

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

Астраханская государственная медицинская академия

**О РОЛИ АКТИВАЦИИ ПРОЦЕССОВ ЛИПОПЕРОКСИДАЦИИ
И СОСТОЯНИЯ АКТИВНОСТИ
АНТИОКСИДАНТНОЙ СИСТЕМЫ КРОВИ
И ПЛЕВРАЛЬНОЙ ЖИДКОСТИ
У БОЛЬНЫХ С ПЛЕВРИТАМИ РАЗЛИЧНОГО ГЕНЕЗА**

Введение

Плевральный выпот в подавляющем большинстве клинических случаев не является самостоятельным патологическим процессом – он представляет собой осложнение тех или иных заболеваний. Плевральные выпоты различной природы достаточно часто (2,7–10 %) становятся предметом дифференциальной диагностики у больных терапевтических стационаров. В структуре этой патологии наибольший удельный вес занимают экссудативные плевриты при злокачественных новообразованиях и туберкулезе, определяя тем самым срочность проведения целевых диагностических исследований и выбор методики лечения [1].

Проблема дифференциальной диагностики природы экссудативных плевритов обусловлена рядом таких причин, как однообразие клинических проявлений и однотипность характера экссудата, несмотря на полную противоположность и различия в их генезе, недостаточная возможность верификации происхождения плеврита вследствие низкой частоты обнаружения в плевральной жидкости достоверных маркеров основного заболевания (атипичные клетки, микобактерии туберкулеза и др.). Важной задачей для клинициста является раннее выявление осложнений в течении экссудативного плеврита и прогнозирование исхода его лечения.

Значительные фармакоэкономические затраты, связанные с лечением и реабилитацией больных с экссудативными плевритами, являются основными медико-социальными аспектами существующей проблемы. Учитывая серьёзные затруднения в современной диагностике и лечении плевральных выпотов, академик А. Г. Чучалин считает проблему плеврального выпота предметом активных и постоянно развивающихся научных исследований, в которых приоритетом является совершенствование диагностики [2].

Клинические и экспериментальные данные убедительно свидетельствуют об определяющем патогенетическом значении нарушений свободно-радикального окисления (СРО) при бронхолегочной патологии. Анатомо-физиологические особенности легких уже изначально способствуют развитию окислительного стресса, и прежде всего – за счёт непосредственного контакта с кислородом атмосферного воздуха, высоких концентраций субстрата окисления ненасыщенных жирных кислот и присутствия в дыхательных путях нейтрофилов и альвеолярных макрофагов, продуцирующих активные формы кислорода [2]. Активные формы кислорода (АФК) способствуют поддержанию микробицидного потенциала фагоцитов, однако в усло-

виях собственного дефицита могут создавать условия для хронизации воспалительного процесса. В свою очередь, при несостоятельности защитной антиоксидантной системы (АОС) метаболиты кислорода способны инициировать процессы перекисного окисления липидов (ПОЛ), вызывая появление ряда биологически активных соединений с повреждающим действием на окружающие ткани, что приводит к нарушениям адаптационно-компенсаторных механизмов [4].

В физиологических условиях в организме образование АФК происходит постоянно и непрерывно. При этом концентрация липоперекисей имеет строго определенный стационарный уровень, соответствующий $0,1-0,8 \times 10$ м/г тканевых липидов. Наличие в организме липоперекисей в указанных концентрациях является одним из важных условий для нормального функционирования клетки. С процессами ПОЛ в норме связаны механизмы регуляции мембранной проницаемости и активности мембранных ферментов, поэтому СРО липидов при достаточно низкой его интенсивности относится к нормальным метаболическим процессам. Вместе с тем избыточная или недостаточная продукция фагоцитами АФК может явиться причиной не только развития, но и неблагоприятного течения заболеваний лёгких, осложненных плевральным выпотом.

Таким образом, все вышеизложенное свидетельствует о необходимости совершенствования диагностики плеврального выпота, создания методологических основ объективизации оценки состояния СРО, а также выбора рациональных схем лечения и возможности контроля его эффективности.

Целью исследований стала разработка новых подходов к диагностике плеврального выпота на основе анализа показателей активации процессов липопероксидации и состояния активности антиоксидантной системы крови и плевральной жидкости у больных с плевритами различного генеза.

