

УДК 616.25-003.2-036.1-07+612.017.1

Е.П. Подгурская*, В.И. Совалкин**

E-mail: podgur_elena@mail.ru

РОЛЬ КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ ПАРАМЕТРОВ В ДИАГНОСТИКЕ ПЛЕВРАЛЬНЫХ ВЫПОТОВ РАЗЛИЧНОЙ ЭТИОЛОГИИ

*ГУ здравоохранения Омской области «Омская областная клиническая больница»;

**Омская государственная медицинская академия

ВВЕДЕНИЕ

Врачам разных специальностей в повседневной практике приходится сталкиваться с больными, у которых обнаруживается патологическое накопление жидкости в плевральной полости. Нередко плевральный выпот является если не единственным, то одним из ведущих проявлений заболевания. Установление истинной природы патологического процесса, сопровождающегося плевральным выпотом, имеет важное значение для целенаправленного лечения. Известны

более 50 этиологических факторов, ведущих к появлению плевральных выпотов (ПВ). Дифференциально-диагностический алгоритм при плевритах неясного генеза подразумевает в итоге применение таких инвазивных методов диагностики, как трансторакальная пункционная биопсия плевры и торакоскопия. Проведение данных процедур иногда сопряжено с развитием ряда осложнений и технических сложностей, в связи с чем важным представляется дополнение клинических диагностических критериев иммунологическими параметрами. В последние годы все большее внимание в диагностике заболеваний плевры уделяется цитокинам, представляющим собой протеины с низкой молекулярной массой и секретирующимся в ответ на различные стимулы, в т.ч. инфекционные, воспалительные и иммунные. Это подтверждается обнаружением цитокин-продуцирующих клеток в ПЖ у пациентов со злокачественным поражением плевры, туберкулезом и эмпиемой [2, 7, 10]. С учетом полифункциональности многих цитокинов в большинстве публикаций недостаточно четко обозначена их диагностическая значимость, в том числе и при заболеваниях плевры.

Целью нашего исследования была оценка роли клинико-иммунологических параметров в диагностике ПВ различной этиологии.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Перспективно обследовано 56 пациентов, находившихся на лечении в отделении пульмонологии с 2005-го по 2006 год с наличием ПВ. Среди них 30 (53,6%) мужчин и 26 (46,4%) женщин. Возраст больных составил от 21 года до 82 лет. Средний возраст женщин – 51,5±4,82 года; мужчин – 49,9±5,47 года. В ходе исследования проведено разделение на 3 группы: 1-я – пациенты с парапневмоническим ПВ (ППВ) (n=28); 2-я – с ПВ туберкулезной этиологии (n=12); 3-я группа (n=16) – с ПВ опухолевой этиологии.

Критерии включения пациентов в исследование:

1. Больные с персистирующим ПВ «неясного генеза».
2. Пациенты с внебольничным ППВ.
3. Отсутствие противопоказаний к диагностическому торакоцентезу.

Критерии исключения пациентов из исследования:

1. Пациенты с терминальной стадией хронической почечной недостаточности и хронической сердечной недостаточности.
2. Иммуноскомпрометированные больные (ВИЧ, после химиотерапии и лучевой терапии).
3. Развитие ПВ в госпитальных условиях.
4. Противопоказания к проведению плевральной пункции (коагулопатия, тромбоцитопения).

У всех больных определяли содержание интерлейкина 1 бета (ИЛ-1 бета), интерлейкина 8 (ИЛ-8) и фактора некроза опухоли-альфа (ФНО-альфа) в сыворотке и плевральной жидкости при поступлении в стационар, используя твердофазный иммуноферментный метод с помощью тест-систем (ООО «Протеиновый контур», г. Санкт-Петербург). Контрольную группу (по определению цитокинов в сыворотке) составили 10 фактически здоровых доноров. В связи с малым объемом выборки для определения методов статистической обработки была проведена оценка нормальности распределения изучаемых показателей с помощью построения нормальных вероятностных графиков. Выявленные отклонения от нормального (гауссовского) распределения обусловили необходимость применения наряду с традиционными непараметрических методов статистики. В результате нами было обосновано использование следующих методов:

1. Описательная статистика с определением среднего значения выборки, стандартной ошибки среднего и стандартного отклонения.
2. Критерии Манна-Уитни и Вилкоксона, применявшиеся для сравнения средних величин (точнее – медиан) двух выборок.

Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез в данном исследовании принимался равным 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Для определения клинической значимости основных симптомов, присущих заболеваниям плевры, нами проведен анализ частоты встречаемости последних у различной категории больных (табл. 1). В нашем

исследовании ППВ признан доминирующим среди ПВ другой этиологии. Для ППВ чаще характерно острое начало с повышением температуры тела в половине случаев до 37,5-38°С, болью в грудной клетке и одышкой у 92,9% больных, наличием продуктивного кашля в 78,6% случаев и лейкоцитоза, однако примерно у 30% больных заболевание протекает хронически, а основными жалобами являются слабость, снижение массы тела, субфебрильная лихорадка.

Для выявления свободной жидкости в плевральной полости проводилась рентгенография органов грудной клетки в передне-задней и боковых проекциях и ультразвуковое исследование плевральных полостей. В ходе данных мероприятий диагностировано, что в большинстве случаев ППВ является правосторонним.

По характеру ППВ в 85,7% случаев был серозным, в 7,2% – серозно-геморрагическим и в 7,1% случаев при

Таблица 1

Частота клинических симптомов при ПВ различной этиологии

Симптомы (%)	ПВ		
	ППВ (n=28)	Туберкулезный ПВ (n=12)	Опухолевый ПВ (n=16)
Боль в грудной клетке	92,9	66,6	80,0
Одышка	92,9	66,6	80,0
Кашель	78,6	66,6	20,0
Лихорадка: 37,0-37,5°С 37,5-38,0°С 38,5-39,0°С	21,4	20,0	20,0
	50,0	40,0	20,0
	28,6	40,0	60,0
Кровохарканье	–	–	40,0

Таблица 2

Количественная характеристика ПВ в зависимости от этиологии

Кол-во ПВ	ПВ		
	ППВ, % (n=28)	Туберкулезный ПВ, % (n=12)	Опухолевый ПВ, % (n=16)
Незначительное количество (свободно-смещаемая жидкость по латерограмме <10 мм)	–	–	–
Небольшое или умеренное количество (>10 мм<1/2 гемиторакса)	71,4	50	20
Большое количество (≥1/2 гемиторакса)	28,6	50	80

торакоцентезе получен гнойный экссудат. Согласно классификации Light [11], рентгенологически ППВ чаще всего определялся в небольшом или умеренном количестве. Большое количество выпота диагностировано менее чем у $1/3$ больных (табл. 2). Проба Манту в I группе пациентов чаще рассматривалась как отрицательная или сомнительная. При бактериологическом исследовании плевральной жидкости зачастую результаты были отрицательными, что связано с ранним началом антибактериальной терапии. Антимикробная терапия проводилась эмпирически с использованием цефалоспоринов III-IV генерации, фторхинолонов и метронидазола. Сроки разрешения ППВ составили $4,8 \pm 1,3$ недели. Плевральный выпот туберкулезной этиологии чаще развивался на фоне инфильтративного и диссеминированного туберкулеза легких. В $1/3$ случаев туберкулезный плеврит носил изолированный характер и был зарегистрирован у лиц молодого возраста (до 30 лет), что отражает лимфо-гематогенный путь распространения инфекции в этом возрасте [4]. В случае туберкулезного ППВ заболевание протекало чаще подостро. Основными симптомами в равной степени оказались боль в грудной клетке, одышка и кашель – у 66,6% пациентов. Лихорадка различной степени выраженности характерна для всех больных (табл. 1). Следует отметить большую продолжительность интоксикационного синдрома для данной категории больных, а также наличие воспалительных изменений в периферической крови. Объем плевральной жидкости при туберкулезном ППВ расценивался как «умеренный и большое количество» поровну в данной группе пациентов (табл. 2). При макроскопическом описании жидкость имела серозный характер в 66,7% случаев. В 16,7% – экссудат был серозно-геморрагического характера и в 16,6% – геморрагическим. Проба Манту варьировала от отрицательной до сомнительной и гиперергической.

Диагностика осуществлялась на основании клинико-рентгенологической картины, использования метода ПЦР-диагностики микобактерий туберкулеза и торакоскопии. При лечении ППВ туберкулезной этиологии на первом этапе проводилась неспецифическая антибактериальная терапия. В дальнейшем при переводе больных в специализированное учреждение была начата терапия противотуберкулезными препаратами.

