

СОПОСТАВЛЕНИЕ НЕКОТОРЫХ БИОХИМИЧЕСКИХ МАРКЕРОВ В ПЛЕВРАЛЬНОЙ ЖИДКОСТИ ПРИ ПЛЕВРИТАХ РАЗНОЙ ЭТИОЛОГИИ

Г. О. КАМИНСКАЯ, Р. Ю. АБДУЛЛАЕВ, И. Э. СТЕПАНИН

COMPARISON OF SOME BIOCHEMICAL MARKERS IN PLEURAL FLUID IN PLEURISIES OF VARIOUS ETIOLOGY

G. O. KAMINSKAYA, R. YU. ABDULLAEV, I. E. STEPANYAN

ФГБУ «Центральный НИИ туберкулеза» РАМН, г. Москва

Проводили сопоставление показателей ряда биохимических маркеров в сыворотке крови и плевральной жидкости (ПЖ) у 30 больных с плевральными выпотами туберкулезной, злокачественной, метапневмонической природы и гидротораксом. В обеих средах определяли уровень общего белка (ОБ), альбумина (А), холестерина (Х), триглицеридов (ТГ), β -липопротеинов (β -ЛП), С-реактивного белка (СРБ), растворимых комплексов фибрин-мономеров (РКФМ), стабильных метаболитов оксида азота (НО), глюкозы (Г), натрия (Na) и калия (К). Для каждого показателя рассчитывали коэффициент выпот/сыворотка (В/С). Установлено, что для туберкулезных выпотов характерно высокое содержание ТГ, β -ЛП и РКФМ. В злокачественных выпотах выявлялись низкое содержание Х и высокий уровень метаболитов НО, а концентрация Г превышала аналогичный показатель в сыворотке (В/С > 1,0). При неспецифических (метапневмонических) плевритах в ПЖ отмечен крайне низкий уровень ТГ и низкий В/С для СРБ. ПЖ при гидротораксе характеризовалась наиболее низкими абсолютными показателями и значениями В/С для ОБ, А и СРБ, а для ТГ и Г градиент концентраций отсутствовал (В/С приближался к 1,0). Проведен корреляционный анализ взаимосвязи одноименных показателей в ПЖ и сыворотке, а также взаимозависимости различных показателей внутри ПЖ.

Ключевые слова: плевриты, гидроторакс, плевральные выпоты, биохимические маркеры.

The values of a number of biochemical markers in serum and pleural fluid (PF) were compared in 30 patients with tuberculous, malignant, or metapneumonic pleural effusions and hydrothorax. The levels of total protein (TP), albumin (A), cholesterol (C), triglycerides (TG), β -lipoproteins (β -LP), C-reactive protein (CRP), soluble fibrin-monomer complexes (SFMCs), stable nitric oxide (NO) metabolites, glucose (G), sodium (Na), and potassium (K) were measured in both media. The effusion/serum (E/S) ratio was calculated for each indicator. The high levels of TG, β -LP, and SFMCs were found to be specific to tuberculous effusions. Malignant effusions exhibited a low content of C and a high level of NO metabolites and a G concentration greater than that in the serum (E/S ratio > 1.0). In nonspecific (metapneumonic) pleuritis, EF showed a very low level of TG and a low E/S ratio for CRP. In hydrothorax, EF displayed the lowest absolute E/S ratio for TP, A, and CRP and the concentration gradient was absent for TG and G (the E/S ratio approached 1.0). The authors made a correlation analysis of an association between the same indicators in PF and serum and a relationship between different indicators in PF.

Key words: pleuritis, hydrothorax, pleural effusions, biochemical markers.

Дифференциальная диагностика плевральных выпотов – сложная задача, при ее решении используют разные методы исследования, среди которых свое место занимают биохимические маркеры. Самым старым и традиционным методом является одновременное определение уровня общего белка (ОБ) в плевральной жидкости (ПЖ) и сыворотке крови с расчетом отношения выпот/сыворотка (В/С). В комбинации с аналогичными показателями активности лактатдегидрогеназы (критерии Light) это позволяет с высокой степенью достоверности дифференцировать транссудаты от экссудатов [2, 17]. Транссудаты, как правило, являются осложнениями внелегочной патологии, тогда как экссудаты требуют дифференциальной диагностики и целенаправленного лечения. Предпринимали попытки с диагностической целью использовать ряд биохимических маркеров (острофазные белки, глю-

козу, ферменты, Х, ТГ и др.) [7, 9, 10, 12, 13, 14, 16, 18-21], однако бесспорно достоверным оказалось лишь повышение активности аденозиндезаминазы в ПЖ при туберкулезных плевритах [3-5, 11, 15]. По другим показателям получены неоднозначные результаты. Между тем биохимический состав ПЖ есть зеркало физических, патофизиологических и метаболических процессов, протекающих в плевральной полости при плевритах разной этиологии. В качестве такового он может способствовать не только целям дифференциальной диагностики, но и пониманию механизмов формирования плевральных выпотов и сущности протекающих в них реакций. Исходя из этих соображений, провели настоящее исследование, целью которого являлось определение особенностей ряда показателей, отражающих состояние местной воспалительной реакции при плевральных выпотах различной этиологии.