Материалы и методы исследований

Обследовано 100 больных с плевральными выпотами различного генеза в возрасте от 18 до 59 лет. В зависимости от природы плеврального выпота сформировано 4 группы больных (по 25 человек в каждой): со злокачественным экссудативным плевритом, с экссудативным плевритом туберкулезной этиологии, с неспецифическим экссудативным плевритом, с наличием гидроторакса при ишемической болезни сердца (ИБС). В группу контроля вошло 20 практически здоровых доноров.

Для создания оптимальных условий клинического наблюдения и реализации всего комплекса лабораторных и инструментально-функциональных исследований все больные находились в ведущих лечебно-профилактических учреждениях г. Астрахани: пульмонологическом и торакальном отделениях Александрo-Мариинской областной клинической больницы № 1, терапевтическом отделении городской клинической больницы № 4 и областном противотуберкулезном диспансере.

Лабораторный комплекс обследования больных всех групп контролируемого наблюдения был дополнен специальными методами исследования, которые отражали динамику течения процессов липопероксидации и активности антиоксидантной системы крови и плевральной жидкости в различные периоды стационарного этапа. Для оценки ПОЛ в изучаемых био-

логических жидкостях определяли активность ферментов супероксиддисмутазы (СОД), каталазы (КА), церулоплазмينا (ЦП), глутатионредуктазы (ГР), уровни общей антиокислительной активности (АОА), восстановленного (ВГ) и окисленного (ОГ) глутатионов, содержание малонового диальдегида (МДА).

Диагностика, лечение и клинико-функциональная интерпретация плеврального выпота проводились в соответствии с современными стандартами (протоколами) Приказа Министерства здравоохранения РФ № 300 от 09.10.98 г. и Международной классификацией болезней 10 пересмотра (1992 г.).

Результаты показателей ПОЛ и антиоксидантной защиты (АОЗ) у больных и лиц контрольной группы были проанализированы с помощью программы Excel 2000 с использованием стандартных статистических методов.

Результаты и обсуждение

Для уточнения характера метаболических нарушений у больных с экссудативным плевритом различного генеза (внебольничная пневмония (ВП), туберкулез легких (ТЛ), рак легкого (РЛ)) и больных ИБС с плевральным транссудатом определялось содержание продуктов ПОЛ и ферментов АОС в сыворотке и эритроцитах крови (табл. 1).

Таблица 1

Показатели ПОЛ-АОС в крови больных с различной природой плеврального выпота

Показатель	ВП	ТЛ	РЛ	ИБС
КА (сыв.), моль/мг	0,27 ± 0,01	0,35 ± 0,01 $p_1 < 0,01$	0,43 ± 0,03 $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,02$	0,51 ± 0,03 $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$ $p_3 > 0,05$
КА (эр.), моль	54,30 ± 2,6	48,76 ± 0,6 $p_1 < 0,05$	45,55 ± 1,9 $p_1 < 0,05$ $p_2 > 0,05$	43,84 ± 2,4 $p_1 < 0,05$ $p_2 > 0,05$ $p_3 > 0,05$
СОД (сыв.), у. е./мг	0,37 ± 0,04	0,72 ± 0,03 $p_1 < 0,001$	0,41 ± 0,02 $p_1 > 0,05$ $p_2 < 0,001$	0,64 ± 0,04 $p_1 < 0,001$ $p_2 > 0,05$ $p_3 < 0,001$
СОД (эр.), у. е./мл	3 560,4 ± 123,8	4 190,1 ± 236,9 $p_1 < 0,05$	2 665,4 ± 180 $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,01$	3 906,0 ± 215 $p_1 > 0,05$ $p_2 > 0,05$ $p_3 < 0,001$
ЦП (сыв.), у. е./белка	29,2 ± 0,7	22,28 ± 0,2 $p_1 > 0,05$	36,4 ± 0,8 $p_1 < 0,01$ $p_2 < 0,001$	20,47 ± 0,9 $p_1 < 0,05$ $p_2 > 0,05$ $p_3 < 0,001$
АОА плазмы, %	39,41 ± 2,6	50,28 ± 0,8 $p_1 > 0,05$	35,83 ± 2,1 $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$	53,5 ± 3,0 $p_1 < 0,05$ $p_2 > 0,05$ $p_3 < 0,001$
МДА (эр.), мкмоль/мл	7,75 ± 0,3	4,93 ± 0,2 $p_1 < 0,001$	13,2 ± 0,8 $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$	5,56 ± 0,2 $p_1 < 0,001$ $p_2 > 0,05$ $p_3 < 0,001$

Примечание. Различия по отношению к больным: p_1 – с неспецифическим плевритом; p_2 – с туберкулезным плевритом; p_3 – со злокачественным плевритом.

