

БОЛЕЗНИ ПЛЕВРЫ

РОССИЙСКОЕ РЕСПИРАТОРНОЕ ОБЩЕСТВО



Главный редактор серии РРО А.Г. Чучалин

А.Г. Чучалин, Я.Н. Шойхет, М.М. Абакумов

БОЛЕЗНИ ПЛЕВРЫ



ООО «Издательское предприятие «Атмосфера»

Москва

2018

ББК 54.1я73
Ч965
УДК 616В

Чучалин А.Г., Шойхет Я.Н., Абакумов М.М.

Ч965 Болезни плевры: Монография (Серия монографий Российского респираторного общества). — М.: Издательское предприятие «Атмосфера», 2018. — 276 с., ил.

ISBN 978-5-902123-73-6

В монографии фундаментальной серии Российского респираторного общества представлены актуальные аспекты диагностики и лечения поражений плевры, в частности плевральных выпотов различной этиологии. Наряду с данными физиологии, патофизиологии, патоморфологии и клиническими проявлениями описаны рентгенологические и биохимические показатели, представлена дифференциальная диагностика транссудативных и экссудативных выпотов при разных заболеваниях, в том числе хилотораксе, гемотораксе. Изложены диагностические и терапевтические методики, особенности систем дренирования плевральной полости.

Для терапевтов, пульмонологов, фтизиатров, хирургов, онкологов, реаниматологов.

ISBN 978-5-902123-73-6

© Авторский коллектив, 2018 г.
© ООО «Издательское предприятие «Атмосфера», 2018 г.

Ответственный редактор Г.В. Ходасевич
Технический редактор Н.Л. Хлебов
Корректор Л.С. Бражникова
Обработка иллюстраций Я.И. Терёшин

Подписано к печати 24.09.2018 г.
Формат 70 × 100 ¹/₁₆
Печать офсетная
Печ. л. 17,25
Тираж 1000 экз.
Заказ 1488

ООО «Издательское предприятие
«Атмосфера»,
127018, г. Москва, ул. Суховский Вал,
д. 5, стр. 15
<http://atm-press.ru>

Отпечатано в ООО «Типография Парадиз»
<http://www.paradiz.ru>

ISBN 978-5-902123-73-6



АВТОРСКИЙ КОЛЛЕКТИВ

Чучалин Александр Григорьевич – д.м.н., профессор, академик РАН, заведующий кафедрой госпитальной терапии ПФ ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» МЗ РФ, председатель правления Российского респираторного общества, Москва.

Шойхет Яков Нахманович – д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, заведующий кафедрой факультетской хирургии им. профессора И.И. Неймарка, госпитальной хирургии с курсом хирургии ДПО ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» МЗ РФ, Барнаул.

Абакумов Михаил Михайлович – д.м.н., профессор, главный аналитик ГБУЗ г. Москвы «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского» ДЗ г. Москвы.

ОГЛАВЛЕНИЕ

Предисловие	10
<i>А.Г. Чучалин, Я.Н. Шойхет</i>	
Основные сокращения	12
Глава 1. Анатомия плевры	13
<i>А.Г. Чучалин, Я.Н. Шойхет</i>	
Глава 2. Физиология плевры и плевральной полости	17
2.1. Функционально-структурная характеристика	17
<i>А.Г. Чучалин, Я.Н. Шойхет</i>	
2.2. Движение жидкости и белка в плевральной полости	18
<i>А.Г. Чучалин, Я.Н. Шойхет</i>	
2.3. Плевральное давление	21
<i>Я.Н. Шойхет</i>	
Глава 3. Патофизиология плевральной полости	22
3.1. Плевральный выпот	22
<i>А.Г. Чучалин, Я.Н. Шойхет</i>	
3.2. Влияние плеврального выпота на легочную функцию	24
<i>А.Г. Чучалин, Я.Н. Шойхет</i>	
3.3. Инфекционные процессы и воспаление плевральной полости	25
<i>А.Г. Чучалин, Я.Н. Шойхет, Е.А. Цеймах</i>	
3.4. Иммунология	28
<i>А.Г. Чучалин, Я.Н. Шойхет</i>	
3.5. Фармакокинетика лекарственных средств в плевральной полости	28
<i>А.Г. Чучалин, Я.Н. Шойхет</i>	
Глава 4. Клинические формы плеврального выпота	29
<i>А.Г. Чучалин, Я.Н. Шойхет</i>	
4.1. Транссудат плевральной полости	29
4.1.1. Плевральный выпот при болезнях сердца	29
4.1.2. Гидроторакс при циррозе печени	31
4.1.3. Плевральный выпот при нефротическом синдроме	32
4.1.4. Перитонеальный диализ и плевральный выпот	33
4.1.5. Плевральный выпот при обструкции мочевыводящих путей (уриноторакс)	33
4.1.6. Микседема и плевральный выпот	33
4.1.7. Другие причины транссудата	33

