

ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ЦИТОКИНОВ ПРИ ПЛЕВРАЛЬНЫХ ВЫПОТАХ

На основании анализа литературных данных выявлены закономерности формирования плевральных выпотов (ПВ) различного генеза с участием провоспалительных и противовоспалительных цитокинов. Определение уровня последних в сыворотке крови и плевральной жидкости имеет диагностическое значение. Рассматривается возможность применения цитокинов с лечебной целью при плевральных выпотах опухолевой этиологии.

За последнее десятилетие большой интерес вызывают иммунобиологические исследования плевральной жидкости, транссудата и экссудата. Наибольшее распространение получили исследования, касающиеся инфекционных поражений плевры [1]. Мезотелиальные клетки плевры способны к аккумуляции нейтрофилов и мононуклеарных фагоцитов в плевральную полость. В середине 90-х годов описано семейство хемокинов, подразделяемых на С-Х-С-, С-С-хемокины и С-хемокин (лимфотактин), которые вырабатываются мезотелиоцитами [18]. Данные хемокины представляют собой вещества полипептидной природы молекулярной массой 7-10 кД. К подсемейству С-Х-С-хемокинов относится ключевой медиатор воспаления при инфекционных (неспецифических) заболеваниях плевры — интерлейкин 8 (ИЛ-8). Высокая концентрация последнего достоверно чаще определяется в плевральной жидкости при парапневмоническом ПВ и эмпиеме плевры [4]. К другим провоспалительным цитокинам, ответственным за бактериальное поражение плевры, в первую очередь, следует отнести интерлейкин-1 β (ИЛ-1 β), фактор некроза опухоли- α (ФНО- α) и липополисахариды (ЛПС), которые способны к экспрессии т-РНК ИЛ-8 [5].

В случае гранулематозных заболеваний плевры плевральная жидкость содержит большое количество мононуклеарных клеток. В опытах на животных показано, что при плеврите туберкулезной этиологии нейтрофилы доминируют в плевральной жидкости только в первые 24 часа с момента инстиляции микобактерий туберкулеза, затем в плевральную полость аккумулируются мононуклеарные клетки [4]. При этом ключевым медиатором воспаления является моноцит-хемотактирующий протеин (МХП-1), принадлежащий к семейству С-С и обнаруживаемый в плевральной жидкости в больших концентрациях при туберкулезных ПВ [12]. Важно отметить, что регуляция выработки МХП-1 осуществляется противовоспалительным цитокином — интерлейкином-4 (ИЛ-4) [5].

Одним из наиболее «заинтересованных» цитокинов при туберкулезном ПВ является интерферон-гамма (ИФН- γ). Биологический эффект ИФН- γ заключается в привлечении Т-хелперных (Th-1) кле-

ток при инфекции, вызванной микобактериями туберкулеза, в плевральное пространство [6].

Ниже приводится классификация цитокинов, играющих роль при различных заболеваниях плевры [5]:

Инфекционные заболевания

- ИЛ-8;
- Эпителиальный нейтрофил-активирующий протеин-78 (ЭНАП-78);
- МХП-1;
- Макрофагальный воспалительный протеин-1 α (МВП-1 α);
- Интерлейкин-1 α (ИЛ-1 α);
- Интерлейкин-1 β (ИЛ-1 β);
- Антагонист рецептора ИЛ-1;
- Интерлейкин-6 (ИЛ-6);
- Трансформирующий фактор роста- β (ТФР- β);
- Фактор роста фибробластов (ФРФ);
- Гранулоцитарный моноцит-колониестимулирующий фактор (ГМКСФ);
- Инсулин-подобный фактор роста (ИФР-1);
- Эндотелин-1 (ЭТ-1).

Опухолевые заболевания

- Ингибитор активации плазминогена (ИАП-1);
- ЭТ-1;
- Тромбоцитарный фактор роста (ТФР);
- Фактор роста фибробластов- β (ФРФ- β);
- Эндотелиальный сосудистый фактор роста (ЭСФР);
- Инсулин-подобный фактор роста (ИФР-1);
- Эпидермальный фактор роста (ЭФР);
- Гиалурон;
- Металлопротеиназы;
- Тканевой ингибитор металлопротеиназ (ТИМП);
- ИЛ-6;
- ИЛ-8.