Среди ППВ опухолевой этиологии в 40% плеврит был вызван раком легких, в 40% – метастазами в плевру из молочной железы и желудка, в 20% – мезотелиомой. ППВ опухолевой этиологии имеет достаточно характерные особенности: постепенное развитие выпота и остальной клинической симптоматики – боль в грудной клетке и одышка диагностированы у 80% больных, тогда как кашель был только у 20% пациентов. Закономерно, что в данной группе больных у 40% пациентов есть указания в анамнезе на кровохарканье, что служило поводом к обращению за медицинской помощью. Температурная реакция зафиксирована у всех больных с опухолевыми ППВ, что чаще всего свидетельствовало о присоединении параканкротической пневмонии и/или нагноении ППВ. Проба Манту была отрицательной. Одной из особенностей ППВ злокачественной этиологии является быстрое его накопление после торакоцентеза, особенно при мезотелиоме плевры. В 80% случаев экссудат при опухолевых плевритах накапливался в большом количестве (табл. 2). В случае рака легких плевральная жидкость всегда была геморрагического характера (в 60%), при метастатическом поражении плевры экссудат носил серозный характер (40%). Оценка сроков разрешения ППВ и их исхода не проводилась в связи с переводом больных в онкодиспансер.

Как видно, клиническая симптоматика, количественная и качественная характеристика плевральной жидкости не являются высокоспецифичными маркерами для выяснения природы ППВ.

В качестве иммунных параметров для верификации ППВ мы выбрали ряд провоспалительных цито-

Таблица 3

Содержание ФНО-альфа, ИЛ-1 бета и ИЛ-8 в сыворотке у больных с ППВ различной этиологии

Цитокины в сыворотке, пг/мл	I группа (n=28)	II группа (n=12)	III группа (n=16)	Контроль (n=10)
ФНО-альфа	43,95±8,95***	90,83±50,29	360,0±167,42	2,17±0,16
ИЛ-1 бета	622,12±83,40***	199,21±24,91**	340,22±117,40*	103,61±10,91
ИЛ-8	78,23±26,45*	47,69±30,70	48,91±18,11	14,14±2,43

Примечание (статистическая значимость рассчитана между основными группами и контрольной): * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,001$; *** – $p < 0,0001$.

Таблица 4

Содержание ФНО-альфа, ИЛ-1 бета и ИЛ-8 в плевральной жидкости у больных с ППВ различной этиологии

Цитокины в ПЖ, пг/мл	I группа (n=28)	II группа (n=12)	III группа (n=16)	Достигнутый уровень значимости*
ФНО-альфа	76,65±8,04	197,40±28,11	71,47±20,52	$p_1-p_2-0,0001$ $p_2-p_3-0,0003$
ИЛ-1 бета	263,31±66,0	321,72±17,40	159,87±49,62	$p_2-p_3-0,0027$
ИЛ-8	260,30±21,50	197,01±45,83	203,64±54,72	Н/д

*Примечание: статистическая значимость рассчитана между основными группами.

кинов. Суммарные данные об их содержании представлены в таблицах 3 и 4.

Следует отметить, что в группах обследуемых больных нами была выявлена широкая вариабельность индивидуальных значений сывороточного уровня цитокинов у лиц ПВ одной этиологии. Подобная вариабельность хорошо документирована и обычно объясняется генетическими особенностями отдельных индивидов, связанными с аллельным полиморфизмом генов цитокинов [3]. Содержание ФНО-альфа в сыворотке статистически значимо превышало содержание других цитокинов в группе пациентов с ППВ ($p < 0,0001$) по сравнению с контрольной группой (табл. 3). В этой же группе уровень ФНО-альфа в ПЖ был статистически значимо выше по сравнению со 2-й группой пациентов ($p = 0,0001$) (табл. 4). Аналогичные данные получены и другими исследователями [9]. В ранее опубликованных работах указывается на отсутствие различий по содержанию сывороточного ФНО-альфа при экссудатах различного типа [13]. Наиболее высокие концентрации ФНО-альфа в сыворотке и ПЖ (> 1000 пг/мл) зарегистрированы у больных с эмпиемой плевры. Не исключено, что одним из результатов иммунообусловленного ФНО-альфа воспаления является появление таких системных эффектов, как нейтрофильный лейкоцитоз (действие на гемопоэз) и снижение массы тела (активация липазы липопротеинов) у пациентов с эмпиемой [5].

