

УДК 616.61.

Батырова М.Е., Гиреева Е.Ю., Исаева Т.И., Бурдули Н.М.

Динамика некоторых показателей цитокинового профиля при экссудативном плеврите различной этиологии под воздействием внутривенного лазерного облучения крови (промежуточные результаты)

Batirova M.E., Gireeva E.Yu., Isaeva T.I., Burduli N.M.

Dynamics of some parameters of the cytokine profile in exudative pleuritis of various etiology under intravenous laser blood irradiation (interim results)

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования

«Северо-Осетинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Кафедра внутренних болезней № 5, г. Владикавказ

Цель. Изучение динамики уровня ИЛ-1 β , ИЛ-4, ФНО- α у больных с плевральным выпотом различной этиологии под воздействием низкоинтенсивного лазерного облучения (НИЛИ). **Материал и методы.** Было обследовано 68 больных, имеющих плевральный выпот различной этиологии. Среди них мужчин было 42 человека (61,8%), 26 человек (38,2%) – женщины. Средний возраст составил $67,6 \pm 13,9$ года. Все больные случайным методом были разделены на две группы: контрольную (30 больных) и основную (38 больных). В зависимости от этиологии плеврального выпота больные обеих групп были разделены на три подгруппы. Группу сравнения составили 15 здоровых доноров с сопоставимыми характеристиками по полу и возрасту. Больные контрольной группы получали только медикаментозную терапию в соответствии с этиологией плеврального выпота. Больные основной группы дополнительно в комплексном лечении получали внутривенное лазерное облучение крови (ВЛОК). У всех больных определяли уровень содержания интерлейкина 1 (ИЛ-1 β), интерлейкина 4 (ИЛ-4) и фактора некроза опухоли альфа (ФНО- α) в сыворотке крови до начала терапии в 1–2-й день госпитализации и через 10–14 дней от начала лечения. Содержание уровня цитокинов определяли при помощи тест-систем производства ЗАО «Вектор-Бест» методом твердофазного иммуноферментного анализа с помощью иммуноферментного анализатора Victor2 фирмы PerkinElmer. Лазерная терапия осуществлялась по методике Стоговой Н.А. аппаратом «Матрикс-ВЛОК» («Матрикс», Россия) длиной волны 365 нм, выходной мощностью 1–1,5 мВт. ВЛОК проводилось путем венопункции локтевой вены одноразовой иглой со световодом КИВЛ-01 в непрерывном режиме длительностью 10 минут. Курс лечения составлял 10 процедур. **Результаты.** Содержание ИЛ-1 β до лечения в обеих группах у всех больных в сравнении с показателями здоровых людей было повышено независимо от причины, приведшей к возникновению плеврального выпота. После лечения содержание ФНО- α достоверно снизилось только в основной группе. На фоне лечения в основной группе произошло достоверное повышение уровня ИЛ-4. В контрольной группе достоверной динамики содержания ИЛ-4 не выявлено. **Заключение.** При включении в комплексное лечение больных с плевральным выпотом различной этиологии НИЛИ происходит устранение дисбаланса в соотношении провоспалительных и противовоспалительных цитокинов, что свидетельствует о противовоспалительном действии низкоинтенсивного лазерного излучения. Это дает обоснование эффективности лазерной терапии в комплексном лечении больных с плевральным выпотом различной этиологии. **Ключевые слова:** плевральная жидкость, лазерная терапия, цитокиновый профиль.

