

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1998

УДК [616.25-002.31+616.25-003.217-002.3]-07:616.153.1-074

*Е.А.Цеймах, Я.Н.Шойхет, В.И.Киселев, В.Н.Курасов*

## ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ КАЛЛИКРЕИН-КИНИНОВОЙ СИСТЕМЫ У БОЛЬНЫХ С ОСТРОЙ ЭМПИЕМОЙ ПЛЕВРЫ И ПИОПНЕВМОТОРАКСОМ

Кафедра факультетской хирургии с курсом хирургии факультета усовершенствования врачей,  
кафедра нормальной физиологии Алтайского государственного медицинского университета, Барнаул

PROGNOSTIC SIGNIFICANCE OF KALLIKREIN-KININ SYSTEM CONDITION IN ACUTE PYOTHORAX  
AND PYOPNEUMOTHORAX CASES

*E.A.Tseimach, Ya.N.Shoikhet, V.I.Kiselev, V.N.Kurasov*

### Summary

The condition of kallikrein-kinin system in blood plasma and pleural exudate can serve as an objective criterion for assessment the severity and prediction the acute pyothorax (PT) and pyopneumothorax (PPT) course. A favourable PT and PPT outcome is observed in moderate reduction of pre-kallikrein and kininogen activities in pleural exudate and in increase of free kallikrein level accompanied by the remained kininases activity. The prognosis is poor in considerable decrease of pre-kallikrein and kininogen levels in pleural exudate and in high free kallikrein activity accompanied by the absence or significant inhibition of kininases activity.

### Резюме

Состояние калликреин-кининовой системы плазмы крови и плеврального экссудата является объективным критерием для оценки тяжести и прогнозирования течения острых эмпием плевры и пиопневмоторакса. Благоприятный исход эмпием плевры и пиопневмоторакса наблюдается при умеренном снижении в плевральном экссудате уровней прекалликреина и кининогена, повышении уровня свободного калликреина при сохраненной активности кининаз. Прогноз эмпиемы плевры и пиопневмоторакса неблагоприятен при резком снижении в плевральном экссудате уровней прекалликреина и кининогена, значительном повышении активности свободного калликреина при отсутствии или снижении кининазной активности.

Лечение острых эмпием плевры и пиопневмоторакса остается одной из наиболее актуальных проблем пульмонологии вследствие неудовлетворительных результатов лечения и сохраняющейся достаточно высокой летальности, особенно при послеоперационных эмпиемах с бронхоплевральным свищом [1,3,5,8,9, 11—13].

В последнее время появились модели прогнозирования течения воспалительного процесса при эмпиемах плевры [4,6,7,14]. Однако большое количество показателей и сложность их математической обработки снижают практическую значимость.

Нами для прогнозирования тяжести течения воспалительного процесса у больных с острой эмпиемой плевры и пиопневмотораксом изучено состояние калликреин-кининовой системы крови и плеврального экссудата.

В основу работы положены данные о 56 больных с острыми эмпиемами плевры и пиопневмотораксом. Возраст больных — от 20 до 68 лет. Мужчин было 49, женщин — 7. Первичные эмпиемы плевры были у 18 пациентов, из них у 7 — посттравматические, у 11 — послеоперационные. У 38 больных были вторичные эмпиемы плевры. Причинами вторичных эмпием плевры у 26 пациентов явились острые абсцессы и гангрены легких, у 10 больных — крупозная плевропневмония, у 1 — длительно не расправляющийся спонтанный пневмоторакс, у 1 — острый медиастинит. Для контроля обследовано 19 здоровых лиц (11 мужчин и 8 женщин) в возрасте от 18 до 55 лет.

Состояние калликреин-кининовой системы плазмы крови и плеврального экссудата у больных с острой эмпиемой плевры оценивали по уровню общего кини-

Показатели калликреин-кининовой системы у больных с острой эмпиемой плевры

Показатели	Контрольная группа	Больные		p	p <sub>1</sub>
		Плазма крови	Плевральный экссудат		
Кининоген, мкмоль/л	2,1±0,21	2,1±0,22	0,5±0,07	>0,5	<0,001
Свободный калликреин, Е/л	8,6±2,22	18,1±2,40	3,1±0,83	<0,01	<0,001
Прекалликреин, Е/л	216,4±11,78	183,2±9,01	54,7±7,73	<0,05	<0,001
Кининазы, мкмоль/л·мин	1,9±0,19	2,4±0,12	0,8±0,13	<0,05	<0,001

Примечание. p — достоверность различия показателей в плазме крови у лиц контрольной группы и у больных; p<sub>1</sub> — достоверность различия показателей плазмы крови и плеврального экссудата у больных.