Как видно из таблицы 1, нами выявлена гиперцитокинемия за счет ИЛ-1 бета во всех группах обследуемых больных (табл. 3). Это доказывает широкий спектр его биологических функций и участие в развитии заболеваний плевры независимо от этиологии [1]. Однако наиболее статистически значимое повышение содержания ИЛ-1 бета в сыворотке характерно для пациентов с ППВ ($p < 0,0001$) (табл. 3). Сходные результаты получены и другими авторами при исследовании ИЛ-1 бета у больных с эмпиемой плевры [12]. В ряде ранее проведенных исследований подчеркивается роль ИЛ-1 бета в этиологии туберкулезного плеврита [6, 9]. Действительно, содержание данного цитокина в ПЖ пациентов 2-й группы статистически значимо превышало уровень ИЛ-1 бета у пациентов 3-й группы ($p = 0,0027$), а его содержание в ПЖ почти в 2 раза было выше по сравнению с сывороткой. Это указывает на целесообразность определения цитокинов не только в циркулирующей крови, но и в месте органного повреждения.

ИЛ-8 относится к медиаторам и регуляторам хемотаксиса лейкоцитов в очаге воспаления. В ранее проведенных исследованиях показано, что содержание ИЛ-8 в ПЖ при инфекционных поражениях плевры выше, чем при неинфекционных [8]. Изучая более детально полученные прежде результаты, выявлено, что они носят противоречивый характер. Akarsu S. указал на статистически значимое повышение уровня ИЛ-8 в ПЖ при ПВ туберкулезной этиологии по сравнению с ППВ [6]. Однако Ashitani показано превалирование ИЛ-8

в ПЖ в группе больных с эмпиемой по сравнению с другими [8]. В одной из последних публикаций без указаний на этиологическую принадлежность выявлено, что содержание ИЛ-8 в ПЖ в экссудате превышает в 28 раз уровень данного цитокина в трансудате [6]. Согласно нашим данным, в группе пациентов с ППВ содержание ИЛ-8 в сыворотке оказалось статистически значимо выше по сравнению с другими группами ($p < 0,05$) (табл. 3). В этой же группе пациентов при исследовании ИЛ-8 в ПЖ была тенденция к повышению последнего по сравнению со 2-й и 3-й группами, однако достоверных данных не получено (табл. 4).

Выявленные изменения со стороны цитокиновой системы, несмотря на вариабельность показателей, имеют дифференциально-диагностическое значение. Маркерами ППВ могут служить ФНО-альфа и ИЛ-8, определяемые в сыворотке крови. Для диагностики ПВ туберкулезной этиологии имеет значение определение ИЛ-1 бета в ПЖ. Определение цитокинов в ПЖ может быть более диагностически значимым, чем в периферической крови.

ЛИТЕРАТУРА

1. Громова А.Ю. Полиморфизм генов семейства IL-1 человека / А.Ю. Громова, А.С. Симбирцев // Цитокины и воспаление. – 2005. – Том 4, № 2. – С. 3-12.
2. Демьянов А.В. Диагностическая ценность исследования уровня цитокинов в клинической практике / А.В. Демьянов, А.Ю. Котов // Цитокины и воспаление. – 2003. – Том 2, № 3. – С. 20-35.
3. Останин А.А. Сравнительная оценка уровня 17 цитокинов в сыворотке и цельной крови здоровых доноров методом проточной флюориметрии / А.А. Останин, Е.Р. Черных // Цитокины и воспаление. – 2005. – Т. 4. – № 2. – С. 25-27.
4. Туберкулезный плеврит: современные особенности патогенеза, клиники и диагностики: материалы XV Национального конгресса по болезням органов дыхания: тез. – М., 2005. – 330 с.
5. Шаимова В.А. Роль воспалительных цитокинов при заболеваниях глаз / В.А. Шаимова // Цитокины и воспаление. – 2005. – Т. 4. – № 2. – С. 13-15.
6. Akarsu S. The differential diagnostic values of cytokine levels in pleural effusions / S. Akarsu // Mediators Inflamm. – 2005. – Vol. 1. – P. 2-8.
7. Alexandrakis M. G. Evaluation of inflammatory cytokines in malignant and benign pleural effusions / M. G. Alexandrakis // Oncol Rep. – 2000. – Vol. – 7. – P. 1327-1332.
8. Ashitani J. Elevated pleural fluid levels of defensins in patients with empyema / J. Ashitani // Chest. – 1998. – Vol. 113 (suppl 3). P. 788-794.
9. Chung-Ching H. Proinflammatory cytokines and fibrinolytic enzymes in tuberculous and malignant pleural effusions / H. Chung-Ching // Chest. – 1999. – Vol. – 116. – P. 1292-1296.
10. Hoheisel G. Proinflammatory cytokine levels in patients with lung cancer and carcinomatous pleurisy / G. Hoheisel // Respiration. – 1998. – Vol. 65. P. 183-186.
11. Light R.W. Parapneumonic effusions and empyema / R.W. Light // Proc Am Thorac Soc. – 2006. – Vol. 3. – P. 75-80.
12. Silva-Mejias C. Interleukin-1 β in pleural fluids of different etiologies / C. Silva-Mejias // Chest. – 1995. – Vol. 108. – P. 942-945.