Обследованы 30 пациентов, у которых в результате комплексного клинико-рентгенологического, лабораторного, микробиологического и гистологического исследования установлены следующие диагнозы: туберкулезный плеврит (11), метастатический опухолевый плеврит (6), неспецифический (парапневмонический, метапневмонический) плеврит (5), гидроторакс вследствие недостаточности кровообращения (6), саркоидоз (1), псевдоопухоль (1). Проанализированы результаты исследования первых 4 групп больных.

ПЖ получали путем плевральной пункции, центрифугировали 15 мин при 250g, супернатант хранили в морозильной камере при -80°C до момента исследования. Одновременно осуществляли забор венозной крови. Исследования проводили вслепую на этапе первичного обследования, до установления окончательного диагноза.

В качестве биохимических маркеров выбраны оксид азота (NO), уровень которого в любой среде определяется локальным синтезом; С-реактивный белок (СРБ) как общепринятый маркер воспаления; ОБ, альбумин (А) и отношение альбумин/глобулины (А/Г), характеризующие состояние сосудисто-тканевой проницаемости; холестерин (Х), триглицериды (ТГ) и β -липопротеины (β -ЛП), содержание которых в ПЖ является суммарным результатом трансудации из плазмы и степени локальной утилизации; глюкоза как индикатор локального потребления присутствующей микрофлорой и растворимые комплексы фибрин-мономеров (РКФМ) в качестве объективного маркера интенсивности поступления и локальной коагуляции фибриногена и осаждения фибрина в плевральной полости. Кроме того, определяли содержание основных электролитов жидких сред организма – натрия (Na) и калия (K). Все показатели определяли одновременно в ПЖ и сыворотке/плазме крови и для каждого показателя рассчитывали отношение В/С.

ОБ, А, Х и ТГ определяли унифицированными методами с наборами фирмы Cormay (Польша) на биохимическом анализаторе Vegasys (Италия), β -ЛП – с наборами фирмы Lahema (Чехия) на спектрофотометре Genesis-6 (США), СРБ – имунотурбидиметрическим методом с наборами ThermoFisher Scientific (Финляндия) на автоматическом анализаторе Konelab-20 (Финляндия), глюкозу – глюкозооксидазным методом с наборами фирмы «Импакт» (Россия), NO – по концентрации его стабильных метаболитов – нитритов и нитратов – с реактивом Griess после предварительного восстановления нитратов до нитритов с помощью кадмиевого редуктора, импрегнированного медью [8]; РКФМ – оксифенантролиновым методом [1]; Na и K – на анализаторе электролитов Easy Lyte (США). Полученные результаты обработаны с помощью пакета программ Excel XP.

Полученные данные представлены в таблице. Проведенный анализ показал, что уровни электролитов (K и Na) в сыворотке крови у больных с туберкулезными, онкологическими, неспецифическими выпотами и гидротораксом укладывались в пределы нормы (табл.). В ПЖ концентрация K составляла от 84 до 90% по отношению к уровню в сыворотке, при этом между группами пациентов выявлялись небольшие, но достоверные различия: наиболее низкий уровень K определялся в трансудатах (гидроторакс), наиболее высокий – при злокачественной природе выпота. Концентрации Na в ПЖ у пациентов всех групп практически совпадали и оказались лишь чуть ниже плазменной. Коэффициент В/С для калия колебался в пределах 0,8-0,9, а для Na во всех группах составил $0,97 \pm 0,01$, т. е. диффузия Na в плевральную полость приближалась к 100% вне зависимости от вида основополагающей патологии (табл.).

Уровень ОБ в сыворотке у пациентов разных групп достоверно не различался и в среднем находился в нижнем интервале нормы. У больных с туберкулезным выпотом и гидротораксом он колебался в пределах 70,0-71,3 г/л, а при онкологических и неспецифических выпотах был ниже 70,0 г/л, что, возможно, являлось следствием более низкого уровня белковосинтетической функции печени. Градиент проникновения белка в плевральную полость при туберкулезной, онкологической и неспецифической воспалительной природе заболевания оказался близким (коэффициент В/С в среднем составил соответственно 0,69; 0,69 и 0,61), а при гидротораксе был существенно ниже ($0,49 \pm 0,06$), достоверно отличаясь от показателей пациентов с туберкулезным плевритом ($p < 0,05$). В абсолютных величинах средние концентрации ОБ в ПЖ составили у пациентов первых трех групп $49,7 \pm 3,0$; $46,0 \pm 7,3$ и $41,8 \pm 5,0$ г/л, а при гидротораксе – $34,5 \pm 3,6$ г/л.