Данные табл. 1 свидетельствуют о различиях в содержании некоторых продуктов ПОЛ и ферментов АОС в эритроцитах и сыворотке крови в зависимости от природы плеврального выпота. Концентрация вторичного продукта липопероксидации МДА в эритроцитах и сыворотке крови увеличивается вне зависимости от природы плеврального выпота, превышая при этом таковые показатели у доноров ($p < 0,001$). Содержание МДА в эритроцитах у больных со злокачественным плевритом ($13,2 \pm 0,8$ мкмоль/мл) достоверно ($p < 0,001$) выше, чем у больных с неспецифическим ($7,75 \pm 0,3$ мкмоль/мл) и туберкулезным ($4,93 \pm 0,2$ мкмоль/мл) плевритом, а также у больных с транссудатом ($5,56 \pm 0,2$). В то же время у больных с онкологической патологией не установлено тех однонаправленных количественных изменений МДА в сыворотке, которые присутствуют в эритроцитах, при этом концентрация МДА ($0,60 \pm 0,02$ мкмоль/мл) при злокачественном плеврите была достоверно ($p < 0,001$) ниже, чем при экссудативном неспецифическом.

Клиническая интерпретация данных о среднем содержании МДА в эритроцитах крови при экссудативном плеврите туберкулезного генеза и транссудате в плевральной полости позволяет сказать, что они приближаются к среднему физиологическому уровню. С другой стороны, единовременное повышение концентрации МДА в сыворотке и эритроцитах крови свидетельствует об интенсификации процессов ПОЛ у больных с плевральным выпотом. Изменения в течении процессов ПОЛ выразились в значительном угнетении как ферментативного, так и неферментативного звена АОС. Подтверждением этого явилась положительная корреляционная связь ($r = 0,68$) между показателями интенсивности процессов ПОЛ (МДА) и активности антиоксидантных ферментов (КА, СОД).

На снижение АОС у всех больных с плевральным выпотом указывает слабая по сравнению с контролем активность СОД, КА в сыворотке и эритроцитах крови. Крайне низкую по сравнению с аналогичным показателем у пациентов контрольной группы активность СОД в сыворотке крови при злокачественном и неспецифическом экссудативном плеврите можно объяснить увеличенным расходом этих антиоксидантных ферментов в условиях повышенной генерации лейкоцитами крови АФК на фоне воспаления. При воздействии патогенной флоры или развивающейся гипоксии при ИБС происходит накопление перекиси водорода. При плевральном выпоте туберкулезного генеза отмечается самое минимальное снижение активности СОД в сыворотке крови и эритроцитах по сравнению с данным показателем пероксидации в крови больных других исследуемых групп. Полагаем, что специфическое воспаление проявляется меньшей реактогенностью в липидном метаболизме.

Важным клиническим аспектом в идентификации природы плеврального выпота оказались количественные изменения ЦП в сыворотке крови у больных со злокачественным плевритом. Его концентрация ($36,4 \pm 0,8$ у. е.) оказалась не только самой высокой, но и была достоверно ($p < 0,001$) выше, чем тот же показатель у больных с плевритом неспецифическим экссудативным и туберкулезным. Повышение активности ЦП в сыворотке крови при экссудате значительно превышало его активность при транссудате, чет-

ко отражая выраженность воспаления легких и плевры. Есть основание считать, что уровень ЦП может занять место в разряде высокоинформативных тестов для дифференциальной диагностики экссудата с трансудатом.

Из табл. 1 также следует, что АОА плазмы у больных со злокачественным плевритом ($35,83 \pm 2,1 \%$) достоверно ($p < 0,001$) ниже аналогичных показателей у больных с туберкулезным экссудативным плевритом и у больных ИБС с трансудатом. Уровень АОА плазмы у больных с туберкулезным плевритом, достигая $50,28 \pm 0,8 \%$, стал существенно превышать изучаемый показатель при неспецифическом экссудативном плеврите ($p < 0,05$). Важным фактом для разграничения природы плеврального выпота является отсутствие достоверных различий между показателями АОА плазмы у больных туберкулезом и ИБС ($p > 0,05$), т. к. они приближались к физиологической норме.

