

УДК 616.24-002-06-07

И. А. Кудряшева, О. С. Полунина, М. А. Орлов

Астраханская государственная медицинская академия

**ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ И ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ ВОЗМОЖНОСТИ
ОЦЕНКИ АНТИОКСИДАНТНОГО ПОТЕНЦИАЛА
ПРИ ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ ПНЕВМОНИИ,
ОСЛОЖНЕННОЙ ЭКССУДАТИВНЫМ ПЛЕВРИТОМ**

Введение

Среди плевральных выпотов с наибольшей частотой встречаются экссудативные плевриты при осложненных пневмониях. Доля парапневмонического плеврита в структуре прочих экссудативных плевритов колеблется от 18 до 70 % [1]. При пневмониях частота возникновения плеврального выпота в большей мере зависит от вида возбудителя. Так, плеврит является самым частым осложнением при пневмококковой долевой пневмонии и, напротив, встречается не у всех больных и чаще в поздние сроки при очаговом поражении легочной ткани. Клиническим дебютом сухого плеврита является связанная с дыханием боль в грудной клетке. При экссудативном плеврите накопление плеврального выпота не сопровождается столь выраженной клинической симптоматикой, что приводит к несвоевременному распознаванию этого осложнения [1].

Клинические и функционально-инструментальные исследования подтверждают, что плевральный выпот представляет собой одно из самых тяжелых осложнений при различных поражениях внутренних органов и систем, поэтому не является самостоятельной патологией [1]. По выраженности клинических проявлений и тяжести функциональных нарушений плевральный выпот нередко доминирует над симптомами основного заболевания, что приводит к ошибкам диагностики и пролонгации периода своевременного лечения. Кроме того, при сходстве клинической симптоматики многих плевральных выпотов затрудняется интерпретация результатов современных лабораторных и инструментальных (рентгенография, томография) исследований. Последнее обстоятельство не всегда позволяет достоверно диагностировать природу экссудативного плеврита и прогнозировать клиническое течение, создавать обоснованную программу эффективных лечебно-реабилитационных мероприятий.

Таким образом, разработка новых подходов и совершенствование диагностики с целью раннего распознавания природы экссудативного выпота, расширения возможностей прогнозирования его исхода и оценки результатов проводимого лечения является в настоящее время актуальной проблемой клинической пульмонологии.

В последние годы научный и практический интерес клиницистов вызывают вопросы липидного метаболизма, и в частности состояние перекисного окисления липидов (ПОЛ) при различной патологии человека [2].

В норме активность свободнорадикального окисления липидов регулируется многокомпонентной антиоксидантной системой (АОС). Известно, что в здоровом организме процессы липопероксидации способствуют самообновлению клеточных мембран, а продукты ПОЛ необходимы для синтеза простагландинов, гормонов, адекватного течения процессов клеточного деления. Постоянство концентраций липидных перекисей является важным условием для нормальной жизнедеятельности клетки [2]. Возникающий при заболеваниях внутренних органов дисбаланс во многих метаболических системах организма также характерен и для процессов ПОЛ-АОС [3].

По составу тканевых липидов и обширной поверхности соприкосновения с факторами внешней среды, чаще всего инициирующими ПОЛ, лёгкое представляет самую большую «мембрану» организма, активно участвующую в липидном метаболизме. ПОЛ при этом непосредственно участвует в защите лёгких от повреждающих факторов при нормальном ходе его реакций [2]. Повреждающее и токсическое воздействие продуктов ПОЛ на лёгочную ткань находится в прямой зависимости от активности АОС организма. Несомненно, что процессы ПОЛ имеют определенную патогенетическую значимость для формирования плевральных выпотов при пневмонии. При этом повышается риск усиления свободнорадикальных реакций в пораженной плевре.

Проведенный нами информационный поиск показал, что в литературе материалов по изучению диагностической и прогностической значимости исследований процессов ПОЛ и АОС у больных с внебольничной пневмонией (ВП) в крови и плевральной жидкости не имеется.

Цель исследования – установить значение антиоксидантного потенциала (АОП) в оценке и прогнозировании лечения больных ВП, осложненной экссудативным плевритом.

Материалы и методы исследований

У 25 больных с верифицированной природой экссудативного плеврита (ВП) и 25 больных с гидротораксом (нарушения кровообращения при ишемической болезни сердца (ИБС)) определяли в сыворотке крови, эритроцитах и плевральной жидкости содержание ряда продуктов ПОЛ-АОС. Группа контроля состояла из 20 практически здоровых лиц (доноры).

