

УДК 616.24+616.233:612.017.1:616-005.1-08:616.153.96

© Коллектив авторов, 2012.

## ВЛИЯНИЕ ЭКСТРАКТОВ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ БРОНХОВ НА ПОКАЗАТЕЛИ ИММУНИТЕТА И ГЕМОСТАЗА ПРИ ДЕСТРУКТИВНЫХ ФОРМАХ ХРОНИЧЕСКИХ НЕСПЕЦИФИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЛЕГКИХ

**Д.В. Савушкин, М.Н. Гришин, А.А. Хренов, В.М. Федосеева, Л.И. Слобожан***Крымский республиканский клинический туберкулезный диспансер (г. Симферополь), кафедра фтизиатрии и пульмонологии (зав. – проф. М.Н. Гришин), кафедра внутренней медицины № 3 (зав. – профессор А.А. Хренов), ГУ «Крымский государственный медицинский университет им. С.И. Георгиевского»*

### THE INFLUENCE OF BRONCHIAL MUCOSA EXTRACTS UPON THE INDEXES OF IMMUNITY AND HEMOSTASIS IN DESTRUCTIVE FORMS OF CHRONIC NONSPECIFIC PULMONARY DISEASES

**D.V. Savushkin, M.N. Grishin, A.A. Khrenov, V.M. Fedosyeyeva, L.I. Slobozhan**

#### SUMMARY

The influence of bronchial mucosa extracts upon the indexes of immunity and hemostasis in patients with destructive forms of chronic nonspecific pulmonary diseases was studied. The efficacy of usage of therapeutic bronchoscopy with endobronchial introduction of chorionic gonadotropin and thymalin in therapy of secondary chronic bronchitis due to immunocorrection and decreasing of misbalance in coagulative and fibrinolytic systems was proved.

### ВПЛИВ ЕКСТРАКТІВ СЛИЗОВОЇ ОБОЛОНКИ БРОНХІВ НА ПОКАЗНИКИ ІМУНІТЕТУ І ГЕМОСТАЗА ПРИ ДЕСТРУКТИВНИХ ФОРМАХ ХРОНІЧНИХ НЕСПЕЦИФІЧНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ ЛЕГЕНІВ

**Д.В. Савушкін, М.Н. Гришин, А.А. Хренов, В. М. Федосєєва, Л.І. Слобожан**

#### РЕЗЮМЕ

Вивчено вплив екстрактів слизової оболонки бронхів на показники імунітету і гемостаза у хворих із деструктивними формами хронічних неспецифічних захворювань легень. Доведено ефективність використання лікувальної бронхоскопії із ендобронхіальним введенням плацентарного гормону і тималіну в терапії вторинного хронічного бронхіту за рахунок імуномодулюючої дії і зниження дисбалансу в системі гемокоагуляція/фібриноліз.

**Ключевые слова:** иммунитет, гемокоагуляция, фибринолиз, эпителий бронхов, хронические неспецифические заболевания легких.

Проблема повышения эффективности хирургического лечения деструктивных форм хронических неспецифических заболеваний легких (ХНЗЛ) во многом связана с ликвидацией обострения вторичного хронического бронхита (ХБ) на этапе предоперационной подготовки больного. В этой связи особое значение приобретает воздействие на такие основные патогенетические звенья воспалительного процесса, как дисбаланс иммуноэндокринной системы и системы гемостаза. Действительно, в динамическом процессе образования и лизиса фибрина, закономерно образующегося в очаге воспаления, биологические “интересы” иммунной, гемокоагуляционной и фибринолитической системы пересекаются и интегральный вектор взаимодействия этих систем определяет развитие и исход таких общепатологических процессов, как деструкция, хроническое воспаление, пневмосклероз и эмфизема, закономерно регистрирующихся у больных ХНЗЛ [1]. С другой стороны, перспективы решения проблемы иммунопатологии органов дыхания во многом связываются с более глубоким пониманием механизмов восприятия и трансформации иммунными клетками сигналов различ-

ной природы, прежде всего химической (гормоны, медиаторы, феромоны и др.) [2, 5, 7].

Целью исследования явилось изучение динамики иммуноактивных, прокоагулянтных и фибринолитических свойств тканей слизистой оболочки бронхов (полученных *intra operationem*) под влиянием эндобронхиального введения плацентарного гормона и тималина в предоперационном периоде.

#### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Объектом исследования явились 116 больных мужского пола, страдающих хроническими неспецифическими заболеваниями легких (ХНЗЛ), подлежащих хирургическому лечению и лечившихся в легочно-хирургическом центре (ЛХЦ) Симферопольского городского клинического противотуберкулезного диспансера и разделенных на 2 группы. В 1-ю группу вошли 55 больных ХНЗЛ (25 больных хроническим абсцессом легкого, 9 больных бронхоэктатической болезнью, 11 больных кистозной болезнью легких и 10 больных с кистой легкого), течение которых характеризовалось развитием вторичного хронического бронхита (ХБ), в предоперационном периоде которым не проводилась лечебная фибробронхоскопия

(в основном, из-за отказа больных или наличия противопоказаний), во 2-ю – 51 больной ХНЗЛ (20 больных хроническим абсцессом легкого, 10 больных бронхоэктатической болезнью, 6 больных кистозной болезнью легких и 15 больных с кистой легкого) с вторичным ХБ. Больным 2-й группы в лечебный комплекс в предоперационном периоде включалась лечебная бронхоскопия с использованием растворов хорионического гонадотропина (300 ЕД) и тималина (0,1 мл 0,01% раствора) двукратно через 2-4 дня. В качестве контроля использовалась кровь 26 здоровых доноров.

Использовалась методика приготовления экстрактов слизистой оболочки бронхов, полученных *intra operationem* из резецируемых участков бронхолегочной ткани по Скипетрову В.П. и соавт. [3]. После приготовления экстрактов тканей и их центрифугирования для исследования использовали надосадочную жидкость в исходной концентрации 1:10, а также в разведениях (физиологическим раствором) 1:100, 1:500 и 1:5000. Для определения влияния экстрактов различной концентрации на показатели иммунитета и гемостаза в стандартные реакции (на этапе постановки реакции вводилось 0,05 мл экстракта в опреде-

ленной концентрации. Этот методический прием (разведение) позволяет определить активность иммунных, гемокоагулирующих и фибринолитических агентов в ткани бронхов, а также их устойчивость к разведению, что имеет место при вымывании тканевых факторов в системный кровоток. Для определения влияния экстрактов тканей на CD4+ и CD8+ (метод мембранной иммуофлюоресценции с применением гибридных моноклональных антител к лейкоцитарным дифференцировочным антигенам и антигенам активации серии LT предприятия “Сорбент” (Институт иммунологии РАМН, Москва), а также времени рекальцификации (ВР) плазмы [4] и фибринолитической активности крови [6] здоровых доноров на этапе постановки реакции вводилось 0,05 мл экстракта той или иной концентрации.

#### РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты исследования влияния экстрактов слизистой оболочки бронхов, полученных из резецируемых участков легочной ткани во время операции по поводу ХНЗЛ, на изучаемые показатели (при исследовании крови здоровых доноров) представлены в табл.

Таблица

**Влияние экстрактов тканей слизистой оболочки бронхов (полученных *intra operationem*) больных 1-й и 2-й групп на содержание CD4+, CD8+, ВР и ФА плазмы здоровых доноров, %**

Показатель	Стат. показатель	Здоровые лица	Разведение экстрактов, группы							
			1:10		1:100		1:500		1:5000	
			1-я	2-я	1-я	2-я	1-я	2-я	1-я	2-я
CD4 <sup>+</sup>	М	44,1	24,7	31,1	28,5	36,3	32,6	38,7	35,8	41,5
	m	2,4	1,7	2,0	1,9	2,2	2,1	2,5	2,4	2,9
	n	26	43	39	43	39	43	39	43	39
	p	–	<0,001	<0,001	<0,001	<0,02	<0,001	<0,2	<0,02	<0,5
CD8 <sup>+</sup>	М	21,3	11,4	13,5	13,8	16,2	17,4	19,6	18,7	20,5
	m	1,4	0,5	0,7	0,6	0,6	0,8	0,9	0,8	0,9
	n	26	43	39	43	39	43	39	43	39
	p	–	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,02	<0,5	<0,2	>0,5
ВР	М	100,0	58,6	69,6	72,0	83,3	77,8	88,6	86,1	94,7
	m	0,9	4,1	3,8	4,3	4,8	4,5	5,0	4,7	5,2
	n	26	43	39	43	39	43	39	43	39
	p	–	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,05	<0,01	<0,5
ФА	М	100,0	126,9	138,3	112,5	130,7	96,4	117,9	93,5	105,3
	m	0,8	6,2	6,5	5,8	5,7	5,3	5,5	4,9	5,2
	n	26	43	39	43	39	43	39	43	39
	p	–	<0,001	<0,001	<0,05	<0,001	<0,5	<0,01	<0,5	<0,5
р <sub>1</sub>	М	–	–	<0,5	–	<0,05	–	<0,01	–	<0,2
	m	–	–	<0,02	–	<0,01	–	<0,1	–	<0,2
	n	–	–	<0,05	–	<0,1	–	<0,2	–	<0,5
	p	–	–	<0,05	–	<0,1	–	<0,2	–	<0,5

Примечание: p – достоверность различий, высчитанная в сравнении с соответствующим показателем в группе здоровых людей, p<sub>1</sub> – достоверность различий, высчитанная в сравнении с соответствующим показателем у больных 1-й группы.