Objective. To study the dynamics of IL-1 β , IL-4 and TNF- α levels in patients with pleural effusion of various etiology under low-intensive laser therapy (LILT). **Material and methods.** 68 patients with pleural effusion of various etiology were examined; 42 men (61.8%) and 26 women (38.2%). The average age was $67.6 + 13.9$. All patients were randomly divided into two groups: control group (n = 30) and studied (n = 38). Depending on the etiology of pleural effusion, patients of both groups were divided into three subgroups. Healthy donors in a comparison group (n = 15) were comparable by sex and age. Patients from the control group had only drug therapy according to the etiology of pleural effusion. Patients of the studied group had additionally intravenous laser blood irradiation (ILBI). Levels of interleukin 1 (IL-1 β), interleukin 4 (IL-4) and tumor necrosis factor- α (TNF- α) in blood serum was tested in all patients before therapy on days 1 or 2 after hospitalization and in 10–14 days after therapy onset. To define cytokine levels, test-systems manufactured by ZAO Vector-Best with solid-phase enzyme-linked immunosorbent assay and Victor2 immunoassay analyzer (PerkinElmer firm) were used. Laser therapy technique developed by Stogovaya was performed with Matrix-VLOK (Matrix, Russia) laser device (wavelength 365 nm, output power 1–1.5 mW). For intravenous laser blood irradiation (ILBI), puncture of the ulnar vein with a disposable needle and KIVL-01 light guide was made. Irradiation lasted for 10 minutes in a continuous mode. Laser therapy course had 10 sessions. **Results and discussion.** IL-1 β level before treatment was increased in both groups in all patients compared to healthy subjects, regardless of pleural effusion etiology. After treatment, TNF- α level significantly decreased only in the studied group. One could also see a significant increase of IL-4 level in the studied group. There was no reliable dynamics of IL-4 level in the control group. **Conclusion.** If LILT is included into the complex therapy of patients with pleural effusions of various etiology, one can see a correction of imbalance between pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines, what indicates that LILT has anti-inflammatory effect. So, laser therapy may be recommended for the complex treatment of patients with pleural effusions of various etiology. **Key words:** pleural fluid, laser therapy, cytokine profile.

В клинической практике плевральный выпот редко встречается как самостоятельное заболевание и значительно чаще данное состояние развивается как осложнение основного заболевания. По данным многих исследований, плевральный выпот диагностируют более чем у 20% пациентов, находящихся в стационарах.

Так, при пневмонии плевральный выпот регистрируют в 40–60% случаев, при туберкулезе – в 30–60%, при ТЭЛА – в 40%, при хронической сердечной недостаточности – в 50% случаев. Также плевральный выпот обнаруживают у 7–27% больных ВИЧ-инфекцией, госпитализированных в стационар [1, 2].

Дифференциальная диагностика причин возникновения и развития плеврита включает в себя очень широкий круг заболеваний, что требует использования в дифференциально-диагностическом алгоритме различных клинико-инструментальных методов исследования, вплоть до таких инвазивных методов, как трансторакальная пункционная биопсия и торакоскопия [2, 4].

Проведение указанных процедур не всегда представляется возможным ввиду развития осложнений и наличия технических сложностей. В связи с чем важным является разработка новых клинико-диагностических показателей. В последние годы в диагностике заболеваний плевры все большее внимание уделяется определению уровня цитокинов. Цитокины представляют собой протеины с низкой молекулярной массой и вырабатываются в ответ на различные стимулы, в том числе инфекционные, воспалительные и иммунные [5–11].

В последние десятилетия в лечении различных заболеваний широко используется низкоинтенсивное лазерное излучение (НИЛИ), которое обладает противовоспалительным, иммуномодулирующим, анальгезирующим и рядом других свойств. Однако до настоящего времени остаются неизученными вопросы влияния НИЛИ на цитокиновый профиль у больных с плевральным выпотом [11–13].

В этой связи **целью** нашего исследования было изучение динамики уровня ИЛ-1 β , ИЛ-4, ФНО- α у больных с плевральным выпотом различной этиологии под воздействием низкоинтенсивного лазерного облучения.

Материал и методы

Нами было обследовано 68 больных, имеющих плевральный выпот различной этиологии. Среди них мужчин было 42 человека (61,8%), 26 человек (38,2%) – женщины. Средний возраст составил $67,6 \pm 13,9$ года.

Критериями диагноза «плевральный выпот» являлись наличие жалоб (одышка смешанного характера, чувство нехватки воздуха, кашель, боли в грудной клетке, усиливающиеся при глубоком вдохе и кашле), анамнез заболевания, данные объективного (перкуторного и аускультативного) обследования, рентгенологические и УЗИ-данные. Всем больным проводились плевральные пункции с последующим изучением полученного пунктата.