ногена, содержанию прекалликреина, активности свободного калликреина и плазменных кининаз. Исследовали бедную тромбоцитами плазму и супернатант плеврального экссудата. Количественное тестирование кининовой активности осуществлялось на роге матки крыс по методу *Т.С.Пасхиной и соавт.* [10]. Определение общего кининогена проводилось по методике *Diniz et al.* [15] в модификации *Т.С.Пасхиной и соавт.* [10]. Свободный калликреин определяли спектрометрически по методу *Т.С.Пасхиной и А.В.Кринской* [10]. Активность кининаз определялась по методу *П.Я.Гапонюк и Е.М.Умарходжаева* [2].

Как видно из табл.1 у больных в плазме крови наблюдается снижение уровня прекалликреина в 1,2 раза, повышение активности кининаз в 1,3 раза и активности свободного калликреина в 2,1 раза.

Следовательно, у больных с острой эмпиемой плевры наблюдается активация калликреин-кининовой системы. Отсутствие снижения содержания кининогена в плазме крови, видимо, обусловлено усиленной мобилизацией его из депо.

В плевральном экссудате отмечено снижение всех исследуемых компонентов калликреин-кининовой системы

по сравнению с аналогичными показателями в плазме крови у больных. Так, содержание кининогена в плевральной полости было меньше его уровня в плазме крови у больных в 3,9 раза, прекалликреина — в 3,3 раза, свободного калликреина — в 5,8 раза, а кининазной активности — в 3 раза.

При оценке степени активации калликреин-кининовой системы плазмы крови у больных с разной тяжестью течения воспалительного процесса установлено, что по мере нарастания тяжести болезни снижается уровень кининогена и прекалликреина (табл.2). Так, при тяжелом и септическом течении уровень кининогена был ниже, чем при среднетяжелом, соответственно в 1,5 и 1,6 раза. При этом отмечено повышение кининазной активности и уровня свободного калликреина. Кининазная активность и уровень свободного калликреина плазмы крови при септическом течении превышает аналогичные показатели при среднетяжелом и тяжелом течении соответственно в 1,4 и 2,7 раза.

Таким образом, по мере нарастания тяжести болезни наблюдается повышение интенсивности кининообразования и кининоразрушения в плазме крови, проявляющееся снижением уровней прекалликреина и ки-

Таблица 2

Показатели калликреин-кининовой системы плазмы крови у больных с острой эмпиемой плевры в зависимости от тяжести воспалительного процесса

Показатели	Степени тяжести течения процесса			p <sub>1-2</sub>	p <sub>2-3</sub>	p <sub>1-3</sub>
	средней тяжести (1)	тяжелое (2)	септическое (3)			
Кининоген, мкмоль/л	2,6±0,08	1,7±0,08	1,5±0,19	<0,001	<0,001	>0,25
р <sub>0</sub>	<0,05	>0,05	<0,05			
Свободный калликреин, Е/л	11,4±4,11	10,4±6,34	31,3±4,49	>0,5	<0,001	<0,001
р <sub>0</sub>	>0,25	>0,5	<0,001			
Прекалликреин, Е/л	225,0±17,82	235,9±17,91	150,2±17,75	>0,5	<0,01	<0,01
р <sub>0</sub>	>0,5	>0,25	<0,01			
Кининазы, мкмоль/л·мин	1,9±0,14	1,9±0,23	2,7±0,31	>0,5	<0,05	<0,05
р <sub>0</sub>	>0,5	>0,5	>0,5			

Примечание. Здесь и в табл.3 р<sub>0</sub> — достоверность различия показателей контрольной группы и у больных.