4.2. Экссудативный плевральный выпот	34
4.2.1. Плевральный выпот при злокачественных новообразованиях	34
4.2.2. Плевральный выпот при заболеваниях сосудов, тромбоэмболии легочной артерии	41
4.2.3. Выпот при заболеваниях соединительной ткани	42
4.2.4. Ревматоидный артрит и плевральный выпот	42
4.2.5. Плеврит при системной красной волчанке	42
4.2.6. Плевральный выпот при других воспалительных заболеваниях	43
4.2.7. Плевральный выпот при саркоидозе	43
4.2.8. Плевральный выпот при уремии	43
4.2.9. Плевральный выпот после травмы сердца, инфаркта миокарда (синдром Дресслера)	43
4.2.10. Синдром Мейса	44
4.2.11. Выпот при иммунокомпрометированных состояниях	44
4.2.12. Выпот, индуцированный приемом лекарственных средств	46
4.2.13. Плевральные выпоты в практике акушеров	48
4.2.14. Плевральный выпот, вызванный заболеваниями органов пищеварения	49
4.2.15. Плевральный выпот при разрывах диафрагмы и заболеваниях селезенки	54
4.2.16. Плевральный выпот после хирургических вмешательств	54
Глава 5. Диагностика плеврального выпота	58
5.1. Основные подходы к диагностике плеврального выпота и ведению больных с заболеваниями плевры	58
<i>А.Г. Чучалин, Я.Н. Шойхет</i>	
5.2. Алгоритм диагностики плеврального выпота	60
<i>А.Г. Чучалин, Я.Н. Шойхет</i>	
5.3. Дифференциальная диагностика плеврального выпота	62
<i>А.Г. Чучалин, Я.Н. Шойхет</i>	
5.4. Манометрия плеврального выпота	74
<i>А.Г. Чучалин, Я.Н. Шойхет</i>	
5.5. Визуализация плеврального выпота	74
<i>А.Г. Чучалин, Я.Н. Шойхет, В.К. Коновалов, В.Г. Колмогоров</i>	
5.6. Инвазивное исследование	82
<i>А.Г. Чучалин, Я.Н. Шойхет</i>	
5.7. Патоморфологические исследования	83
<i>А.Ф. Лазарев, О.Г. Григоруц, С.В. Дударенко, А.М. Авдальян</i>	
5.7.1. Характеристика опухолеподобных и воспалительных процессов плевры	84
5.7.2. Дифференциальная цитологическая диагностика неопухолевых плевритов	86
Глава 6. Инфекционные заболевания плевры	94
<i>А.Г. Чучалин, Я.Н. Шойхет, Е.А. Цеймах</i>	
6.1. Этиология	95
6.2. Патогенез и патофизиология	96
6.3. Клинические проявления и течение инфекционного заболевания плевры	99
6.4. Диагностика	99
6.4.1. Клинико-лабораторные исследования	100
6.4.2. Лучевая диагностика	100
6.4.3. Бронхоскопия	103
6.4.4. Пункция инфицированных полостей плевры	104
6.5. Дифференциальная диагностика	105
6.6. Лечение	107
6.6.1. Общие принципы лечения	107
6.6.2. Удаление гнойного содержимого плевральной полости и ее санация	110

6.6.3. Дренирование плевральной полости	112
6.6.4. Внутривнутриплевральная тромболитическая терапия	114
6.6.5. Хирургические методы лечения	118
6.7. Туберкулезный плеврит	122
6.7.1. Определение	122
6.7.2. Клиническая картина	122
6.7.3. Лучевая диагностика	123
6.7.4. Обоснование диагноза	125
6.7.5. Лечение	126
6.8. Актиномикоз. Нокардиоз. Грибковые инфекции	127
6.9. Вирусные инфекции	129
6.10. Паразитарные инвазии	130
6.11. Атипичная инфекция	130
Глава 7. Фиброторакс	131
<i>А.Г. Чучалин, Я.Н. Шойхет</i>	
7.1. Патогенез	131
7.2. Клинические проявления и диагностика	133
7.3. Лечение	134
Глава 8. Гемоторакс	135
<i>А.Г. Чучалин, Я.Н. Шойхет, Е.А. Цеймах</i>	
8.1. Этиология и патогенез	135
8.2. Диагностика	136
8.3. Лечение	137
8.4. Ятрогенный гемоторакс	139
8.5. Гемоторакс как осложнение терапии антикоагулянтами	140
Глава 9. Хилоторакс	149
<i>А.Г. Чучалин, Я.Н. Шойхет</i>	
9.1. Этиология	149
9.2. Патофизиология	151
9.3. Клинические проявления	152
9.4. Диагностика	152
9.5. Дифференциальная диагностика	153
9.6. Лечение	154
9.7. Псевдохилоторакс	155
9.8. Синдром желтых ногтей	156
Глава 10. Пневмоторакс	157
<i>А.Г. Чучалин, Я.Н. Шойхет</i>	
10.1. Патофизиология пневмоторакса	158
10.2. Спонтанный пневмоторакс	158
10.2.1. Первичный спонтанный пневмоторакс	159
10.2.2. Вторичный спонтанный пневмоторакс	163
10.2.3. Лечение спонтанного пневмоторакса	164
10.3. Неспонтанный пневмоторакс	172
10.4. Ятрогенный пневмоторакс	174
10.5. Напряженный пневмоторакс	175