Уровень А в сыворотке крови у всех пациентов находился в пределах нормы (табл.), а коэффициент В/С был близким у больных первых трех групп (0,63-0,69) и несколько ниже при гидротораксе ($0,53 \pm 0,06$), достоверно отличаясь в последнем случае от аналогичного показателя при туберкулезных плевритах. Соответственно, в абсолютных величинах показатели А в выпотах первых трех групп составили в среднем 26,0-27,7 г/л, а при гидротораксе $20,7 \pm 2,2$ г/л (табл.).

У пациентов всех групп коэффициенты В/С для ОБ и А практически совпадали.

Соотношение А/Г в плевральных выпотах при туберкулезных и онкологических плевритах было одинаковым ($1,3 \pm 0,1-0,2$), обнаруживало тенденцию к увеличению в жидкости гидроторакса ($1,58 \pm 0,3$) и оказалось максимально высоким при неспецифических плевритах ($1,9 \pm 0,2$).

Третью группу анализов составили липидные компоненты. При анализе их показателей следовало

Результаты исследования и сопоставления некоторых биохимических параметров сыворотки крови и плевральной жидкости у больных с плевритами различной этиологии ($M \pm m$)

Показатели, ед. измерения и нормы для сыворотки	Группы больных и объекты исследований											
	Больные туберкулезом $n = 11$			Больные с онкологическими заболеваниями $n = 6$			Больные с неспецифическими заболеваниями $n = 5$			Больные гидротораксом $n = 6$		
	С	В	В/С	С	В	В/С	С	В	В/С	С	В	В/С
К, ммоль/л, 3,5-5,3	$4,4 \pm 0,1$ $p_{1,10} < 0,02$	$3,70 \pm 0,08$ $p_{2,5} < 0,05$	$0,84 \pm 0,02$	$4,60 \pm 0,25$	$4,0 \pm 0,1$ $p_{2,11} < 0,05$	$0,87 \pm 0,05$	$4,20 \pm 0,08$	$3,80 \pm 0,08$ $p_{8,11} < 0,05$	$0,90 \pm 0,01$	$4,0 \pm 0,1$ $p_{10,1} < 0,02$	$3,5 \pm 0,1$ $p_{11,5,8} < 0,01-0,05$	$0,89 \pm 0,03$
Na, ммоль/л, 135-145	$142,0 \pm 0,5$	$139,0 \pm 0,7$	$0,97 \pm 0,01$	$142,0 \pm 0,5$	$139,0 \pm 0,6$	$0,97 \pm 0,01$	$142,0 \pm 0,7$	$138,0 \pm 0,5$	$0,97 \pm 0,01$	$142,0 \pm 0,5$	$139,0 \pm 0,7$	$0,97 \pm 0,01$
ОБ, г/л, 65-85	$71,2 \pm 1,5$	$49,7 \pm 3,0$ $p_{2,11} < 0,01$	$0,69 \pm 0,02$ $p_{3,12} < 0,01$	$67,2 \pm 2,4$	$46,0 \pm 7,3$	$0,69 \pm 0,10$	$68,0 \pm 2,4$	$41,8 \pm 5,0$	$0,61 \pm 0,07$	$70,0 \pm 1,6$	$34,5 \pm 3,6$ $p_{11,2} < 0,01$	$0,49 \pm 0,06$ $p_{12,3} < 0,01$
A, г/л, 30-50	$39,8 \pm 1,5$	$27,7 \pm 1,5$ $p_{2,11} < 0,02$	$0,69 \pm 0,02$ $p_{3,12} < 0,05$	$41,1 \pm 0,9$	$27,0 \pm 3,7$	$0,66 \pm 0,09$	$41,8 \pm 1,9$	$26,0 \pm 2,8$	$0,63 \pm 0,06$	$39,0 \pm 1,2$	$20,7 \pm 2,2$ $p_{11,2} < 0,02$	$0,53 \pm 0,06$ $p_{12,3} < 0,05$