Знание иммунологических аспектов формирования ПВ позволяет использовать данные о состоянии системы цитокинов в сыворотке крови и плевральной жидкости с диагностической и прогностической целями. Этому посвящен целый ряд исследований, в основном затрагивающих цитокиновый профиль на фоне ПВ, обусловленного пневмонией, туберкулезом и раком легкого.

При парапневмоническом ПВ и эмпиеме плевры концентрация ИЛ-8 в плевральной жидкости выше

по сравнению с ПВ опухолевой этиологии [3]. Указывается также на достоверное возрастание содержания ИЛ-1 β и ФНО- α в плевральной жидкости в случае бактериальной инфекции плевры по сравнению с ПВ туберкулезной и опухолевой этиологии [7,13]. ИЛ-8 рассматривается в сочетании с маркерами дегрануляции нейтрофилов-нейтрофильной эластазой и миелопероксидазой, отражающих активацию интерлейкином-8 нейтрофилов. Концентрация данных маркеров в плевральной жидкости максимальна при эмпиеме плевры [17].

Определение уровня цитокинов значимо для дифференциального диагноза между экссудатом и трансудатом. Так, выявлено, что концентрация ИЛ-1 β , ИЛ-2, ИЛ-6 и ИЛ-8 в плевральной жидкости достоверно выше в экссудате по сравнению с трансудатом. При этом максимально высокие значения ИЛ-1 β , ИЛ-6 и ИЛ-8 зафиксированы при эмпиеме плевры по сравнению с парапневмоническим и туберкулезным ПВ [2]. В случае трансудата, связанного с ХСН, концентрации ряда цитокинов в плевральной жидкости и крови (ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-11, ИЛ-15, ИЛ-17, ИЛ-18 и ФНО- α) оказываются невелики [8].

Особая роль в патогенезе туберкулезного плеврита отводится ИФН- γ и ФНО- α , однако имеет значение и определение ряда других цитокинов. Целесообразность этого обычно возникает при проведении дифференциального диагноза между опухолевым и туберкулезным ПВ. С этой целью определяют содержание ФНО- α , ИЛ-1 β и фибринолитических энзимов (ингибитора активации плазминогена-1 (ИАП-1) и активатора тканевого плазминогена (АТП) [9]. Уровень ФНО- α и ИАП- β в плевральной жидкости у больных с туберкулезным ПВ был достоверно выше по сравнению с ПВ злокачественного генеза. При опухолевом ПВ получена прямая корреляция между содержанием ФНО- α , ИЛ-1 β и ИАП-1 в плевральной жидкости. По-видимому, дисбаланс между ИАП-1 и АТП играет роль в формировании депозитов фибрина и плевральных спаек [9].

Показано, что содержание ИФН- γ достоверно выше в плевральной жидкости у пациентов с туберкулезным ПВ, а концентрации ГМ-КСФ и ИЛ-10 в плевральной жидкости при туберкулезе и раке легкого идентичны [7]. Маркерами туберкулезного ПВ признаны ИФН- γ и аденозиндеаминаза; их определение в плевральной жидкости характеризуется наибольшей чувствительностью и специфичностью [11,13]. Указывается также, что содержание данных цитокинов в сыворотке всегда меньше, чем в плевральной жидкости, поэтому рекомендуется определять их локально и в системном кровотоке.

Роль ФНО- α при туберкулезном ПВ двойственна. С одной стороны, его эффектами обусловлены такие симптомы, как снижение массы тела и лихорадка у больных с туберкулезом, с другой - повышенные концентрации ФНО- α в плевральной жидкости ассоциируются со сдерживанием инфекционного процесса посредством синергизма с ИФН- γ в активации макрофагов и регуляции Т-клеточного апоптоза [16].

С иммунобиологических позиций особое место занимают плевриты при неопластических процессах. Эта область в настоящее время является предметом интенсивных научных исследований [1].

При опухолях легких и карциноматозе плевры отмечено повышение ИЛ-6 и ИЛ-8 в плевральной жидкости с пропорциональным снижением растворимого рецептора к ИЛ-6 [10].