Глава 11.	Асбестообусловленные болезни плевры	177
	<i>А.Г. Чучалин, Я.Н. Шойхет</i>	
Глава 12.	Новообразования плевры (опухоли и кисты)	180
	<i>А.Г. Чучалин, Я.Н. Шойхет, Е.А. Цеймах</i>	
12.1.	Эпидемиология	180
12.2.	Классификация	181
12.3.	Мезотелиальные опухоли	181
12.3.1.	Диффузная злокачественная мезотелиома плевры (мезотелиома)	181
12.3.2.	Локализованная злокачественная мезотелиома	192
12.3.3.	Другие опухоли мезотелиального происхождения	193
12.3.4.	Морфологическая верификация диагноза	194
12.4.	Метастатические опухоли плевры	207
12.4.1.	Эпителиальные метастатические поражения плевры	208
12.5.	Лечение	218
12.6.	Лимфопролиферативная патология	221
12.7.	Мезенхимальные опухоли	225
12.7.1.	Эпителиоидная гемангиоэндотелиома/ангиосаркома	225
12.7.2.	Синовиальная саркома	227
12.7.3.	Солитарная фиброзная опухоль	228
12.7.4.	Другие мезенхимальные опухоли плевры	230
12.7.5.	Опухоль плевры с кальцификацией	230
12.8.	Доброкачественные новообразования плевры	232
Глава 13.	Спонтанная эмфизема средостения	233
	<i>М.М. Абакумов</i>	
13.1.	Этиопатогенез	233
13.2.	Структура заболеваемости. Предрасполагающие и провоцирующие факторы	237
13.3.	Клиническая картина спонтанной эмфиземы средостения	242
13.4.	Объективные методы диагностики и дифференциальная диагностика	244
13.5.	Лечение спонтанной эмфиземы средостения	252
	Список литературы	255

ПРЕДИСЛОВИЕ

Проблема диагностики и лечения болезней плевры в настоящее время характеризуется: возрастающим количеством патологических состояний, при которых в патологический процесс включаются плевральные полости; новыми взглядами на анатомию и физиологию плевры; оптимизацией подходов к лечению.

Ежегодно заболевания плевры диагностируются у 1,5 млн. человек в США и у 200 000–250 000 пациентов в Великобритании [1–3]. В ФРГ заболевания плевры выявляются в течение 1 года почти у 250 000 человек: 300–400 случаев на 100 000 населения [4]. Среди больных, консультируемых пульмонологом, у 25% выявляются патологические изменения со стороны плевры. В индустриально развитых землях ФРГ среди болезней плевры доминируют сердечно-сосудистые заболевания, затем инфекционные и злокачественные опухолевые процессы. У 57% госпитализированных больных с пневмонией имелся плевральный выпот [4]. В отечественной литературе на поражение плевры при пневмонии впервые указал С.П. Боткин. Он считал, что поражения плевры встречаются у 30% всех больных с пневмонией.

Ряд подходов к патогенезу, диагностике и лечению заболеваний плевры нуждается в пересмотре с позиции новых взглядов на анатомию, физиологию и патофизиологию плевры и плевральной полости. В то же время информации о патогенезе и патоморфологии плевры недостаточно [5].

Обследование больных с патологией плевры нередко носит поверхностный характер [5]. Дифференциальная диагностика обычно проводится с большой группой заболеваний. Узконаправленная специализация врачей, разделение медицины на отдельные специальности зачастую делает диагностический процесс неполным. В аспекте дифференциальной диагностики остается недостаточной иммунологическая и бактериологическая верификация болезней; иммуногистохимическая характеристика биопсийного материала часто не проводится.

Эффективность лечения неспецифических заболеваний плевры, а также туберкулезного плеврита остается низкой [5]. Лечение нередко не носит патогенетического характера. Тальк, предложенный в 1935 г. для лечения злокачественных плевритов, до сих пор остается стандартом в терапии. Очень мало заболеваний, в лечении которых применяются современные методики, а некоторые из методик предложены 80 лет назад [3, 6].