Показатели калликреин-кининовой системы плеврального экссудата у больных с острой эмпиемой плевры в зависимости от тяжести воспалительного процесса

Показатели	Степени тяжести течения процесса			$P_{1-2}$	$P_{2-3}$	$P_{1-3}$
	средней тяжести (1)	тяжелое (2)	септического (3)			
Кининоген, мкмоль/л	0,7±0,10	0,4±0,10	0,3±0,08	<0,05	<0,01	>0,25
po	<0,001	<0,001	<0,001			
Свободный калликреин, Е/л	0,3±0,18	2,0±1,23	9,5±2,21	>0,1	<0,001	<0,01
po	<0,02	>0,05	<0,001			
Прекалликреин, Е/л	94,6±17,77	35,0±6,65	28,7±4,33	<0,002	<0,002	>0,25
po	<0,001	<0,001	<0,01			
Кининазы, мкмоль/л·мин	0,8±0,09	0,8±0,25	0,9±0,37	>0,5	>0,5	>0,5
po	<0,001	<0,001	<0,001			

ниногена и увеличением активности кининаз и свободного калликреина.

Как видно из табл.3, по мере нарастания тяжести болезни в плевральном экссудате при тяжелом и септическом течении уровни прекалликреина и кининогена были ниже аналогичных показателей при среднетяжелом течении. Особенно значительным был рост активности свободного калликреина в плевральной полости при септическом течении, превышая аналогичные показатели при среднетяжелом в 31,7 раза, а при тяжелом — в 4,8 раза. При этом по мере прогрессирования воспалительного процесса в плевральной полости не отмечено повышения кининазной активности.

Таким образом, у больных с острой эмпиемой плевры наблюдается выраженный дисбаланс в процессах кининообразования и кининоразрушения непосредственно в плевральной полости. На фоне значительного увеличения процессов кининообразования, связанного со снижением уровней кининогена, прекалликреина и повышением активности свободного калликреина, отмечается отсутствие повышения кининазной активности,

инактивирующей кинины. Столь выраженный дисбаланс кининазной активности в плевральной полости, особенно у пациентов с септическим течением воспалительного процесса, видимо, связан с наличием тяжелого эндотелиоза и потерей эндотелием сосудов легких брадикининактивирующей функции.

Учитывая выраженную активацию кининогенеза в плазме крови и в очаге воспаления у больных с острой эмпиемой плевры, отличающуюся при различных степенях активности воспалительного процесса, представлялось целесообразным проанализировать состояние калликреин-кининовой системы при различных исходах воспаления.

У умерших пациентов наблюдается очень выраженное увеличение интенсивности кининообразования в плазме крови, проявляющееся снижением кининогена и прекалликреина и повышением активности свободного калликреина и кининаз (табл.4). Так, уровень кининогена и прекалликреина был снижен у умерших по сравнению с аналогичными показателями у хронических больных в 1,8 и 1,5 раза и у выздоровевших пациентов

Таблица 4

Показатели калликреин-кининовой системы плазмы крови у с больных острой эмпиемой плевры в зависимости от клинических исходов воспалительного процесса

Тесты	Исходы			$P_{1-2}$	$P_{1-3}$	$P_{2-3}$
	смерть (1)	хронизация (2)	выздоровление (3)			
Кининоген, мкмоль/л	1,4±0,19	2,5±0,14	2,1±0,22	<0,001	<0,05	>0,1
po	<0,02	<0,001	>0,5			
Свободный калликреин, Е/л	32,3±6,75	12,1±1,50	7,3±1,93	<0,01	<0,002	>0,05
po	>0,05	>0,05	<0,01			
Прекалликреин, Е/л	138,0±22,43	248,8±14,90	212,7±15,26	<0,001	<0,02	>0,25
po	>0,05	<0,001	>0,1			
Кининазы, мкмоль/л·мин	3,2±0,22	2,3±0,34	2,2±0,13	<0,05	<0,001	>0,5
po	<0,002	<0,001	>0,25			

Примечание. Здесь и в табл.5 po — достоверность различия показателей у больных до и после лечения.

Показатели калликреин-кининовой системы плеврального экссудата у больных с острой эмпиемой плевры в зависимости от клинических исходов воспалительного процесса

Тесты	Исходы			$P_{1-2}$	$P_{1-3}$	$P_{2-3}$
	смерть (1) $n=4$	хронизация (2) $n=11$	выздоровление (3) $n=16$			
Кининоген, мкмоль/л	0,62±0,08	0,5±0,15	0,3±0,07	>0,05	>0,25	>0,25
$p_0$	<0,01	>0,5	>0,05			
Свободный калликреин, Е/л	12,8±1,70	1,1±0,41	0,003±0,029	<0,001	<0,001	<0,02
$p_0$	<0,001	<0,05	<0,001			
Прекалликреин, Е/л	27,1±6,00	47,0±11,07	7,5±4,13	>0,1	<0,02	<0,01
$p_0$	<0,01	>0,25	<0,001			
Кининазы, мкмоль/л.мин	0,6±0,32	0,3±0,09	0,1±0,07	>0,25	>0,1	>0,05
$p_0$	>0,25	<0,002	<0,001			

в 1,8 и 1,5 раза, а активность свободного калликреина и кининаз повышена у хронических больных соответственно в 2,7 и 4,4 раза и у выздоровевших пациентов в 1,4 и 1,5 раза.