АЛТ, 1,2-1,5	$1,3 \pm 0,1$ $p_{1,7} < 0,05$	$1,3 \pm 0,1$ $p_{2,8} < 0,02$	—	$1,6 \pm 0,14$	$1,3 \pm 0,2$	—	$1,60 \pm 0,08$ $p_{7,1,10} < 0,05-0,01$	$1,9 \pm 0,2$ $p_{2,2} < 0,02$	—	$1,2 \pm 0,13$ $p_{10,7} < 0,01$	$1,58 \pm 0,30$	—
X, ммоль/л, 3,1-5,2	$4,6 \pm 0,2$ $p_{1,10} < 0,02$	$2,50 \pm 0,15$ $p_{2,11} < 0,01-0,02$	$0,55 \pm 0,02$ $p_{3,6} < 0,01$	$5,00 \pm 0,38$ $p_{4,10} < 0,01$	$1,16 \pm 0,10$ $p_{2,2,8} < 0,05-0,01$	$0,24 \pm 0,03$ $p_{6,3,9} < 0,01$	$4,5 \pm 0,4$	$2,40 \pm 0,28$ $p_{2,8} < 0,05$	$0,5 \pm 0,03$ $p_{6,6} < 0,01$	$3,6 \pm 0,2$ $p_{10,1,4} < 0,02-0,01$	$1,53 \pm 0,30$ $p_{11,2} < 0,02$	$0,40 \pm 0,09$
ТГ, ммоль/л, $\leq 1,7$	$1,2 \pm 0,1$ $p_{1,10} < 0,01$	$0,56 \pm 0,10$	$0,45 \pm 0,08$ $p_{3,12} < 0,05$	$1,45 \pm 0,30$ $p_{4,10} < 0,02$	$0,40 \pm 0,08$	$0,23 \pm 0,12$ $p_{6,12} < 0,01$	$1,00 \pm 0,17$	$0,3 \pm 0,1$	$0,3 \pm 0,1$ $p_{6,12} < 0,01$	$0,4 \pm 0,1$ $p_{10,1,4} < 0,01-0,02$	$0,4 \pm 0,1$ $p_{12,3,6,9} < 0,05-0,01$	$1,0 \pm 0,1$
β -ЛП, г/л, $\leq 3,4$	$3,0 \pm 0,3$	$1,75 \pm 0,20$ $p_{2,11} < 0,01-0,05$	$0,57 \pm 0,06$	$2,65 \pm 0,20$	$1,10 \pm 0,14$ $p_{2,2} < 0,01$	$0,44 \pm 0,04$	$2,7 \pm 0,2$	$1,2 \pm 0,2$	$0,29 \pm 0,10$	$2,23 \pm 0,10$	$0,87 \pm 0,20$ $p_{11,2} < 0,05$	$0,38 \pm 0,01$
Глюкоза, ммоль/л, 3,3-5,6	$4,9 \pm 0,2$	$4,1 \pm 0,2$	$0,83 \pm 0,01$ $p_{3,6} < 0,01$	$4,7 \pm 0,2$	$5,6 \pm 0,8$	$1,20 \pm 0,03$ $p_{6,5} < 0,01$	$4,4 \pm 0,3$	$4,16 \pm 0,80$	$0,92 \pm 0,20$	$4,9 \pm 0,4$	$5,1 \pm 0,5$	$1,0 \pm 0,1$
NO, мкМ, 48,4-51,4	$43,3 \pm 2,5$	$48,1 \pm 2,1$	$1,12 \pm 0,05$	$49,3 \pm 3,8$	$54,7 \pm 3,9$	$1,12 \pm 0,08$	$38,3 \pm 3,5$	$47,1 \pm 4,7$	$1,2 \pm 0,1$	$45,8 \pm 5,0$	$47,9 \pm 3,1$	$1,12 \pm 0,10$
СРБ, мк/л, ≤ 3	$20,0 \pm 5,6$	$21,7 \pm 5,1$	$1,3 \pm 0,3$ $p_{8,9,12} < 0,05$	$30,6 \pm 15,0$	$26,3 \pm 12,0$	$0,85 \pm 0,46$	$20,4 \pm 11,0$	$14,8 \pm 7,4$	$0,65 \pm 0,10$ $p_{6,3} < 0,05$	*	$8,0 \pm 2,9$	$0,32 \pm 0,04$ $p_{12,3} < 0,05$
РКФМ, мк/л, 33-40	$258,0 \pm 5,0$ $p_{1,4,7,10} < 0,01$	$234,0 \pm 13,4$ $p_{2,8,11} < 0,01$	$0,80 \pm 0,02$	$230,0 \pm 5,7$ $p_{4,1} < 0,01$	152 ± 41	$0,66 \pm 0,10$	$185,0 \pm 9,4$ $p_{7,1,4} < 0,01$	$208,0 \pm 23,9$	$1,1 \pm 0,2$	175 ± 21 $p_{10,1} < 0,01$	125 ± 17 $p_{11,2} < 0,01$	$0,70 \pm 0,07$
№ столбца	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12

Примечание: * – различия с нормой в сыворотке достоверны; С – сыворотка; В – выпот (ПЖ); В/С – соотношение выпот/сыворотка.