Вместе с тем в последние годы благодаря данным исследований в области морфологии, физиологии и патофизиологии плевры и плевральной полости сформировались новые подходы к диагностике и лечению заболеваний плевры, позволяющие повысить эффективность их лечения, улучшить исходы болезней.

Авторы выражают признательность за участие в написании отдельных разделов д.м.н. Лазареву А.Ф. – директору Алтайского филиала Российского онкологического научного центра им. Н.Н. Блохина, д.б.н. Григорук О.Г. – старшему научному сотруднику Алтайского филиала Российского онкологического научного центра им. Н.Н. Блохина, д.м.н. Дударенко С.В. – зав. отделом терапии и интегрированной медицины Всероссийского центра экстренной и радиационной медицины им. А.М. Никифорова МЧС России (Санкт-Петербург), д.м.н. Авдаляну А.М. – старшему научному сотруднику Алтайского филиала Российского онкологического научного центра им. Н.Н. Блохина (цитологическая диагностика; патоморфологические исследования); д.м.н., проф. Коновалову В.К. – профессору кафедры онкологии и радиационной медицины Алтайского государственного медицинского университета, к.м.н. Колмогорову В.Г. – зав. отделом лучевой диагностики Алтайского диагностического центра (лучевая диагностика), д.м.н., проф. Цеймаху Е.А. – зав. кафедрой общей хирургии, топографической анатомии с оперативной хирургией Алтайского государственного медицинского университета.

ОСНОВНЫЕ СОКРАЩЕНИЯ

ВАТО	– видеоассистированная тора- коскопическая операция	ТЭЛА	– тромбоэмболия легочной артерии
ГКС	– глюкокортикостероиды	УЗИ	– ультразвуковое исследо- вание
ЗМП	– злокачественная мезотелио- ма плевры	ФНО-α	– фактор некроза опухоли α
ИВЛ	– искусственная вентиляция легких	ФЭГДС	– фиброэзофагогастроуде- носкопия
ИЛ	– интерлейкин	ХСН	– хроническая сердечная недостаточность
КТ	– компьютерная томография	ЭРХПГ	– эндоскопическая ретро- градная холангиопанкреа- тография
КТВР	– КТ высокого разрешения	^{18}FDG	– 18-флюорододезоксиглюкоза
ЛДГ	– лактатдегидрогеназа	MinIP	– minimum intensity projection (проекция минимальной интенсивности)
МРТ	– магнитно-резонансная то- мография	MIP	– maximum intensity projection (проекция максимальной интенсивности)
МСКТ	– мультиспиральная КТ	SIRS	– systemic inflammatory res- ponse syndrome (синдром системного воспалитель- ного ответа)
ОРДС	– острый респираторный дистресс-синдром	SMRP	– soluble mesothelin-related peptides (мезотелий-связан- ные белки в сыворотке)
ПЦР	– полимеразная цепная реак- ция		
ПЭТ	– позитронно-эмиссионная томография		
ПЯЛ	– полиморфноядерные лей- коциты		
СКВ	– системная красная волчанка		
СКТ	– спиральная КТ		
ТФР-β	– трансформирующий фактор роста β		

АНАТОМИЯ ПЛЕВРЫ

Плевра расположена в грудной клетке, представляющей вертикальную конусообразную полость с углублением на диафрагме, которая работает как насос на каудальном широком конце [7]. Плевра – закрытое целостное пространство между поверхностью легких и грудной клеткой с диафрагмой, обеспечивающее движение легких во время респираторного цикла [8].

Формирование полости плевры, перикарда, брюшины начинается на 3-й неделе эмбрионального развития; их разделение происходит на 9-й неделе [9]. Образование кист, дивертикулов и дефектов анатомического развития может произойти в результате неполного разделения трех мезодермальных пространств.

Висцеральная плевра плотно прилежит к поверхности легких. Париетальная плевра подразделяется на следующие анатомические зоны [7]:

- реберная плевра, выстилающая внутреннюю поверхность ребер и межреберных мышц;
- диафрагмальная плевра, покрывающая поверхность диафрагмы;
- цервикальная плевра, поднимающаяся к шее, выше I ребра на 2–3 см;
- медиастинальная плевра, прилежащая к структурам средостения.

Плевральная полость закрыта со всех сторон, но способна к расширению пространства, образованного между висцеральной и париетальной плеврой [7]. Правая и левая плевральные полости разделены. Между ними находятся органы и ткани средостения, полость перикарда.

Висцеральная и париетальная плевра имеет толщину 40 мкм.