Таким образом, данные по изучению АОА плазмы крови при плевральных выпотах различного генеза свидетельствуют о ее значимом снижении при неспецифическом экссудативном плеврите, более выраженное угнетение АОА выявлялось при злокачественной природе выпота. В этой связи показатель АОА плазмы крови может претендовать на роль основного теста в верификации раковой природы выпота.

Для расширения возможностей интегральной оценки роли активации процессов липопероксидации и состояния АОС у больных с плевральным выпотом различного генеза и более глубокого понимания ведущих механизмов патогенеза этого грозного осложнения нами выполнено исследование продуктов ПОЛ-АОС в плевральной жидкости (табл. 2).

Таблица 2

**Показатели ПОЛ-АОС в плевральной жидкости
у больных с плевритами различной природы**

Показатель	ВП	ТЛ	РЛ	ИБС
КА, моль/мг	$0,12 \pm 0,0007$	$0,16 \pm 0,002$ $p_1 > 0,05$	$0,13 \pm 0,005$ $p_1 > 0,05$ $p_2 > 0,05$	$0,21 \pm 0,02$ $p_1 < 0,01$ $p_2 > 0,05$ $p_3 < 0,01$
СОД, у. е./мг	$1,22 \pm 0,08$	$0,96 \pm 0,06$ $p_1 < 0,002$	$2,13 \pm 0,1$ $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$	$3,1 \pm 0,2$ $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$ $p_3 < 0,01$
ЦП, у. е./белка	$26,7 \pm 0,8$	$22,7 \pm 0,7$ $p_1 < 0,01$	$34,2 \pm 1,21$ $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$	$20,8 \pm 1,1$ $p_1 < 0,001$ $p_2 > 0,05$ $p_3 < 0,001$
АОА, %	$41,5 \pm 2,9$	$48,7 \pm 1,9$ $p_1 > 0,05$	$32,49 \pm 1,9$ $p_1 < 0,02$ $p_2 < 0,001$	$48,7 \pm 1,9$ $p_1 < 0,05$ $p_2 > 0,05$ $p_3 < 0,001$
МДА, мкмоль/мл	$0,88 \pm 0,06$	$0,64 \pm 0,03$ $p_1 < 0,01$	$1,2 \pm 0,08$ $p_1 < 0,01$ $p_2 < 0,001$	$0,74 \pm 0,08$ $p_1 > 0,05$ $p_2 > 0,05$ $p_3 < 0,01$

Примечание. Различия достоверны: p_1 – с неспецифическим плевритом; p_2 – с туберкулезным плевритом; p_3 – со злокачественным плевритом.

Согласно полученным данным, среднее значение АОА плевральной жидкости при плеврите туберкулезной этиологии составило $48,7 \pm 1,9 \%$, что достоверно ($p < 0,001$) выше её уровня у больных со злокачественным выпотом. Показатель АОА у больных с неспецифическим плевритом имел значимое ($p > 0,02$) преимущество над аналогичным показателем у больных с плевритом злокачественного генеза и транссудатом ($p < 0,05$). Взаимообусловленное тяжестью нарушений липидного обмена снижение АОА в плевральной жидкости при экссудативных плевритах неспецифического и злокачественного генеза также может указывать на характерную природу экссудативного плеврита. На взаимосвязанность изменений АОА и накопления продуктов ПОЛ в плевральной жидкости указывает существенное повышение в ней содержания МДА, достигающего у больных со злокачественным экссудативным плевритом $1,2 \pm 0,08$ мкмоль/мл. В меньшей степени накопление МДА происходило при экссудативном плеврите туберкулезной, неспецифической природы и у больных с транссудатом ($p < 0,01$). Следует отметить, что закономерность изменений показателей средней концентрации МДА в плевральной жидкости при всех экссудативных плевритах не отличалась от таковой в сыворотке крови.

Самая высокая концентрация ЦП в плевральной жидкости обнаружена у больных со злокачественным плевритом ($34,2 \pm 1,21$ у. е.). Этому значению уступали уровни содержания ЦП при экссудативном неспецифическом плеврите ($26,7 \pm 0,8$ у. е.) и плеврите туберкулезной этиологии ($p < 0,001$).