В отдельных работах подчеркивается диагностическая значимость определения цитокинов в плевральной жидкости; при этом повышается чувствительность других методов лабораторной диагностики (определение ЛДГ, глюкозы и pH). Так, чувствительность и специфичность ФНО- α в концентрации менее 80 пг/мл для парапневмонического негнойного ПВ составляет 78% и 89% соответственно, а при комбинации определения ФНО- α и ЛДГ чувствительность повышается до 91% [15].

Полученные к настоящему времени данные о иммунных механизмах поражения плевры используются в терапевтических целях. При эмпиеме плевры применяются фибринолитические препараты. У больных с ПВ злокачественного генеза внедряется стимуляция противоопухолевого иммунитета путем инстиляции ИФН- γ в плевральную полость [5]. На основании патогенетических механизмов доказана роль лечебного плевродеза. Так, введение талька в плевральную полость ассоциируется с возрастанием содержания основного фактора роста фибробластов, приводя к склерозу плевры [14].

Таким образом, определение уровня цитокинов в периферической крови и плевральной жидкости объясняет некоторые аспекты патогенеза ПВ и имеет диагностическое значение.

Библиографический список

1. Чучалин А.Г. Плевра: патофизиологические и клинические аспекты / А.Г. Чучалин // Пульмонология. - 1999. - Т.9. - №1.
2. Akarsu S. The differential diagnostic value of cytokine levels in pleural effusions / S.Akarsu, A. Nese Citak // Mediators of inflammation. - 2004.
3. Antony V.B. Recruitment of inflammatory cells to the pleural space. Chemotactic cytokine, IL-8, and monocyte chemotactic peptide-1 in human fluids / V.B. Antony, S.W. Godbey, S.L. Kunkel // J Immunol. - 1993. - Vol. - 151. - p. 7216-7223.
4. Antony V.B. Pleural mesothelial cell expression of C-C and C-X-C (Interleukin-8) chemokines / V.B. Antony, J.W. Hott, S.L. Kunkel // Am J Respir Cell Mol Bio. - 1995. - Vol. - 12. - p. 581-588.
5. Antony V.B. Immunological mechanisms in pleural disease / V.B. Antony // Eur Respir J. - 2003. - Vol. - 21. - p. 539-544.
6. Barnes P.F. Local production of tumor necrosis factor and IFN- γ in tuberculous pleuritis / P.F. Barnes, S.J. Fong, P.J. Brenna // J Immunol. - 1990. - Vol. - 145. - p. 149-154.
7. Chen Y.M. An analysis of cytokine status in the serum and effusions of patients with tuberculous and lung cancer / Y.M. Chen, W.K. Yang, J. Whang-Peng // Lung cancer. - 2001. - Vol. - 31. - p. 25-30.
8. Chomej P. Differential diagnosis of pleural effusions by fuzzy-logic-based analysis of cytokines / P. Chomej, K. Bauer, N. Bitterlich, D.S. Hui // Respir Med. - 2004. - Vol. - 98. - p. 308-317.
9. Chung-Ching H. Proinflammatory cytokines and fibrinolytic enzymes in tuberculous and malignant pleural effusions / H. Chung-Ching, C. Liang-Che // Chest. - 1999. - Vol. - 116. - p. 1292-1296.
10. Hoheisel G. Clinical investigation proinflammatory cytokine levels in patients with lung cancer and carcinomatous pleurisy / G. Hoheisel, G. Izbiel, M. Roth // Respiration. - 1998. - Vol. - 65. - p. 183-186.
11. Keisuke A. Diagnostic significance of interferon- γ in tuberculous pleural effusions / A. Keisuke, A. Hiraki, T. Murakami // Chest. - 2003. - Vol. - 123. - p. 740-744.
12. Kunkel S.L. Cellular and molecular aspects of granulomatous inflammation / S.L. Kunkel, S.W. Chensue, R.M. Strieter // Am J Respir Cell Mol Bio. - 1989. - Vol. - 158. - p. 439-447.
13. Naito T. Clinical significance of cytokine measurement in pleural effusion / T. Naito, M. Ohtsuka, H. Ishikawa // Kekkaku. - 1997. - Vol. - 72. - p. 565-567.
14. Nasreen N. Talc-induced expression of C-C and C-X-C chemokines and intercellular adhesion molecule-1 in mesothelial

cell/ N.Nasreen, D.L. Hartman, K.A.Mohammed // Am J Respir Crit Care Med.-1998.- Vol.-.p.-971-978.