Плевра разделяется на 5 слоев, состоящих из одного слоя клеток и 4 подклеточных слоев (рис. 1) [7]:

- 1) одиночный слой мезотелиальных клеток;
- 2) тонкий субмезотелиальный слой соединительной ткани, включающий базальную мембрану;
- 3) тонкий суперфициальный эластический слой (часто слитый со вторым слоем);
- 4) свободный слой соединительной ткани (содержит нервы, кровеносные и лимфатические сосуды);
- 5) глубокий фиброэластический слой (часто связанный с нижележащей тканью).

Толщина каждого слоя переменна. Плевральные мембраны покрыты одним слоем мезотелиальных клеток, которые могут быть различной формы, от кубической до плоской, возможно, в зависимости от степени растяжения подлежащей

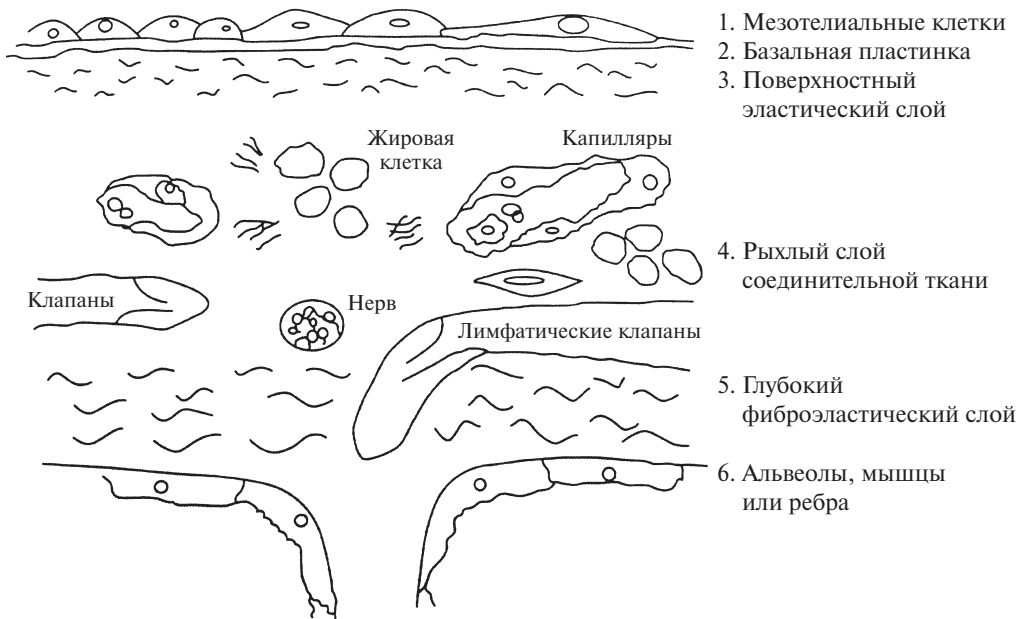


Рис. 1. Схематическое изображение плевры. На световой микроскопии плевра разделена на пять слоев. Начиная с поверхности плевры слои следующие: первый, единственный слой мезотелиальных клеток; второй, тонкий субмезотелиальный слой соединительной ткани; третий, тонкий поверхностный эластический слой; четвертый, рыхлый слой соединительной ткани; пятый, глубокий фиброэластический слой. Толщина слоев варьирует у различных биологических видов в различных регионах, а также индивидуально у особей [7].

субмезотелиальной ткани; апикальная поверхность плевры гетерогенна из-за множества случайно ориентированных микроворсинок [7].

Мезотелиальные клетки имеют толщину около 4 мкм, связаны между собой у поверхности плевры плотными соединениями, у базальной части клеток они соединены межклеточными адгезивными контактами [7]. На поверхности мезотелиальных клеток имеются микроворсинки, которые неравномерно распределены по поверхности плевры. Ворсинки продуцируют большое количество гликопротеинов и гиалуроновой кислоты. Совсем недавно описан феномен формирования сурфактанта на поверхности микроворсинок. Они окружены фосфолипидами, которые собраны в кольцевую форму, т.е. по своей морфологической характеристике напоминают альвеолярный сурфактант. Эти новые открытия проливают свет на взаимодействие обоих листков плевры и объясняют низкое сопротивление при скольжении поверхностей париетального и висцерального листков плевры. Также они увеличивают площадь поверхности метаболической активности и играют важную роль в процессе фагоцитоза.