учитывать, что нерастворимые в водной среде липиды в жидкостях организма всегда находятся в той или иной связи с белками, из которой могут высвобождаться и утилизироваться в энергетических процессах и защитных реакциях.

В сыворотке крови уровень Х у пациентов первых трех групп укладывался в средние пределы нормы, а у больных с гидротораксом был ближе к нижней ее границе и достоверно ниже, чем у пациентов с туберкулезными и онкологическими выпотами (табл.). Градиент В/С для Х от группы к группе значительно варьировал. Он оказался близким у пациентов с туберкулезными и неспецифическими плевральными выпотами ($0,55 \pm 0,02$ и $0,5 \pm 0,03$), был ниже при гидротораксе ($0,4 \pm 0,09$) и самым низким – при злокачественных выпотах ($0,24 \pm 0,03$). В последнем случае показатель В/С был достоверно ниже, чем при туберкулезных и неспецифических плевритах. Соответственно, количественный уровень Х в экссудате у пациентов с туберкулезной и неспецифической природой заболевания составил $2,5 \pm 0,15$ и $2,4 \pm 0,28$ ммоль/л, у больных с гидротораксом – $1,53 \pm 0,3$ ммоль/л, а при злокачественных плевритах – $1,16 \pm 0,10$ ммоль/л (по сравнению с двумя первыми группами $p < 0,01$ и $0,05$).

Очень пеструю картину представляли показатели ТГ. В сыворотке крови они у всех пациентов укладывались в пределы нормы. Наибольшие значения ТГ в сыворотке были отмечены у онкологических больных, близкие – при туберкулезе, более низкие – при неспецифических плевральных выпотах и минимальные при гидротораксе. При этом содержание ТГ в плевральных выпотах не обнаруживало взаимосвязи с их уровнем в сыворотке крови (табл.).

Самый высокий уровень ТГ был обнаружен в туберкулезных экссудатах ($0,56 \pm 0,1$ ммоль/л), одинаковый – в онкологических выпотах и жидкости гидроторакса ($0,4 \pm 0,08$ и $0,1$ ммоль/л) и самый низкий – при неспецифических плевритах ($0,3 \pm 0,1$ ммоль/л). Достоверных различий в содержании ТГ в плевральных выпотах между группами не имелось. Соотношение В/С при туберкулезе составило $0,45 \pm 0,08$, при онкопатологии и неспецифических плевритах было более низким ($0,23 \pm 0,12$ и $0,3 \pm 0,1$), а при гидротораксе, напротив, градиент отсутствовал и индекс В/С равнялся $1,0 \pm 0,1$. В последнем случае, по-видимому, присутствие ТГ в ПЖ определялось только их трансудацией (достаточно интенсивной), тогда как при разных вариантах воспалительной или онкологической патологии имело место сложное сочетание их поступления, трансформации и утилизации.

β -ЛП (липопротеины низкой и очень низкой плотности – ЛПНП и ЛПОНП), в принципе, представляют собой гетерогенную группу соединений, перегруженных гидрофобными липидами и способных перестраиваться как в циркуляции, так и локально. В сыворотке крови у больных туберкулезом их уровень приближался к верхней границе нормы,

у всех остальных определялся в среднем ее диапазоне (табл.). Содержание β -ЛП в плевральных выпотах повторяло соотношения в сыворотке, оказавшись наиболее высоким при туберкулезных плевритах ($1,75 \pm 0,2$ г/л), а далее, постепенно снижаясь от группы к группе, составило $1,2 \pm 0,2$ г/л при неспецифических плевритах, $1,1 \pm 0,14$ г/л – при онкологических выпотах, $0,87 \pm 0,2$ г/л – при гидротораксе (по сравнению с туберкулезными плевритами во всех случаях, $p < 0,01-0,05$). Индекс В/С также оказался наиболее высоким при туберкулезе ($0,57 \pm 0,06$), определяясь при других видах патологии в более низких пределах (от $0,44 \pm 0,04$ до $0,29 \pm 0,10$).

Важным показателем активности метаболических процессов, протекающих в плевральной полости, является уровень глюкозы, которая свободно распространяется в жидких средах организма по градиенту концентрации. Поэтому объективным критерием мог служить не столько абсолютный уровень глюкозы в выпоте, зависящий от индивидуального уровня гликемии, сколько индекс В/С. Оказалось, что показатель В/С у пациентов с гидротораксом равнялся $1,0 \pm 0,2$, т. е. имело место простое распространение глюкозы по градиенту концентрации. При туберкулезном и неспецифическом плеврите коэффициент В/С составил $0,83 \pm 0,01$ и $0,92 \pm 0,02$ соответственно, что указывало на местное потребление глюкозы, по-видимому, присутствующей микрофлорой. Совсем иная картина имела место при злокачественных плевритах, при которых индекс В/С составил $1,2 \pm 0,03$, т. е., очевидно, имело место не потребление, а новообразование (высвобождение) глюкозы в результате локального гликогенолиза.