13. Xirouchaki N. Diagnostic Value of Interleukin-1 β , Interleukin-6, and Tumor Necrosis Factor alfa in Pleural Effusions / N. Xirouchaki // Chest. – 2002. – Vol. 121.- P. 815-820.

THE ROLE OF CLINICAL-IMMUNOLOGIC PARAMETERS IN THE DIAGNOSIS OF PLEURAL EXUDATES OF DIFFERENT ETIOLOGY

Ye.P. Podgurskaya, V.I. Sovalkin

SUMMARY

The aim of the given study was to assess the role of clinical and immunologic parameters in the diagnosis of pleural exudates (PE) of different etiology. Patients were divided into 3 groups: the 1st group (n=28) – parapneumonic PE (PPE); the 2^d group (n=12) – tuberculous PE; the 3rd (n=16) – malignancy PE. We revealed that available clinical symptoms are not highly specific markers for clearing nature of pleural exudates. Serum levels of IL-8 and TNF- α were significantly higher in patients with parapneumonic pleural exudates; levels of IL-1 β were significantly higher in patients with tuberculous pleural exudates. The study results revealed that number of pleural fluid cytokines might be of higher significance for the diagnosis of pleural exudates compared to peripheral blood cytokines.

Key words: pleural exudate, clinical peculiarities, cytokines, immunologic parameters.

~
 Ñ È Á È Ð Ñ È È È
 Ì Ä Å È Ö È Í Ñ È È È
 Æ Ó Ð Í À Ë

ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ
 НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ
 ЦЕНТРАЛЬНОЕ ИЗДАНИЕ

*Издавался в г.Томске с 1923-го по 1931 год.
 С 1996 года возрождено издание журнала
 решением президиума Томского
 научного центра СО РАМН.*

Адрес в сети INTERNET:

<http://www.medicina.tomsk.ru>

**В настоящее время начинается
 подписка на второе полугодие 2008 года.**

Стоимость журналов:

для индивидуальных

подписчиков

690 руб.

для организаций

1610 руб., вкл. НДС

**Тарифы на размещение рекламного материала
 Для отечественного рекламодателя:**

1 черно-белая страница 4000 руб.

1/2 черно-белой страницы 2200 руб.

1/4 черно-белой страницы 800 руб.

1 цветная страница 8000 руб.

1/2 цветной страницы 4300 руб.

Наценки:

2-я стр. обложки – +40%

3-я стр. обложки – +25%

4-я стр. обложки – +35%

(плюс 5% налог на рекламу)

Подписку на журнал можно оформить:

- **ДЛЯ ЮРИДИЧЕСКИХ ЛИЦ,**

выслав заявку с указанием полного названия заказчика, его почтового адреса, ИНН по адресу: 634012, г. Томск, ул. Киевская, 111а, редакция «СМЖ»; факс (3822) 55-87-17.

E-mail: medicina@tomsk.ru

По заявке высылается счет для оплаты.

- **ДЛЯ ИНДИВИДУАЛЬНЫХ ПОДПИСЧИКОВ,**

отправив почтовый перевод с указанием полных Ф.И.О., почтового адреса и заказываемых номеров по адресу: 634012, г. Томск, а/я 922, Коломийцеву Андрею Юрьевичу, прислав копию квитанции почтового перевода по факсу редакции: (3822) 55-87-17.