Для оценки ПОЛ-АОС в крови и плевральной жидкости определяли активность супероксиддисмутазы (СОД), каталазы (КА), церулоплазмينا (ЦП), глутатионредуктазы (ГР), уровни общей антиокислительной активности (АОА), содержание малонового диальдегида (МДА), соответственно методами: С. Чевари с соавт. (1985), М. А. Королук с соавт. (1988), Э. В. Тэн, (1981), В. П. Верболович, Л. М. Подгорная (1987), Г. И. Клебанов с соавт. (1988), М. С. Гончаренко (1985). Активность СОД в сыворотке оценивали в у. е./мг белка и у. е./мл в эритроцитах, КА – в моль/мл эритроцитов, ЦП – в у. е./мг белка, ГР – в нмоль/мин на мг белка, АОА – в процентах, МДА – в мкмоль/мл.

Верификация диагноза пневмонии предусматривала проведение исследований согласно диагностическому стандарту Приказа Министерства здравоохранения РФ № 300 от 1998 г. и новых рекомендаций 2000 г. по ведению взрослых пациентов с ВП [4].

Статистическую обработку результатов исследования проводили стандартными методами с вычислением средних, стандартных ошибок, используя программу «STATLAND».

Результаты исследования

Состояние процессов ПОЛ и ферментативного звена АОС в крови больных ВП и в группе контроля представлено в табл. 1.

Таблица 1

**Показатели ПОЛ-АОС в крови больных ВП,
осложненной экссудативным плевритом**

Показатель	Доноры ($n = 20$)	ВП ($n = 25$)
КА (сыв.)	$0,66 \pm 0,07$	$0,27 \pm 0,01^*$
КА (эр.)	$62,6 \pm 3,56$	$54,30 \pm 2,6^*$
СОД (сыв.)	$0,79 \pm 0,14$	$0,37 \pm 0,04^*$
СОД (эр.)	$6\,891,2 \pm 313$	$3\,560,4 \pm 123,8^*$
ЦП (сыв.)	$20,1 \pm 1,32$	$29,2 \pm 0,7^*$
АОА плазмы	$47,58 \pm 7,13$	$39,41 \pm 2,6^*$
МДА (сыв.)	$0,35 \pm 0,02$	$1,11 \pm 0,01^*$
МДА (эр.)	$5,57 \pm 0,42$	$7,75 \pm 0,3^*$

* Достоверные различия с контролем ($p < 0,05$).

Как свидетельствуют данные табл. 1, показатели активности ПОЛ-АОС у больных осложненной экссудативным плевритом ВП достоверно различаются от аналогичных у доноров. С одной стороны, у больных ВП отмечается снижение активности КА, СОД в сыворотке и эритроцитах, АОА плазмы и, с другой – повышение содержания МДА как в сыворотке, так и эритроцитах. Параллельное снижение активности ферментов (КА и СОД) и общей АОА плазмы указывает на угнетение АОС у больных ВП, осложненной экссудативным плевритом. Единственным показателем АОС, достоверно превышающим контрольное значение, является увеличение активности ЦП в сыворотке у больных ВП ($29,2 \pm 0,7$ у. е. против $20,1 \pm 1,32$ у. е.), отражающей выраженность воспалительных реакций в легких и плевре. Повышение содержания МДА в сыворотке крови и эритроцитах у больных ВП свидетельствует не только об интенсификации процессов ПОЛ, но и влиянии вторичных продуктов липопероксидации с угнетением обоих звеньев АОС ($r = 0,68$).

Для уточнения особенностей активации процессов ПОЛ и состояния АОС при воспалительном (экссудативном) и невоспалительном (транссудативном) плевральном выпоте нами выполнены целевые исследования сыворотки крови у больных ВП и ИБС, результаты которых представлены в табл. 2.

Таблица 2

Показатели ПОЛ-АОС в крови у больных ВП и ИБС

Показатель	ИБС (<i>n</i> = 25)	ВП (<i>n</i> = 25)
КА (сыв.)	0,51 ± 0,03	0,27 ± 0,01*
КА (эр.)	43,84 ± 2,4	54,30 ± 2,6*
СОД (сыв.)	0,64 ± 0,04	0,37 ± 0,04*
СОД (эр.)	3 906,0 ± 214,8	3 560,4 ± 123,8*
ЦП (сыв.)	20,47 ± 0,9	29,2 ± 0,7*
АОА плазмы	53,5 ± 3,0	39,41 ± 2,6*
МДА (сыв.)	0,72 ± 0,04	1,11 ± 0,01*
МДА (эр.)	5,56 ± 0,2	7,75 ± 0,3*

* Достоверные различия ($p < 0,05$).