Если все перечисленные параметры формировались и трактовались с точки зрения сосудисто-тканевой проницаемости и интенсивности процессов утилизации (потребления), то уровень метаболитов NO в экссудате – это отражение местных воспалительных (защитных) реакций. Обнаружено, что при всех вариантах плевральной патологии имел место локальный синтез NO (В/С в пределах $1,1-1,2 \pm 0,05-0,1$). В абсолютных значениях наибольшая концентрация метаболитов NO в выпотах наблюдалась при онкологических плевритах ($54,7 \pm 3,9$ мкМ). При других вариантах патологии она колебалась в пределах от $47,1 \pm 4,7$ до $48,1 \pm 2,1$ мкМ.

Стандартным неспецифическим маркером интенсивности воспалительного ответа организма при любых вариантах патологии считается уровень СРБ в сыворотке крови, в норме не превышающий 3 мг/л. Он был повышен у всех пациентов, но в наибольшей степени при онкологических плевритах и, что трудно объяснить, при гидротораксах (табл.). В плевральную полость СРБ может не только попадать из сыворотки, но и синтезироваться местно воспалительными клетками (лимфоцитами, макрофагами). Вместе с тем СРБ, участвуя в локальных процессах очищения зоны поражения, может активно потребляться в процессах связывания

патогенов со снижением его концентрации в жидкой среде [6].

Поскольку молекулярные массы СРБ и А близки, можно было ожидать, что интенсивность фильтрации их в ПЖ через сосудистую стенку и плевральный листок должна быть примерно одинаковой. Однако коэффициент В/С для СРБ у пациентов с туберкулезным плевритом оказался значительно выше ($1,3 \pm 0,3$), чем для А ($0,69 \pm 0,02$; $p < 0,01$), а сама величина этого коэффициента, превышавшая единицу, свидетельствовала об интенсивном локальном новообразовании СРБ. При неспецифических плевритах и особенно при гидротораксе индекс В/С для СРБ был ниже единицы ($0,65 \pm 0,10$ и $0,32 \pm 0,04$), что сочеталось с более низкой абсолютной концентрацией СРБ в ПЖ ($14,8 \pm 7,4$ и $8,0 \pm 2,9$ мг/л). В первом случае это могло свидетельствовать об интенсивном локальном потреблении СРБ, во втором – скорее об отсутствии локального синтеза. При злокачественных плевритах диапазон индивидуальных значений содержания СРБ в экссудатах был очень большим ($26,3 \pm 12,0$), что, очевидно, отражало значительную выраженность при онкопатологии как процессов локального синтеза СРБ, так и его потребления.

Наконец, предметом сравнительного исследования явился уровень РКФМ в ПЖ, зависящий от интенсивности поступления и локальной коагуляции фибриногена в плевральной полости с формированием фибриновых отложений. В сыворотке крови уровень РКФМ был значительно повышен у пациентов всех групп, особенно при туберкулезной и онкологической природе выпотов. В экссудатах наиболее высокий уровень РКФМ выявился при туберкулезных ($234,0 \pm 13,4$ мг/л) и неспецифических ($208,0 \pm 23,9$ мг/л) плевритах. Значительно ниже содержание РКФМ было в выпотах злокачественной природы ($152,0 \pm 41,0$ мг/л) и наиболее низким – при гидротораксах ($125,0 \pm 17,0$ мг/л).

Провели корреляционный анализ взаимосвязи одноименных показателей в сыворотке/плазме крови и плевральных выпотах. Наиболее тесную взаимосвязь обнаружили для концентрации Na ($r = 0,81$), что свидетельствовало о доминирующем влиянии пассивного перехода Na вместе с водой из сосудистого русла в плевральную полость на уровень его в экссудате. Напротив, между показателями K в ПЖ и сыворотке связь была гораздо слабее, хотя и оставалась значительной ($r = 0,48$), что указывало на активное участие и потребление K в локальных воспалительных и, возможно, репаративных процессах.