Все больные случайным методом были разделены на две группы: контрольную (30 больных) и основную (38 больных). В зависимости от этиологии плеврального выпота больные обеих групп были разделены на три подгруппы (табл. 1). При этом, как видно из табл. 1, в основной группе и в контрольной группе преобладали больные, у которых плевральный выпот развивался

вследствие хронической сердечной недостаточности, составив соответственно 23 человека (60,5%) и 16 человек (53,3%), парапневмонический плеврит и плеврит туберкулезной этиологии в нашем исследовании встречался у значительно меньшего количества больных. Группу сравнения составили 15 здоровых с сопоставимыми характеристиками по полу и возрасту.

Больные контрольной группы получали только медикаментозную стандартную терапию в соответствии с этиологией плеврального выпота (ПВ). Больные основной группы дополнительно в комплексном лечении получали внутривенное лазерное облучение крови (ВЛОК).

У всех больных определяли уровень содержания интерлейкина 1 (ИЛ-1 β), интерлейкина 4 (ИЛ-4) и фактора некроза опухоли альфа (ФНО- α) в сыворотке крови до начала терапии в 1–2-й день госпитализации и через 10–14 дней после завершения лечения.

Содержание уровня цитокинов определяли при помощи тест-систем производства ЗАО «Вектор-Бест» методом твердофазного иммуноферментного анализа с помощью иммуноферментного анализатора Victor2 фирмы PerkinElmer.

Лазерная терапия осуществлялась по методике, разработанной Стоговой Н.А., аппаратом «Матрикс-ВЛОК» («Матрикс», Россия) длиной волны 365 нм, выходной мощностью 1–1,5 мВт. Внутривенное лазерное облучение крови (ВЛОК) проводилось путем венопункции локтевой вены одноразовой иглой со световодом КИВЛ-01 в непрерывном режиме длительностью 10 мин. Курс лечения составлял 10 процедур [9].

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с помощью программы Statistica 2007. Достоверность полученных результатов в группах определяли по t-критерию Стьюдента. Различия считали достоверными при вероятности ошибки $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Динамика содержания цитокинов в плазме крови у больных до и после лечения в обеих исследуемых группах представлена в табл. 2.

Как видно из табл. 2, содержание ИЛ-1 β до лечения в обеих группах у всех больных в сравнении с показателями здоровых людей было повышено, независимо от причины, приведшей к возникновению плеврального выпота, что указывает на широкий спектр его биологических функций и участие в развитии заболеваний плевры независимо от этиологии. После лечения произошло достоверное снижение уровня ИЛ-1 β во всех подгруппах основной группы, в то время как в контрольной группе данные изменения носили недостоверный характер. Так, у больных основной группы с хронической сердечной недостаточностью уровень ИЛ-1 β достоверно снизился с $266,18 \pm 5,82$ до $241,8 \pm 4,1$ пг/мл ($p = 0,001$), у лиц с парапневмоническим плевральным выпотом – с $268,31 \pm 6,4$ до $244,2 \pm 4,45$ пг/мл ($p = 0,003$), а у лиц с туберкулезным плевральным выпотом – с $271,09 \pm 7,43$ до $247,83 \pm 4,4$ пг/мл ($p = 0,002$). В контрольной же группе изменения носили недостоверный характер.

До лечения в основной и контрольной группах во всех подгруппах больных уровень ФНО- α был выше значений

Таблица 1

Распределение больных по этиологии плеврального выпота

Этиология ПВ	Основная группа (n = 38)		Контрольная группа (n = 30)		Группа сравнения (здоровые)
	Абс. число	%	Абс. число	%	
ХСПВ	23	60,5	16	53,3	15 человек
ППВ	8	21,1	8	26,7	
ТПВ	7	18,4	6	20,0	