В плевральном экссудате отмечена тесная взаимосвязь снижения уровней активности свободного калликреина и кининаз с исходами воспалительного процесса (табл.5). Так, уровень свободного калликреина в плевральной полости у умерших пациентов значительно превышал аналогичные показатели у хронических больных и выздоровевших пациентов. При этом не отмечено роста кининазной активности в плевральной полости у умерших больных, а необходимо заметить, что у двух из четырех погибших пациентов активность кининаз в плевральной полости вообще была равна нулю.

Соотношение активностей свободного калликреина и кининаз показывает значительное превышение этого показателя у умерших больных по сравнению с аналогичными данными в плевральной полости у хронических больных и выздоровевших пациентов (табл.6)

Так, исследование состояния калликреин-кининовой системы плазмы крови и плеврального экссудата позволяет объективно судить о тяжести воспалительного

процесса и прогнозировать течение заболевания при острых эмпиемах плевры и пиопневмотораксе.

### Выводы

1. Исследование состояния калликреин-кининовой системы плазмы крови и плеврального экссудата является объективным критерием оценки тяжести и прогнозирования течения воспалительного процесса при эмпиемах плевры и пиопневмоторакса.
2. Благоприятный исход эмпиемы плевры и пиопневмоторакса наблюдается при умеренном снижении в плевральном экссудате уровней прекалликреина и кининогена, повышении активности свободного калликреина при сохраненной активности кининаз.
3. Прогноз эмпием плевры и пиопневмоторакса неблагоприятен при резком уменьшении в плевральном экссудате уровней прекалликреина и кининогена, значительном повышении активности свободного калликреина при отсутствии или снижении кининазной активности.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Бирюков Ю.В., Бронская Л.К., Юдин А.Л. Некоторые клинические и рентгенологические аспекты диагностики послеоперационной эмпиемы плевры в легочной хирургии // Грудная и серд.-сосуд. хир.— 1991.— № 6.— С.52—54.
2. Гапонюк П.Я., Умарходжаев Е.М. Биологический метод определения кининазной активности в норме и при патологии // Пат. физиол.— 1969.— № 5.— С.80—82.
3. Добровольский С.Р., Григорьева С.П. Комбинированные резекции в хирургии рака легкого // Хирургия.— 1992.— № 3.— С.12—17.
4. Дьяченко Т.Ю., Муромский Ю.А. Прогнозирование операционного риска в хирургии легких // Грудная и серд. сосуд. хир.— 1990.— № 11.— С.65—58.
5. Колесников И.С., Щерба Б.В., Межевикин Н.И., Шалаев С.А. Оперативные вмешательства при раке легкого.— Л., 1975.
6. Кольцун С.С. Прогнозирование послеоперационного состояния больных хроническими гнойными заболеваниями легких: Автореф. дис. ... канд. мед. наук.— М., 1981.
7. Кургузов О.П., Успенский Л.В., Павлов Ю.В., Аблицов Б.А. Прогнозирование и профилактика послеоперационных эмпием плевры при радикальных операциях на легких // Грудная и серд. сосуд. хир.— 1990.— № 2.— С.44—47.

Таблица 6

Соотношение активности свободного калликреина и кининаз плазмы крови и плеврального экссудата у больных с острой эмпиемой плевры при различных исходах воспалительного процесса

Исходы	Исследуемая среда	Соотношение
Смерть	Плазма крови	10,1:1,0
	Плевральный экссудат	21,3:1,0
Хронизация	Плазма крови	5,3:1,0
	Плевральный экссудат	3,7:1,0
Выздоровление	Плазма крови	3,1:1,0
	Плевральный экссудат	0,03:1,0