Обнаружили высокую зависимость между концентрациями РКФМ в плазме крови и ПЖ ($r = 0,66$). Принципиально РКФМ – начальные продукты текущего процесса коагуляции фибриногена, а рост их концентрации в крови отражает наличие гиперкоагуляционного синдрома, всегда сопутствующего системному воспалительному ответу. Переход РКФМ непосредственно из плазмы в плевральную полость маловероятен вследствие их структурной

неустойчивости. Присутствие РКФМ в ПЖ скорее является результатом перехода в плевральную полость циркулирующего фибриногена, а уже в полости, под влиянием контактных и протеолитических факторов, немедленно начинается процесс его денатурации (нативный фибриноген в плевральных выпотах не определяется). Интенсивность поступления фибриногена в плевральную полость находится в зависимости от степени повышения проницаемости сосудисто-тканевого барьера и концентрации фибриногена в крови. То и другое увеличивается в условиях синдрома системного воспалительного ответа организма (ССВО). Поэтому есть основания полагать, что при нарастании ССВО у больных с легочной патологией создаются условия для локального выпадения фибрина в плевральную полость в качестве матрицы для процессов последующего фиброобразования. В наибольшей степени это явление представлено при туберкулезных плевритах и далее, в порядке убывания, при неспецифических, онкологических выпотах и гидротораксе.

Равная степень достаточно высокой взаимосвязи концентраций в обеих средах (сыворотке и ПЖ) была установлена для СРБ и β -ЛП ($r = 0,6$), что свидетельствовало о большом вкладе трансудации данных белков в плевральную полость, хотя, наряду с этим, могли иметь место их потребление в ходе развития защитных реакций, перестройка липопротеинов и локальный синтез СРБ воспалительными клетками.

Умеренная взаимосвязь ($r = 0,43$) была выявлена между показателями NO в обеих средах. NO является короткоживущей молекулой и поэтому не может быть объектом трансудации, хотя определяется он по уровню своих стабильных метаболитов, которые, видимо, способны проникать через сосудисто-тканевой барьер. Однако сам умеренный характер выявленной взаимосвязи (как и тот факт, что коэффициент В/С у всех групп больных был $> 1,0$), свидетельствовал, что важным, если не основным, источником NO в ПЖ при любых вариантах плевритов являлся его локальный синтез.

Достоверные, но относительно слабые взаимосвязи были выявлены для ОБ, А, Х и ТГ ($r = 0,36$; $0,33$; $0,36$ и $0,32$). Эти показатели свидетельствовали, что на уровень данных соединений в ПЖ влияли преимущественно не концентрации их в крови, а состояние сосудистой проницаемости и интенсивность локального потребления. Об этом же свидетельствовала низкая взаимосвязь показателей А/Г в сравниваемых средах ($r = 0,27$), поскольку каждый из составляющих данный коэффициент компонентов (А и Г), в силу различий молекулярной массы и поверхностных свойств молекул, в разной степени зависел от состояния сосудистой проницаемости.

Хотя глюкоза по механизму диффузии равномерно распределяется в жидких средах организма, тем не менее связь ее концентраций в сыворотке и ПЖ была относительно слабой ($r = 0,35$), свидетельствуя,

что доминирующую роль в установлении ее уровня в ПЖ играл не столько выход из крови, сколько процессы местного потребления и новообразования.

Проанализировали также взаимосвязь отдельных показателей внутри ПЖ. Значения Na и K слабо коррелировали между собой ($r = 0,32$). При этом K обнаруживал слабую взаимосвязь с ТГ и СРБ ($r = 0,27$ и $0,26$). Возможно, это являлось следствием потребления всех трех компонентов в ходе одних и тех же реакций.

ОБ тесно коррелировал с А ($r = 0,7$) и далее, по убывающей, с СРБ ($r = 0,5$); с РКФМ ($r = 0,445$) и с Х ($r = 0,44$). Основой выявленных взаимосвязей, по-видимому, являлась значительная зависимость всех этих показателей в ПЖ от состояния сосудисто-тканевой проницаемости. Отмечена также относительно слабая, но достоверная взаимосвязь показателей NO и глюкозы в плевральных выпотах ($r = 0,35$), хотя факт этот еще предстоит осмыслить.