Таблица 2

Динамика содержания ИЛ-1 β , ФНО- α и ИЛ-4 у больных с ПВ

Группа		Основная группа			Контрольная группа			Группа сравнения (здоровые)
Этиология ПВ		ХСПВ	ППВ	ТПВ	ХСПВ	ППВ	ТПВ	
ИЛ-1 β , пг/мл	До лечения	266,18 \pm 5,82	268,31 \pm 6,4	271,09 \pm 7,43	263,44 \pm 6,7	267,09 \pm 7,96	270,83 \pm 7,18	239,33 \pm 2,28
	После лечения	241,8 \pm 4,1***	244,2 \pm 4,45**	247,83 \pm 4,4**	244,57 \pm 6,9	247,46 \pm 6,63	252,64 \pm 6,73	
ФНО- α , пг/мл	До лечения	278,9 \pm 5,7	290,4 \pm 7,8	292,5 \pm 5,1	277,08 \pm 5,8	290,78 \pm 7,39	291,67 \pm 6,9	260,2 \pm 3,4
	После лечения	258,03 \pm 4,1**	268,23 \pm 5,3*	271,17 \pm 4,8**	262,39 \pm 6,14	272,08 \pm 6,39	273,81 \pm 5,81	
ИЛ-4, пг/мл	До лечения	373,31 \pm 1,76	369,2 \pm 2,10	368,8 \pm 1,36	374,82 \pm 1,98	370,46 \pm 1,7	369,74 \pm 2,63	380,04 \pm 1,7
	После лечения	379,08 \pm 1,74*	377,8 \pm 2,68*	375,96 \pm 1,76**	381,38 \pm 3,07	375,8 \pm 2,74	376,52 \pm 2,51	

Примечание. * – $p < 0,5$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$ – различия до и после лечения в пределах одной группы.

данного показателя у здоровых людей. После лечения содержание ФНО- α достоверно снизилось только в основной группе. Так, у лиц с явлениями хронической сердечной недостаточности уровень ФНО- α достоверно снизился с $278,9 \pm 5,7$ до $258,03 \pm 4,1$ пг/мл ($p = 0,004$), у лиц с парапневмоническим выпотом – с $290,4 \pm 7,8$ до $268,23 \pm 5,3$ пг/мл ($p = 0,021$) и у больных с туберкулезным плевральным выпотом – с $292,5 \pm 5,1$ до $271,17 \pm 4,8$ пг/мл ($p = 0,003$).

Динамики содержания ФНО- α после лечения в контрольной группе нами не выявлено.

Уровень ИЛ-4, как видно из данных табл. 2, на фоне лечения больных основной группы имеет тенденцию к достоверному повышению. В то время как в контрольной группе достоверной динамики содержания ИЛ-4 нами выявлено не было.

Так, после лечения у больных основной группы с плевральным выпотом при хронической сердечной недостаточности содержание ИЛ-4 повысилось с $373,31 \pm 1,76$ до $379,08 \pm 1,74$ пг/мл ($p = 0,022$), у больных с парапневмоническим плевральным выпотом с $369,2 \pm 2,1$ до $377,8 \pm 2,68$ пг/мл ($p = 0,014$) и у лиц с туберкулезным плевральным выпотом с $368,8 \pm 1,36$ до $375,96 \pm 1,76$ пг/мл ($p = 0,002$).

Тенденцию к достоверному снижению содержания уровня провоспалительных и повышение противовоспалительных цитокинов на фоне НИЛИ в основной группе больных мы расцениваем как более выраженный признак уменьшения активности воспалительного процесса, что объясняется известным противовоспалительным эффектом лазерного облучения [9–12].

Данные нашего исследования демонстрируют, что включение лазерного излучения в комплексную терапию больных с плевральным выпотом различной этиологии сопровождалось также улучшением клинического течения заболевания. Так, нами отмечено, что у больных основной группы уже после 3–4-й процедуры отмечалось уменьшение проявлений воспалительного процесса и интоксикационного синдрома: нормализовалась температура тела, менее выраженными становились одышка и потливость, увеличивалась толерантность к физической нагрузке. В то время как в группе больных, получавших только медикаментозную терапию, вышеуказанные изменения наблюдались в более поздние сроки.