Заключение

Заключительные результаты выполненного в клинических условиях исследования больных с острыми воспалительными (ВП) и специфическими (ТЛ, РЛ) заболеваниями легких, хроническими заболеваниями сердечно-сосудистой системы (ИБС) создают важную доказательную базу для разграничения и идентификации природы плеврального выпота. Несмотря на различный генез вышеперечисленных заболеваний, осложненных плевральным выпотом, определяющими механизмами возникновения и формирования плевральной жидкости являются нарушения СРО. В поддержании каскада лавинообразных реакций липопероксидации в легких важную роль играет непосредственный контакт дыхательной поверхности с кислородом атмосферного воздуха и многочисленными поллютантами, которые способствуют избыточной продукции АФК из присутствующих в дыхательных путях нейтрофилов и альвеолярных макрофагов. Агрессивное влияние продуктов ПОЛ заключается также в повреждающем действии на легочную ткань, что усугубляет и без того высокий уровень эндотоксемии. У всех больных с плевральным выпотом, независимо от его генеза (злокачественный, туберкулезный, неспецифический), в изучаемых биологических субстратах (сыворотка и эритроциты крови, плевральная жидкость) выявляется в различной степени выраженности дисбаланс в звеньях АОС. Это выражается общей закономерностью происходящих изменений пока-

зателей ПОЛ-АОС в крови и плевральной жидкости: с одной стороны, снижением активности антиоксидантных ферментов СОД и КА и, с другой – накоплением высоких концентраций конечного продукта липопероксидации МДА. Выраженность этих процессов с особой отчетливостью отмечалась при экссудате и, в меньшей степени, при транссудате.

Выводы

1. Установлены особенности нарушений процессов ПОЛ при плевральных выпотах различного генеза. Максимальное повышение концентрации МДА в эритроцитах и плевральной жидкости у больных с плевритом злокачественной природы сопровождалось выраженным угнетением ферментативного звена АОС. Увеличение содержания МДА в сыворотке и эритроцитах крови у больных с плевральным выпотом туберкулезной природы и с транссудатом при ИБС свидетельствует об интенсификации процессов ПОЛ, однако существенно не влияющих на состояние АОС. Взаимообусловленные изменения показателей ПОЛ-АОС при экссудативном неспецифическом плеврите следовали по степени выраженности за таковыми при плеврите раковой природы.

2. Угнетение ферментативного и неферментативного звеньев АОС у больных с плевральным выпотом злокачественной и неспецифической природы обусловлено как нарушениями процессов ПОЛ, так и повышенной генерацией лейкоцитами крови АФК на фоне воспаления. Установлена положительная корреляционная связь ($r = 0,68$) между показателями интенсивности процессов ПОЛ (МДА) и активности некоторых антиоксидантных ферментов (КА, СОД).

3. Данные о содержании показателей ПОЛ-АОС в различных биологических субстратах у больных с плевральными выпотами различного генеза свидетельствуют о перспективности их использования в качестве лабораторных маркеров, применяемых в диагностических и прогностических целях, а также в интегральной оценке результатов проводимого лечения.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Трубников Г. А., Полунин И. Н., Уклистая Т. А. Плевральный выпот. – Астрахань: АГМА, 2001. – 368 с.
2. Чучалин А. Г. Актуальные вопросы диагноза в пульмонологии // Терапевтический архив. – 2001. – Т. 73, № 8. – С. 28–33.
3. Соодаева С. К. Роль свободнорадикального окисления в патогенезе ХОБЛ // Атмосфера. – 2002. – № 1. – С. 24–25.
4. Болевич С. К. Свободнорадикальные процессы и заболевания легких. – М., 1998. – С. 28–44.

**ABOUT THE ROLE OF ACTIVATION
OF LIPOPEROXIDATION PROCESSES
AND CONDITION OF ACTIVITY
OF ANTIOXIDATIVE SYSTEM IN BLOOD
AND PLEURAL FLUID
OF PATIENTS WITH PLEURISY OF VARIOUS GENESIS**

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

The article covers data of study the lipid peroxidation processes and antioxidative protection in patients with pleural effusion of different genesis. We found out high clinical and diagnostical significance of activation indices of lipoperoxidation processes and activity of antioxidative system in blood and pleural fluid in patients with community-acquired pneumonia, pulmonary tuberculosis, cancer of lung and ischemic heart disease. Obtained results considerably change clinician views on the role of breaches of free radical oxidation in various biological fluids with pleural effusion. Clinical interpretation of interconnected and interrelated breaches of lipid peroxidation and antioxidative protection allow to differentiate and identify the cause of pleural effusion and to elaborate varied treatment of patients in specialized patient care and prophylactic institutions.