15. Porcel J.M. Tumor necrosis factor- $\pm$ in pleural fluid / J.M. Porcel, M. Vives // Chest.-2004.- Vol.-125.-p.-160-164.

16. Prabha C. Role of TNF- $\pm$ in host immune response in tuberculous pleuritis / C. Prabha, V. Kripa // Curren science.-2003.- Vol.-85.-p.-639-642.

17. Segura R.M. Interleukin-8 and markers of neutrophil degranulation in pleural effusions / R.M. Segura J. Alegre, E. Varela // Am J Respir Crit Care Med.-1998.- Vol.157.-p.-1565-1572.

18. Strieter R.M. The role of chemokines in models of human disease / R.M. Strieter, T.J. Standiford, G.B. Huffnagle // J Immunol.-1996.-p.-3583-3586.

СОВАЛКИН Валерий Иванович, заведующий кафедрой госпитальной терапии Омской государственной медицинской академии, профессор, доктор медицинских наук.

ПОДГУРСКАЯ Елена Петровна, заведующая пульмонологическим отделением Омской областной клинической больницы, главный пульмонолог Омской области.

Дата поступления статьи в редакцию: 02.02.06 г.
© Совалкин В.И., Подгурская Е.П.

УДК 616.7-001-08+615.851

**А. А. ФИЛИППОВ
Ю. В. ДРОЗДОВСКИЙ
О. В. КРАЛЯ**

Омская государственная
медицинская академия

СОЧЕТАННЫЕ ТРАВМЫ ОПОРНО-ДВИГАТЕЛЬНОГО АППАРАТА: ЛЕЧЕНИЕ С ПСИХОТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ ПОДДЕРЖКОЙ

В статье авторы проводят анализ травм опорно-двигательного аппарата при сочетанных травмах, их хирургическое и психотерапевтическое лечение, в том числе и на этапе скорой помощи. Применение мультимодальной психотерапии сокращает сроки лечения больных с сочетанными травмами до 40%.

Современная жизнь характеризуется высоким уровнем развития научно-технического прогресса. В связи с этим возрастает число пострадавших с тяжелыми сочетанными и множественными повреждениями органов и систем.

По сводным данным, пациенты с политравмой составляют от 20 до 50% от общего числа пострадавших. Такие больные представляют серьезную проблему на всех этапах оказания помощи. Первый удар приходится на службу скорой помощи, и последующее состояние пациентов зависит не только от умения бригады оказать первую помощь, но и от психологического состояния пациентов. На этапе скорой помощи могут применяться техники гипнотической направленности — современная гипнотерапия и эриксоновский гипноз. Суть эриксоновского гипноза, или "гипноза без гипноза" — это воздействие на подсознание человека в ходе беседы, незаметно для последнего. Для того, чтобы снизить тревожность, болевые ощущения, уменьшить концентрацию внимания человека на травме во время простой беседы. Важно то, что эту методику можно использовать для работы с несколькими людьми одновременно. Гипнотерапия применяется для тех же целей, и к тому же на этапе стационарного лечения для ускорения восста-

новления тканей. Производится при контролируемом погружении человека в трансовое состояние, в отличие от эриксоновского гипноза, может применяться в более тяжелых случаях, при аффективном состоянии больных. Обе методики часто применяются при психологической помощи во время боевых действий, катастрофах.

70% поступивших к нам пациентов с политравмой находились в состоянии шока различной степени с гипотонией до 60 мм рт. ст. и ниже. Таких больных при поступлении помещали в реанимационный зал, где параллельно с противошоковыми мероприятиями проводилось комплексное обследование, к которому привлекались все заинтересованные узкие специалисты. [1,6].

Мы провели исследование 589 пострадавших с сочетанными травмами пролеченных в торакальном отделении 1-ой ОГКБ за 10 лет (1993-2002 гг.). Из них 48 человек (8,14%) — с повреждением опорно-двигательного аппарата. Летальности от травм опорно-двигательного аппарата не было. Из 48 случаев в 29 были повреждены верхние конечности, позвоночник — 10, нижняя конечность — 6, повреждение костей таза — у 3-х пострадавших (табл. 1).

Основой лечебных мероприятий на данном этапе составляли быстрое возмещение кровопотери,