Выводы

Таким образом, суммируя результаты полученных нами данных о влиянии лазерного облучения крови на содержание цитокинов у больных с плевральным выпотом различной этиологии, можно заключить, что происходит устранение дисбаланса в соотношении провоспалительных и противовоспалительных цитокинов, за счет достоверного снижения содержания таких провоспалительных цитокинов, как интерлейкин-1 и фактора некроза опухоли- α и повышения содержания противовоспалительного интерлейкина-4, что свидетельствует о противовоспалительном действии низкоинтенсивного лазерного излучения и повышает эффективность комплексной терапии, способствуя уменьшению скорости накопления и количества жидкости в плевральной полости за счет уменьшения процессов воспаления, тогда как только медикаментозная терапия сопровождается лишь частичным устранением дисбаланса в системе цитокинов.

Результаты нашего исследования позволяют патогенетически обосновать более широкое использование низкоинтенсивного лазерного излучения в комплексном лечении плевритов различной этиологии.

Литература

1. Бурдули Н.М., Батырова М.Е. Динамика уровня аденозиндезаминазы в плевральной жидкости под влиянием низкоинтенсивного лазерного излучения // Лазерная медицина. – 2015. – Т. 19. – Вып. 1. – С. 13–15.
2. Бурдули Н.М., Пилиева Н.Г. Изменение состояния микроциркуляторного русла у больных внебольничной пневмонией и возможности их коррекции // Владикавказский медико-биологический вестник. – 2007. – Т. 7. – Вып. 13. – С. 218–221.
3. Григорук О.Г., Лазарев А.Ф., Бабулина Л.М. Диагностическая ценность цитологического метода при исследовании клеточного состава плевральной жидкости // Пульмонология. – 2007. – № 3. – С. 66–71.
4. Громова А.Ю., Симбирцев А.С. Полиморфизм генов семейства IL-1 человека // Цитокины и воспаление. – 2005. – № 4. – Вып. 2. – С. 3–12.
5. Игонин В.А., Дмитращенко А.А. и др. Дифференциальная диагностика плевральных выпотов // Клиническая медицина. – 2009. – № 7. – С. 56–59.
6. Малиев Б.М., Шестерина М.В. Лазеры во фтизиопульмонологии. – М.: Фирма «Техника», 2001. – 301 с.
7. Москвин С.В., Буйлин В.А. Основы лазерной терапии. – Тверь: Триада, 2006. – 251 с.
8. Подгурская Е.П. Цитокиновый профиль у больных плевральным выпотом // Омский научный вестник. – 2006. – № 10. – С. 41–44.

9. Стогова Н.А., Тохтин Н.С., Семьнин Н.А. Лазертерапия у больных с воспалительным плевральным выпотом // Проблемы туберкулеза. – 1997. – № 4. – С. 38–40.
10. Юрьева Е.А. Особенности иммунологических параметров крови и плеврального экссудата при туберкулезном плеврите // Туберкулез и болезни легких. – 2011. – № 7. – С. 55–60.
11. Akarsu S. The differential diagnostic values of cytokine levels in pleural effusions // Mediators Inflamm. – 2005. – Vol. 1. – P. 2–8.
12. Leslie K. Pathology of the pleura // Clin. Chest Med. – 2006. – № 27. – т. 2. – P. 157–180.
13. Light R.W. Parapneumonic effusions and empyema // Proc Am Thorac Soc. – 2006. – № 3. – P. 75–80.

Поступила в редакцию 02.07.2017 г.

Для контактов: Батырова Мадина Ермаковна
E-mail: bme1985@mail.ru

УДК 616-001.45-616-72

Шин Е.Ф., Елисеенко В.И., Сорокатый А.А.

Влияние фотодинамической терапии с фотодитазином, комплексированным с амфифильными полимерами на репаративные процессы

Shin E.F., Yeliseenko V.I., Sorokaty A.A.