Мезотелиальные клетки продуцируют гиалуронан, экспрессируют микрофиламенты кератина, окрашиваются отрицательно с антителами, специфичными к эпителию (Veg-EP4, B72.3, Leu.M1, SEA), и окрашиваются положительно для кальретини-

на и мезотелина, что важно для гистохимической и иммуногистохимической идентификации клеток в плевральном выпоте [10]. Клетки лежат на тонкой базальной мембране над соединительной тканью, содержащей в основном коллаген и эластин. В висцеральной плевре больше коллагена в сравнении с эластином, чем в паренхиме легкого, что соотносится с ее ролью механического покрытия [11, 12]. В соединительнотканном слое под висцеральной плеврой также проходят кровеносные и лимфатические сосуды, и он далее сливается с соединительной тканью легкого [11]. Этот слой содержит факторы роста, что важно для регенеративных процессов [13].

Толщина субмезотелиального интерстиция как париетального, так и висцерального листков плевры составляет приблизительно 20 мкм. Однако толщина самих листков плевры значительно различается. Париетальный листок плевры в 5 раз толще, чем висцеральный. Кроме того, он содержит лимфатические стоматы (поры, люки). Плотность лимфатических стомат возрастает в базальных отделах париетальной плевры; они подобно насосу всасывают жидкость, которая депонировалась в плевральной полости. К особенностям париетальной диафрагмальной плевры относятся трансдиафрагмальные лимфатические связи, которые обеспечивают переток некоторой части жидкости с брюшины к плевре. В норме плевральное пространство 18–20 мкм шириной; в отдельных местах оно расширяется.

Кровоснабжение париетальной плевры обеспечивается из множества ветвей смежных системных артерий, находящихся в соответствующем регионе [7]:

- реберная плевра кровоснабжается из межреберной и внутренней грудной артерии;
- средостенная плевра кровоснабжается из бронхиальной, верхнедиафрагмальной, внутригрудной и средостенной артерий;
- цервикальная плевра кровоснабжается из подключичной артерии и ее коллатералей;
- диафрагмальная плевра кровоснабжается из верхней диафрагмальной ветви внутренней грудной артерии, заднесредостенной артерии, отходящей от грудной аорты, нижних диафрагмальных артерий, отходящих от брюшной аорты.

Венозное дренирование происходит параллельно ходу артерий в обратном направлении [7]. Большая часть крови дренируется в непарную вену, а меньшая – в верхнюю полую вену. Венозная кровь из диафрагмальных вен поступает либо каудально в нижнюю полую вену, либо краниально в верхнюю полую вену.

Артериальное кровоснабжение висцеральной плевры является предметом споров. Предполагают, что толстая висцеральная плевра кровоснабжается из бронхиальных артерий, однако четких доказательств этого нет [7]. Существует согласованное мнение, что бронхиальные артерии кровоснабжают большую часть плевры, покрывающей средостение, междолевую плевру, часть диафрагмальной плевры. Оставшаяся часть висцеральной плевры, включающая выпуклую часть реберной легочной поверхности, вершину и большую часть диафрагмальной поверхности, кровоснабжается легочными артериями, которые выходят под плеврой из легочной циркуляции [7].

Лимфатическая система обеспечивает дренаж экстраплеврального париетального интерстиция и плевральной полости, в которую открыты лимфатические стоматы

(поры, люки) диаметром 1–40 мкм, связанные напрямую с пристеночными париетальными лимфатическими сосудами и сформированные прерыванием мезотелиального слоя там, где мезотелий прилежит и соединяется с подлежащим лимфатическим эндотелием [14, 15]. Они связывают плевральное пространство с лимфатической системой париетальной плевры, могут собираться группами, образуя кластеры и располагаясь субмезотелиально в виде лакун. Стомата может вместить частицы до размера эритроцита. На вдохе эти поры способны растягиваться, и их архитектура устроена таким образом, что они формируют функциональные односторонние клапаны. Они являются основной системой для выведения плевральной жидкости [16]. Известна их способность удалять и плотные частицы, в том числе клеточные элементы. Жидкость оттекает в лимфатические лакуны, которые затем дренируются по межреберным лимфатическим сосудам в парастернальные или парааортальные лимфоузлы, в грудной лимфатический проток и в венозную систему. Висцеральная плевра имеет широкую лимфатическую сеть, но она не соединяется с плевральной полостью [16]. Лимфоидные клетки располагаются в пределах агрегатов, формирующих локусы Кампмеиер, которые могут иметь иммунную функцию [17, 18].

Плевральная жидкость продуцируется париетальной плеврой, берет свое начало в системном кровотоке. Реабсорбция происходит через лимфатический дренаж исключительно через париетальную плевру. Транспорт через плевру воды и молекул менее 4 нм проходит между мезотелиальными клетками. Частицы более 1000 нм захватываются мезотелиальными клетками, и удаление их возможно лишь с повреждением базальной пластинки.