Заключение

При разной природе плеврального выпота его биохимический состав имеет свои особенности. Для туберкулезных выпотов характерным оказалось высокое содержание ТГ, β -ЛП и РКФМ. В злокачественных выпотах выявлены очень низкое содержание Х и высокий уровень метаболитов NO; концентрация глюкозы в экссудате превышала аналогичный показатель крови ($B/C > 1,0$). При неспецифических плевритах в экссудатах обнаружили крайне низкий уровень ТГ и низкое отношение В/С для СРБ. ПЖ при гидротораксе характеризовалась наиболее низкими абсолютными показателями и соотношениями В/С для ОБ, А и СРБ; для ТГ и глюкозы градиент концентраций отсутствовал и показатель В/С приближался к 1,0. Уровень РКФМ в ПЖ при гидротораксе был ниже, чем при любых других вариантах плевральной патологии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Барыган З. С., Момот А. П. Основы диагностики нарушений гемостаза. – М., 1999. – С. 140-142.
2. Лайт Р. У. Болезни плевры / пер. с англ. – М., 1986.
3. Титаренко О. Т., Дьякова М. Е., Перова Т. Л. и др. Активность аденосиндезаминазы и ее изоферментов в плевральных выпотах различной природы // 10-й Конгресс по болезням органов дыхания: сб. резюме. – СПб., 2000. – С. 276.
4. Титаренко О. Т., Дьякова М. Е., Перова Т. Л. и др. Информативность аденосиндезаминазы и 2-дезоксидеозиндезаминазы в диагностике туберкулезных плевритов // Клип. лаб. диагн. – 2002. – № 5. – С. 11-14.
5. Титаренко О. Т., Солдатов Н. В. Перспективность определения активности аденосиндезаминазы в биологических жидкостях при туберкулезе // Пробл. туб. – 1996. – № 5. – С. 52-54.
6. Титов В. Н., Ближников В. П. С-реактивный белок: физико-химические свойства, методы определения и диагностическое значение // Клип. лаб. диагн. – 2004. – № 4. – С. 3-9.

7. Calikoglu M., Sezer C., Ulu A. et al. Use of acute phase proteins in pleural effusion discrimination // Tuberk. Toraks. – 2004. – Vol. 52, № 2. – P. 122-129.
8. Ding A., Nathan C. F., Stuehr D. J. Release of nitrogen intermediates and reactive oxygen intermediates from mouse peritoneal macrophages // J. Immunol. – 1988. – Vol. 141. – P. 2407-2408.
9. Kalayci A.G., Gurses N., Adam B., Albayrak D. Significance of pleural fluid cholesterol and beta-2-microglobulin levels for the differentiation of pleural effusions in childhood // Clin. Pediatr. (Phila). – 1996. – Vol. 35, № 7. – P. 353-358.
10. Kiroopoulos T. S., Kostikas K., Oikonomidi S. et al. Acute phase markers for the differentiation of infectious and malignant pleural effusions // Respir. Med. – 2007. – Vol. 101, № 5. – P. 910-918.
11. Klimuk J., Krenke R. Role of biomarkers in making the diagnosis of tuberculous pleurisy // Pneumonol. Allergol. Pol. – 2011. – Vol. 79, № 4. – P. 288-297.
12. Okino A. M., Burger C., Cardoso J. R. et al. The acute phase proteins serum amyloid A and C-reactive protein in transudates and exudates // Mediators of Inflammation. – 2006. – doi: 10.1156/MI/2006/47297.
13. Paramothayan N. S., Barron J. New criteria for the differentiation between transudates and exudates // J. Clin. Pathol. – 2002. – Vol. 55, № 1. – P. 69-71.
14. Porcel J. M. Pleural fluid biomarkers: beyond the Light criteria // Clin. Chest Med. – 2013. – Vol. 34, № 1. – P. 27-37.
15. Porcel J. M. Tuberculous pleural effusion // Lung. – 2009. – Vol. 187, № 5. – P. 263-270.
16. Porcel-Perez J. M., Vives Soto M., Escurda Serrano A. et al. Cutoff values of biochemical tests on pleural fluids: their usefulness in differential diagnosis of 1040 patients with pleural effusion // An. Med. Interna. – 2004. – Vol. 21, № 3. – P. 113-117.
17. Romero-Candeira S., Hernandez L. The separation of transudates and exudates with particular reference to protein gradient // Curr. Opin. Pulm. Med. – 2004. – Vol. 10, № 4. – P. 294-298.
18. Skouras V., Bouladakis E., Nikoulis D. et al. Prognostic values of C-reactive protein in parapneumonic effusions // Respirology. – 2012. – Vol. 17. – P. 398-314.
19. Valdes L., San Jose M. E., Pose A. et al. Usefulness of triglyceride levels in pleural fluid // Lung. – 2010. – Vol. 188, № 6. – P. 483-489.
20. Vas M. A., Marchi E., Vargas F. S. Cholesterol in the separation of transudates and exudates // Curr. Opin. Pulm. Med. – 2001. – Vol. 7, № 4. – P. 183-186.
21. Yilmaz Turay U., Yildirim Z., Turkos Y. et al. Use of pleural C-reactive protein in diagnosis of pleural effusions // Respir. Med. – 2000. – Vol. 94, № 5. – P. 432-435.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ

Каминская Галина Ошеровна
ФГБУ «Центральный НИИ туберкулеза» РАМН,
доктор медицинских наук, профессор,
главный научный сотрудник отдела
патанатомии и биохимии,
107564, г. Москва, ул. Яузская аллея, д. 2.
Тел.: 8 (499) 785-91-76.
E-mail: g.kamin@yandex.ru

Поступила 18.11.2013