Effects of photodynamic therapy with Photoditazine combined with amphiphilic polymers at reparative processes

ФГБУ «ГНЦ ЛМ им. О.К. Скобелкина ФМБА России», г. Москва, Россия

Цель. Улучшить результаты хирургического лечения больных с гнойными ранами мягких тканей применением лазерной фотодинамической терапии фотосенсибилизатором фотодитазином в комплексе с водорастворимым амфифильным полимером, иммобилизованным на наночастицах гидроксиапатита, используемым в виде геля. Исследование основано на результатах комплексного обследования и лечения 100 пациентов с гнойными ранами мягких тканей. Основную группу составили 50 пациентов, которым проводилась фотодинамическая терапия (ФДТ) с комплексом фотодитазин-амфифильный полимер, иммобилизованный на наночастицах гидроксиапатита, в виде геля. Контрольную группу составили 50 пациентов, получавших традиционную терапию. Во время операции гистологическая картина была одинакова в обеих исследуемых группах. Стенки и дно раны представлены деструктивными некротическими тканями, обильно инфильтрированными полиморфноядерными лейкоцитами. В опытной группе гистологическое исследование биоптатов гнойных ран после ФДТ показало более быстрое очищение раневой поверхности от гнойно-некротических масс и формирование грануляционной ткани, чем при традиционном способе лечения. На 7-е сутки в контрольной группе отмечалось сокращение раневого канала, уменьшение объема фибринозно-некротических масс и степени нейтрофильной инфильтрации. На границе с неизменными тканями выявлялась грануляционная ткань. При ФДТ в эти же сроки происходило уменьшение объема фибринозно-лейкоцитарного слоя, созревание грануляционной ткани с увеличением количества макрофагов, фибробластов. Результаты морфологических исследований показали, что лазерная фотодинамическая терапия гнойных ран мягких тканей с фотодитазином в комплексе с амфифильным полимером по сравнению с традиционным лечением способствует увеличению фагоцитарной активности макрофагов, эффективному снижению бактериальной обсемененности тканей, ускорению формирования и созревания грануляционной ткани. *Ключевые слова:* фотодинамическая терапия, гнойная рана, фотосенсибилизатор.

Objective. To improve outcomes of surgical treatment of patients with purulent wounds in soft tissues using laser photodynamic therapy with photosensitizer Photoditazine combined with water-soluble amphiphilic polymers immobilized on hydroxyapatite nanoparticles in a form of gel. Findings of a comprehensive examination of 100 patients with purulent wounds in soft tissues were analyzed in the study. *Materials and methods.* Patients were divided into two groups: studied group (n-50) in which patients had photodynamic therapy (PDT) with Photoditazine combined with amphiphilic polymers immobilized on hydroxyapatite nanoparticles in gel form and controls (n-50) who had traditional therapy. Walls and the bottom of the wound were covered with destructive necrotic tissues abundantly infiltrated with polymorphonuclear leukocytes. *Results.* In the studied group, histological examination of purulent wound biopsy specimens showed a more rapid clearance of wound surface from purulent necrotic masses and more rapid formation of granulation tissue comparing to the controls who had traditional therapy. On the 7th day, in the control group one could see a contraction of wound channel, less fibrino-necrotic masses and less neutrophil infiltration. The granulation tissue was seen at the border with intact tissues. On the same day, in PDT group, one could see a decreased volume of the fibrinose-leukocyte layer, maturation of the granulation tissue with more macrophages and fibroblasts. If to compare with traditional treatment, laser photodynamic therapy of purulent wounds in soft tissues with Photoditazine combined with the amphiphilic polymer increases phagocytic activity of macrophages, effectively decreases bacterial tissue contamination and accelerates the formation and maturation of granulation tissue as it has been shown by morphological studies. *Key words:* photodynamic therapy, purulent wound, photosensitizer.

Введение

Одним из современных и перспективных методов лечения гнойных ран является фотодинамическая терапия (ФДТ) [11, 12].

В последние годы появились сообщения, что ФДТ не только не замедляет заживление раневых дефектов

различного генеза, но и вызывает их ускоренную регенерацию и стимулирует микроциркуляцию [2, 3, 8, 16]. Проведенные исследования показывают, что фотодинамическое воздействие оказывается губительным не только для целого ряда видов патогенной микрофлоры, но даже и для антибиотико-резистентных штаммов зо-