Как видно из табл. 2, у больных ИБС, имеющих вследствие нарушений кровообращения гидроторакс, показатели ПОЛ-АОС были достоверно выше, чем в группе больных осложненной ВП. Иницированное воспалительным процессом (ЦП достигает $29,2 \pm 0,7$ у. е., повышение активности ПОЛ у больных ВП сопровождается существенным увеличением концентраций МДА в сыворотке ($1,11 \pm 0,01$ мкмоль/мл) и эритроцитах ($7,75 \pm 0,3$ мкмоль/мл)). С активацией процессов свободнорадикального окисления у этой группы больных связывается угнетение АОА плазмы, ее показатель снизился до $39,41 \pm 2,6$ %, что достоверно ($p < 0,001$) ниже уровня АОА плазмы ($53,5 \pm 3,0$ %) у больных с транссудатом при ИБС. Концентрация МДА в эритроцитах у больных с экссудатом была выше, чем у пациентов с транссудатом ($7,75 \pm 0,3$ против $5,56 \pm 0,2$ мкмоль/мл). При воспалительном генезе плеврального выпота отмечается значимое снижение антиоксидантного фермента СОД как в сыворотке крови, так и в эритроцитах по сравнению с аналогичными показателями у доноров, составивших $0,64 \pm 0,04$ и $3 906,0 \pm 214,8$ у. е. соответственно. В сыворотке крови у больных с экссудатом также была снижена активность КА, ее уровень ($0,27 \pm 0,01$ ммоль/мг) был значительно ниже, чем у больных с транссудатом ($p < 0,001$).

На процессы формирования плеврального выпота могут влиять взаимосвязанные характеристики процессов ПОЛ-АОС в плевральной жидкости. Определению их клинико-диагностического значения способствовали результаты проведенного нами исследования экссудата у больных ВП и транссудата у больных ИБС (табл. 3).

Таблица 3

Показатели ПОЛ-АОС в плевральной жидкости у больных ВП и ИБС

Показатель	ИБС (<i>n</i> = 25)	ВП (<i>n</i> = 25)
КА	0,21 ± 0,02	0,12 ± 0,007*
СОД	3,1 ± 0,2	1,22 ± 0,08*
ЦП	20,8 ± 1,1	26,7 ± 0,8*
АОА	48,7 ± 1,9	41,5 ± 2,9*
МДА	0,74 ± 0,08	0,88 ± 0,06

* Достоверные различия ($p < 0,05$).

Как видно из табл. 3, концентрация ЦП в плевральной жидкости у больных ВП за счет воспалительных изменений достигала $26,7 \pm 0,8$ у. е. и была значительно выше, чем в транссудате у больных ИБС. Поэтому повышение показателя ЦП в экссудате при ВП отражает ту же направленность его изменений в сыворотке крови, указывая в обоих случаях на степень выраженности воспалительных реакций в легочной ткани и плевре. Безусловное различие по содержанию ЦП в сыворотке крови и плевральной жидкости у больных ВП и ИБС позволяет в сложных клинических случаях разграничить экссудат и транссудат. В общую тенденцию к изменениям ферментативного звена АОС попадает снижение СОД до $1,22 \pm 0,08$ у. е., показатель которой при транссудате сохранился на уровне $3,1 \pm 0,2$ у. е.

О клинически значимых изменениях в АОС у больных с воспалительным поражением плевры свидетельствует снижение уровня АОА в плевральной жидкости до $41,5 \pm 2,9$ %. При транссудате у больных ИБС этот показатель соответствовал $48,7 \pm 1,9$ %. Повышенная концентрация МДА в плевральной жидкости у больных ВП, осложненной экссудативным плевритом, указывает на усиление процессов ПОЛ, связанных с воспалением. Этого не наблюдается у больных ИБС с гидротораксом, т. е. полученные результаты являются основанием для включения антиоксидантов в базисную терапию осложненной ВП.

Таким образом, на основании комплексной оценки показателей ПОЛ-АОС в крови и плевральной жидкости у больных ВП, осложненной плевритом, установлен выраженный дисбаланс, который выражается в снижении активности СОД и КА как антиоксидантных ферментов и накоплением в высоких концентрациях токсического продукта липопероксидации МДА. Высокоинформативными показателями для проведения дифференциальной диагностики экссудата и транссудата являются количественные значения СОД, КА, ЦП в плевральной жидкости и сыворотке с учетом АОА плазмы. Высокие концентрации ЦП и МДА в крови и плевральной жидкости у больных осложненной ВП являются прямыми индикаторами выраженного воспалительного и интоксикационного синдрома, характеризуют тяжесть состояния больного и считаются прогностически неблагоприятными в исходе плеврального выпота.

