛ-10, пг/мл
1-я группа	3,5 \pm 0,2 ¹	58,3 \pm 10,8 ¹	59,1 \pm 11,4 ¹	2,2 \pm 0,3 ¹	56,8 \pm 8,8 ¹	10,0 \pm 3,7
2-я группа	4,9 \pm 0,6 ^{1,2}	75,3 \pm 17,4 ¹	145,0 \pm 20,8 ^{1,2}	1,7 \pm 0,4 ¹	80,6 \pm 14,5 ¹	28,6 \pm 11,2
Норма	3,0 \pm 0,1	7,8 \pm 1,9	10,4 \pm 2,1	0,6 \pm 0,1	6,8 \pm 1,8	10,4 \pm 1,3

¹ Различия статистически значимо по сравнению с нормой.² Различия статистически значимо по сравнению с 1-й группой.

Таблица 2

Показатели гемостаза у больных ХОБЛ в зависимости от наличия гипоксемии

Группа	Показатель ¹						
	АПТВ, с	ТВ, с	ФТ, мг/%	ЭТ, %	АТ-III, %	ФА 12а-кз, мин	ФА сэг, мин
1-я группа	39,5 \pm 0,4	14,9 \pm 0,2	18,4 \pm 0,5 ²	54	98,1 \pm 3,6	9,0 \pm 1,3	229,0 \pm 12,4
2-я группа	36,7 \pm 1,2 ³	14,1 \pm 0,3	21,0 \pm 0,9 ²	59	99,2 \pm 3,7	11,5 \pm 1,8 ²	264,0 \pm 8,0 ^{2,3}
Норма	38,0 \pm 0,7	15,0 \pm 0,3	3,4 \pm 0,4	0	100,0 \pm 2,0	7,0 \pm 0,1	210,0 \pm 4,2

¹ АПТВ – активированное парциальное тромбопластиновое время; ТВ – тромбиновое время; ФТ – ортофенантролиновый и ЭТ – этаноловый тесты на комплексы фибрин-мономеров; АТ-III – антитромбин-III; ФА 12а-кз – фибринолитическая активность по 12а-калликреинзависимому лизису; ФА сэг – фибринолитическая активность по спонтанному эуглобулиновому лизису.

² Различия статистически значимо по сравнению с нормой.³ Различия статистически значимо по сравнению с 1-й группой.

фибринолитической системы был существенно выше, чем у больных с нормальными показателями насыщения артериальной крови кислородом. Такая сопряженность с нарушениями иммунитета и гемостаза свидетельствует о том, что гипоксемия играет значимую роль в патогенезе воспалительной реакции у данного контингента больных. Возможно, более существенные нарушения изучаемых показателей при ХОБЛ с гипоксемией связаны с тем, что в данную группу попали более тяжелые пациенты с выраженным системным воспалением и нарушениями функции внешнего дыхания. Так, во 2-й группе объем форсированного выдоха составил 37,4 \pm 3,8%, а в 1-й группе – 52,0 \pm 3,5% от должного (различия между группами статистически значимы). Таким образом, по мере падения показателей функции внешнего дыхания и нарастания гипоксемии активируются и усиливаются воспалительные процессы в организме.

Литература

1. Авдеев С.Н. Хроническая обструктивная болезнь легких как системное заболевание // *Хроническая обструктивная болезнь легких. М.: Атмосфера, 2008. С. 131–149.*
2. Баркаган З.С., Момот А.П. Диагностика и контролируемая терапия нарушений гемостаза. М.: Ньюдиамед, 2001. 286 с.
3. Киняйкин М.Ф., Суханова Г.И., Удовиченко И.А., Кондрашова Е.А. Миокардиальные повреждения у больных хронической обструктивной болезнью легких // *Пульмонология. 2008. № 5. С. 71–74.*
4. Киняйкин М.Ф. Состояние гемостаза у больных хроническим обструктивным бронхитом в процессе формирования хронического легочного сердца // *X Национальный конгресс по болезням органов дыхания: сб. резюме. СПб., 2000. С. 333.*
5. Кузнецова Т.А., Киняйкин М.Ф., Буякова Е.Д. и др. Динамика гуморальных факторов естественной резистентности у больных хроническими обструктивными болезнями легких под влиянием иммунокоррекции // *Цитокины и воспаление. 2007. № 4. С. 59–62.*
6. Gan W.Q., Man S.F., Senthilselvan A., Sin D.D. The association between chronic obstructive pulmonary disease and sys-

temic inflammation: a systematic review and a meta-analysis // Thorax. 2004. Vol. 59. P. 574–580.

7. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) NHLBI/WHO workshop report. Last updated 2006. URL: <http://www.goldcopd.org>.
8. Joppa P., Petrasova D., Stancak B., Tkacova R. Systemic inflammation in patients with COPD and pulmonary hypertension // *Chest. 2006. Vol. 130. P. 326–333.*
9. Keer R., Stirling D., Ludlam C.A. Interleukin-6 and haemostasis // *Br. J. Haematol. 2001. Vol. 115, No. 1. P. 586–592.*
10. Levi M., Ten Cate H. Disseminated intravascular coagulation // *N. Engl. J. Med. 1999. Vol. 341, No. 8. P. 586–592.*
11. Naeije R. Pulmonary hypertension and right heart failure in COPD // *Monaldi Arch. Chest. Dis. 2003. Vol. 59. P. 250–253.*
12. Von Euler U., Lijstrand G. Observations on the pulmonary arterial blood pressure in cat // *Acta Physiol. Scand. 1946. Vol. 12. P. 301–320.*
13. Zielinski J., Mac Nee W., Wedzicha J. et al. Causes of death in patients with COPD and chronic respiratory failure. *Monaldi Arch. Chest Dis. 1997. Vol. 52. P. 43–47.*

Поступила в редакцию 20.04.2009.

ROLE OF HYPOXEMIA IN FORMING IMMUNE DISORDERS AND HAEMOSTASIS IN PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

M.F. Kinyaikin¹, G.I. Sukhanova¹, I.V. Naumova¹, T.A. Kuznetsova², A.Ya. Ovchinnikov¹, I.M. Poletaeva¹, V.M. Beznis¹

¹ Vladivostok State Medical University (2 Ostryakov Av.

Vladivostok 690950 Russia), ² Research Centre of Epidemiology and Microbiology of the RAMS, Siberian Branch (1 Selskaya St. Vladivostok 690087 Russia)

Summary – The authors have examined two groups of patients with chronic obstructive pulmonary disease (24 patients without hypoxemia and 17 patients with hypoxemia) and revealed interdependence between hypoxemia level and system inflammation and haemostasis. The levels of systemic inflammation markers, hypercoagulation and fibrinolytic system suppression in patients with hypoxemia was considerably higher than those of the patients with normal parameters of the arterial blood oxygen saturation that was indicative of a considerable role of hypoxemia in pathogenesis of inflammatory reaction in case of chronic obstructive pulmonary disease. **Key words:** chronic obstructive pulmonary disease, cytokines, haemostasis, hypoxia.

Pacific Medical Journal, 2009, No. 3, p. 110–112.