8. Лукомский Г.И. Неспецифические эмпиемы плевры.— М., 1976.
9. Отс О.Н., Бирюков Ю.В., Бронская Л.К. Результаты оперативного лечения эмпиемы плевры после резекции легкого и пневмонэктомии // Грудная и серд.-сосуд. хир.— 1991.— № 5.— С.45—48.
10. Пасхина Т.С., Гуликова О.М., Егорова Т.П. и др. Определение брадикинина при помощи биологических и хроматографических методов // Современные методы в биохимии.— М., 1968.— С.205—231.
11. Путов Н.В., Левашев Ю.Н., Коханенко В.В. Пиопневмоторакс.— Кишинев, 1988.
12. Стилиди И.С. Экстренные повторные операции при раке легкого // Грудная и серд.-сосуд. хир.— 1992.— № 11—12.— С.48—51.
13. Стручков В.И., Недвецкая Л.М., Бочарова В.М. Гнойные заболевания легких.— М., 1987.
14. Чхетия Н.Ш. Профилактика острых пострезекционных эмпием плевры при хронических нагноительных заболеваниях легких: Автореф. дис. ... канд. мед. наук.— Тбилиси, 1983.

Поступила 03.04.98.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1998

УДК 616.248-07:616.15-073

*А.П.Погромов, А.А.Белов, О.А.Цветкова, В.М.Гукасов*

## КИНЕТИКА $Fe^{2+}$ -ИНДУЦИРОВАННОЙ ХЕМИЛЮМИНЕСЦЕНЦИИ ПЛАЗМЫ ПРИ АТОПИЧЕСКОЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЕ И ДРУГИХ ПРОЯВЛЕНИЯХ АТОПИИ

Кафедра внутренних болезней № 2 1-го лечебного факультета ММА им И.М.Сеченова

KINETICS OF  $Fe^{2+}$ -INDUCED PLASMA CHEMILUMINESCENCE IN ATOPIC ASTHMA AND OTHER ATOPY MANIFESTATIONS

*A.P.Pogromov, A.A.Belov, O.A.Tsvetkova, V.M.Gukasov*

### Summary

Seventeen patients with atopy symptoms (rhinitis, hay fever, allergic dermatitis) and without either clinical or spirometric bronchoconstriction signs have been examined along with 25 patients with mild atopic bronchial asthma exacerbation (ABA) and a control group of 15 healthy subjects. All the patients underwent the skin tests with standard set of allergens and the acetylcholine bronchial challenge test (Ach-test). Serum common IgE level have been detected by ELISA test. The antioxidant defence (AOD) condition and its changes during the Ach-test were estimated using indices of kinetics of  $Fe^{2+}$ -induced plasma chemiluminescence (ChL). As it was shown the increase of ChL intensity index was the most expressed in high inflammatory activity cases. It was not found any correlation between ChL intensity, atopy clinical manifestation and IgE level. So it should be possible to define the ChL intensity as non-specific parameter which reflects the increase of free radicals plasma production and its involvement in inflammatory reactions forming. On the other hand a relationship between serum common IgE level and AOD was demonstrated in our investigation. In cases with IgE level higher than 300 U/ml the speed of ChL inhibition (V) was higher and integrated ChL index (ChLI) was lower than in other patients. It was also shown that there was the correlation between non-specific bronchial hyperreactivity and AOD activity. Negative Ach-test results were accompanied by the increase of AOD activity after the test (the increase of V and the reduction of half-fading time of ChL — ChL). The similar AOD-response was found in patients with ABA and low Ach sensitivity, high IgE level and skin sensitization to variety of antigens. On the contrary discordant AOD response (the reduction of V and the increase of ChL) was typical for patients with high Ach sensitivity. The involvement of free radicals and AOD in the initial stage of asthma forming in atopic patients is suggested by this discordant AOD response also in certain patients (35%) with hay fever and/or positive Ach-test. It should be possible to use this laboratory phenomenon to distinguish patients with great risk of asthma development.

### Резюме

Изучена кинетика  $Fe^{2+}$ -индуцированной хемилюминесценции плазмы у 57 обследованных: с обострением атопической бронхиальной астмы, с аллергической риносинусопатией, поллинозом в форме риноконъюнктивального синдрома, атопическим дерматитом и у 15 здоровых доноров. Наряду со стереотипным повышением интенсивности хемилюминесценции при обострении атопических заболеваний, свидетельствующим об активации свободнорадикальных процессов, выявлены различия в исходном состоянии систем антиоксидантной защиты и варианты ответа на ацетилхолиновый тест в зависимости от