Только париетальная плевра имеет чувствительные нервные волокна из межреберных и диафрагмальных нервов. Центральный диафрагмальный отдел иннервируется диафрагмальным нервом, и боль там воспринимается на ипсилатеральном плече, иногда как ощущение диспноэ [19]. Кроме того, эти нервные волокна могут участвовать в формировании болевого синдрома после торакотомии, плевродеза [20]. Висцеральная плевра не содержит чувствительных нервных волокон, и боль из-за воспаления, опухоли или катетера, введенного далеко в легкое во время бронхоскопии, локализуется в области прилежащей париетальной плевры.

2.1. Функционально-структурная характеристика

Вероятно, первичная функция плевральной полости – способствовать эффективной механике респираторного цикла: низкое сопротивление тканей при инспирации и экспирации. Если адгезия легкого произошла прямо у грудной стенки, то его расправление и сдувание будет несколько ограничено. Тем не менее в клинических и экспериментальных исследованиях облитерация полости плевры не была ассоциирована с большими нарушениями вентиляционной функции легкого [21, 22]. Наиболее часто снижался дыхательный объем легкого на пораженной стороне, а в одном исследовании также и дыхательный объем противоположного легкого [22, 23]. Если облитерация полости плевры сочетается с утолщением плевры, то изменения функции легкого могут происходить больше из-за фиброторакса, чем из-за облитерации плевральной полости. Висцеральная плевро дает также механическую поддержку легкого, способствуя поддержанию его формы, сдуванию легкого, а также ограничивая его раздувание [24, 25]. Недавно выявлена еще одна функция плевральной полости: это путь дренирования, по которому отечная жидкость может покинуть легкое, что позволяет избежать отека легких [26–28]. Так, причиной трансудата при застойной сердечной недостаточности является выход межсосудистой жидкости из легкого в плевральное пространство, где ее влияние на функцию легкого относительно мало [29].

Существует пять плевропульмональных образований (compartments), которые рассматривают с позиций их анатомической организации: париетальная система микроциркуляции; париетальное интерстициальное пространство; плевральная полость; легочный интерстиций; микроциркуляторное ложе висцеральной плевры.

Монослой мезотелиальных клеток является первой линией защиты от инфекционного бактериального повреждения. Важную роль в этом играют межклеточные связи, формирующиеся под влиянием интегринов, местом синтеза которых является мезотелий [7]. Ответная реакция мезотелия носит комплексный характер, с включением компонентов врожденного и приобретенного иммунитета.

Мезотелиальные клетки секретируют макромолекулярные компоненты внеклеточного матрикса и преобразуют его в зрелый матрикс, оказывая влияние на процесс фагоцитоза, фибринолитическую и прокоагулянтную активность, хемотаксис нейтрофилов и моноцитов, что играет ключевую роль в накоплении воспалительных

клеток в плевральной полости [17, 30–32]. Необходимо указать на роль цитокинов, таких как трансформирующий фактор роста β (ТФР- β , transforming growth factor β), эпидермальный фактор роста (epidermal growth factor), тромбоцитарный фактор роста (platelet-derived growth factor), которые имеют важное значение в плевральном воспалении и фиброзе [33].

Мезотелиальные клетки относятся к числу тех, которые вовлекаются в воспалительный процесс, особенно если он распространяется на поверхность плевры. Миграция нейтрофилов в плевральную полость осуществляется под действием ряда цитокинов, к которым, в частности, относится интерлейкин-8. Высокая концентрация последнего наблюдается у больных с эмпиемой плевры. Местом синтеза этого цитокина являются вовлеченные в воспалительный процесс мезотелиальные клетки и их ворсинки. Определение содержания интерлейкина-8 оказалось чувствительным тестом при проведении химиотерапии и оценке ее эффективности у больных с мезотелиомой. Его рассматривают как биомаркер в дифференциальной диагностике воспалительных и канцерогенных процессов [34, 35].

Мезотелий является барьером для выхода ионов и маленьких молекул, он секретирует иммуномодулирующие молекулы, прокоагулянты и медиаторы фибринолиза, может фагоцитировать инородные частицы, способствует поддержанию постоянства плевральной полости [7].

Механизмы регенерации мезотелия включают в себя центропариетальную миграцию в зону повреждения отслоившихся мезотелиальных клеток либо их предшественников [7]. Несмотря на частые травмы плевры, ее регенеративный резерв препятствует фиброзу и другим осложнениям [7]. Это обеспечивает физиологический объем плевральной полости.

2.2. Движение жидкости и белка в плевральной полости

В норме в плевральной полости находится небольшое количество жидкости, что регулируется гидростатическим/осмотическим давлением и плевролимфатическим дренажем через устье в плевре [7].

В старой модели давление жидкости в плевральной полости рассматривалось как результирующая величина силы, направленной на инспирацию, и эластической силы легких, направленной на экспирацию, а также капиллярного и онкотического давлений в мембранах висцерального и париетального листков плевры и онкотического давления самой плевральной жидкости. В этой модели предполагалось, что фактор давления обеспечивает движение жидкости в плевральной полости от париетального к висцеральному листку, а затем в легочный интерстиций.