Анализ представленных в табл. данных свидетельствует, что в исходном разведении 1:10 экстракты ткани слизистой оболочки бронхов у больных 1-й группы тормозят экспрессию CD4+-рецепторов на 44,0% ( $p<0,001$ ) и иммунодепрессивная активность экстрактов сохраняется во всех разведениях. Установлено также, что у больных 1-й группы экстракты в разведениях от исходного и до 1:500 включительно тормозят экспрессию поверхностных маркеров Т-супрессоров/киллеров на 46,5-34,7% ( $p<0,02$ ). Указанные факты свидетельствуют, у больных 1-й группы формируется “внешний контур” саморегуляции иммунного дисбаланса *in loco morbi*, так как при вымывании в системный кровоток (что и моделируется в экспериментах с разведением экстрактов) иммуноактивное действие факторов, содержащихся в тканях бронхов, сохраняется. Можно предположить, что “внешнее” (на системном уровне) иммуноактивное влияние может реализовываться как через систему иммуногенеза (красный костный мозг), так и через иммунорегуляторные системы, включая тимус. У больных же 2-й группы экстракты в разведении 1:10 оказывают достоверно меньшее иммуноактивное влияние: содержание CD4+-лимфоцитов снижено на 29,5% ( $p<0,001$ ,  $p_1<0,02$ ), а сохраняется иммуноактивное влияние экстрактов только до разведения 1:100; содержание CD8+-клеток снижено на 36,6-23,9% ( $p_1<0,02$ ) в разведениях 1:10 и 1:100.

Экстракты слизистой оболочки бронхов у больных ХНЗЛ содержат факторы с прокоагулянтной активностью: в разведении 1:10 исследованный ВР снижается у больных 1-й группы на 43,2% ( $p<0,001$ ), у больных 2-й группы – на 30,4% ( $p<0,001$ ,  $p_1<0,05$ ). Гиперкоагуляционное влияние экстрактов у больных 1-й группы сохраняется во всех разведениях, у больных 2-й группы – до разведения 1:500 включительно. В разведении 1:10 экстракты больных 1-й и

2-й групп содержат фибринолитически активные факторы, повышающие исследованный показатель на 26,9-38,3% ( $p<0,001$ ). В разведении 1:100 экстракты больных 1-й группы сохраняют ФА, а с разведения 1:500 – теряют способность влиять на исследованный показатель. Экстракты больных 2-й группы сохраняют ФА до разведения 1:500 включительно.

#### ВЫВОДЫ

Использование у больных с деструктивными формами ХНЗЛ в комплексной терапии обострения вторичного ХБ в предоперационном периоде лечебной бронхоскопии с эндобронхиальным введением плацентарного гормона и тималина оказывает достоверный иммуномодулирующий эффект и способствует снижению дисбаланса в системе гемостаза/фибринолиз.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Братчик А.М. Клинические проблемы фибринолиза. – К.:Здоров'я, 1993. – 334 с.
2. Перцева М.Н. Молекулярные основы развития гормонокомпетентности. – Л.: Наука, 1989. – С.251.
3. Скипетров В.П., Потапкина Н.А., Чернышев В.А. Гемокоагуляционные свойства слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта // Клин. хирургия. – 1976. – №5. – С.44-47.
4. Bergerhof H., Roka L. Estimation of plasmy recalcification time // Ztschr. Vitamin - Hormon u. Fermentforsch. – 1954. – Vol.6, N1. – P.25-27.
5. Frew A.J. Future prospects for immunotherapy / Allergology & Clinical Immunology International. – 1999. – Vol.5. – №3. – P.193–197.
6. Januszko T., Dubinska L. Estimation of the activator of fibrinolysis by means of the euglobulin test // Acta Med. Polona. – 1965. – Vol.1, № 2. – P. 269–272.
7. Jutel M. Adhesion molecules in allergic inflammation / Allergology & Clinical Immunology International. – 1999. – Vol.5. – №3. – P.153–158.