Для углубленного понимания ведущих механизмов формирования плеврального выпота у больных ВП нами изменен стереотипный подход к оценке состояния ПОЛ и регулирующих его процессов. Основываясь на соотношении прооксидантных и антиоксидантных показателей, рассчитывали суммарную величину антиоксидантного потенциала (АОП). В нашем исследовании АОП является основой для объективизации выраженности складывающегося дисбаланса в системе между показателями ПОЛ и АОС у больных с парапневмоническим плевритом. К позитивным изменениям АОП относились: увеличение общей АОА, активности КА, СОД, ГР, ЦП, повышение содержания ВГ, к отрицательным – увеличение содержания МДА и ОГ. Все так называемые положительные и отрицательные показатели были представлены в относительных единицах, что позволяет нам

производить подсчет суммарного показателя АОП (в норме равен 1). Более низкие значения АОП свидетельствуют о сдвиге равновесия в сторону усиления процессов ПОЛ, более высокие – об активации защитных антиоксидантных механизмов.

У всех больных, имеющих в качестве осложнения неспецифический экссудативный плеврит, значения АОП были ниже 1, составляя $0,69 \pm 0,02$. Все это свидетельствует, что при сочетании воспалительного процесса в легочной ткани и выраженных воспалительных реакций в плевральной полости у больных происходит сдвиг равновесия между активностью ПОЛ и возможностями АОС в сторону усиления процессов пероксидации.

Для определения границ допустимых отклонений суммарных значений АОП использовался интервал равный $\bar{X}_{\text{ср}} \pm \sigma$. Величины границ АОП у обследованных нами больных находились в пределах от 0,55 до 0,94. Исходя из допустимых отклонений величины изучаемого показателя, часть больных с неспецифическим экссудативным плевритом была отнесена к группе с пониженным АОП – от 0,94 до 0,75, другие вошли в группу с минимальными отклонениями – от 0,75 до 0,55. Полученные результаты свидетельствуют о наличии «окислительного стресса» вследствие «свободнорадикальной патологии» у большинства больных, что само по себе является риском для развития воспалительных осложнений, требующих своевременной коррекции проводимого лечения с применением антиоксидантов. Хотя состояние больных с умеренно сниженным АОП и характеризуется как стадия «тревоги», оно считается обратимым при рациональном применении базисных препаратов.

Выбор наиболее эффективного антиоксиданта можно сравнить с решением сложного вопроса. Отдавая предпочтение экологически безопасным препаратам растительного происхождения, в лабораторных условиях по методике Клебанова и соавт. (1988) мы определяли общую антиокислительную активность фитопрепарата «Эхинацея пурпурная». Установлено ее выраженное антиоксидантное действие, причем антиокислительная активность достигала 37,1 %. Клиническая апробация эхинацеи пурпурной в комплексном лечении неспецифического экссудативного плеврита у больных с резким снижением показателя АОП способствовала его восстановлению до 1,13.

Выводы

Определение суммарной величины АОП расширяет возможности оценки состояния свободнорадикального окисления липидов у больных ВП, осложненной неспецифическим экссудативным плевритом. Фактическое значение АОП у конкретного больного ВП с воспалительными реакциями в плевральной полости дополнительно характеризует течение болезни и эффективность проводимого лечения. Клинические эффекты фитотерапии с использованием эхинацеи пурпурной у больных с осложненной плевритом ВП позволяют считать рациональным совмещение базисной терапии с растительным антиоксидантом.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Бобырев В. Н., Гайиенец В. Ф., Гавриш И. Н. Состояние свободнорадикального окисления липидов и его коррекция церулоплазмином // Фармакология и токсикология. – 1989. – Т. 52, № 6. – С. 73–74.
2. Контроль перекисного окисления липидов / В. Н. Ушкалова, Н. В. Иоанидис, Г. Д. Кадочникова, З. М. Деева. – Новосибирск, 1993. – С. 5–125.
3. Трубников Г. А., Полунин И. Н., Уклистая Т. А. Плевральный выпот. – Астрахань, 2001. – 368 с.
4. Стандарты (протоколы) диагностики и лечения больных с неспецифическими заболеваниями легких // Приказ МЗ РФ № 300. – М., 1998. – 40 с.

Статья поступила в редакцию 14.04.06

**DIAGNOSTIC AND PROGNOSTIC OPPORTUNITIES
OF AN ESTIMATION ANTIOXIDATIVE POTENTIAL
AT COMMUNITY-ACQUIRED PNEUMONIA,
COMPLICATED EXUDATIVE PLEURIS**

I. A. Kudryasheva, O. S. Polunina, M. A. Orlov

The definition of total size antioxidative potential (AOP) expands opportunities of an estimation of a condition free-radical oxidation of lipids at the patients with community-acquired pneumonia, complicated not specific exudative pleurisy. The actual meaning AOP at the concrete patient with community-acquired pneumonia with inflammation reactions in pleurae cavity in addition characterizes current of illness and efficiency of spent treatment. The clinical effects of herbal medicine with use Echinacea purple at the patients with pleurisies and community-acquired pneumonia allow to consider to rational overlapping of basic therapy with vegetative antioxidant.