Подобная схема строилась на экспериментальных данных, полученных на животных, у которых тонкая мембрана висцеральной плевры и пониженное давление в ее капиллярах, входящих в систему легочной артерии. Позже было установлено, что у человека капиллярное давление в висцеральной плевре довольно высокое, так как кровоснабжение осуществляется из системного кровотока. E.H. Starling и

А.Н. Tubby интерпретировали образование плевральной жидкости с растворенными в ней химическими соединениями как итог взаимодействия между гидростатическим и коллоидно-осмотическим давлениями. Это положение сохраняет свою силу и в настоящее время, особенно оно касается обмена воды, которая проникает через биологические мембраны значительно легче, чем растворенные химические соединения, а также белки плазмы крови. Современная модель транскапиллярного движения жидкости проста. Жидкость фильтруется в конечной части артериол, переходящих в капиллярную сеть. Реабсорбция ее осуществляется в начальной части венул. В последние 10–20 лет был достигнут консенсус о том, что в норме плевральная жидкость формиру-

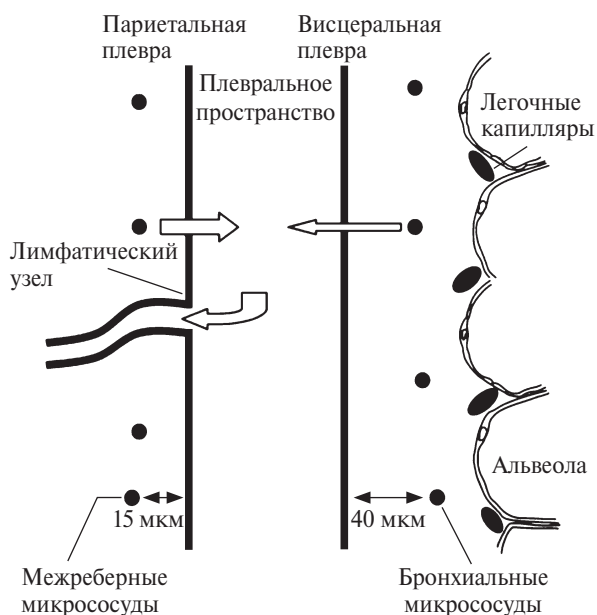


Рис. 1. Схема входа и выхода плевральной жидкости в норме [7]. Микросудистая фильтрация артериальной крови позволяет потоку через широкий мезотелиальный слой попадать в плевральную полость с более низким давлением. Из плевральной полости жидкость выходит через лимфатические устья в парие탈ную лимфатическую систему.

ется в результате перетока жидкой составляющей крови из системных плевральных сосудов плевральных листков через проницаемые плевральные мембраны в плевральную полость и выводится оттуда по лимфатической системе парие탈ной плевро [34, 36]. Процесс образования фильтрата происходит в апикальных отделах парие탈ной плевро. Омывая плевральную полость, жидкость достигает диафрагмальной и медиастинальной частей парие탈ной плевро, т.е. мест, где производится ее реабсорбция через лимфатические стоматы, расположенные исключительно на париеталном листке преимущественно медиастинальной и диафрагмальной поверхностей. В физиологических условиях висцеральная плевро в фильтрации плевральной жидкости не участвует (рис. 1).

В указанном процессе движения жидкости необходим ряд физиологических условий:

- небольшой объем жидкости, который фильтруется и поступает в плевральную полость;
- субатмосферное давление (необходимое для выполнения дренажной функции лимфатической системы парие탈ной плевро). Биофизический процесс генерации субатмосферного давления достигается за счет функционирования лимфатической системы и играет одну из ключевых ролей во всем процессе обмена плевральной

жидкости. Внутривлепвральное давление ниже давления в интерстициальной ткани. Градиент между ними не зависит от размера плепвального пространства. Плепвральные мембраны имеют отверстия, через которые свободно перемещаются вода и белок [38–41]. Не доказана роль в реабсорбции плепвальной жидкости мезотелиальных клеток [42, 43];

- отверстия в мезотелиальном слое могут обеспечить градиент бикарбоната между плепвальной жидкостью и плазмой, что ведет к пассивному распределению ионов через полупроницаемую мембрану;

- выход жидкости в плепвральную полость происходит медленно и коррелирует с расходами ее в интерстициальной ткани [44, 45];

- концентрация белка в плепвальной жидкости низкая и предполагает его прохождение через мембрану благодаря градиенту высокого давления;

- большая часть жидкости выходит из плепвальной полости по лимфатическим стомам, а не путем диффузии или активного транспорта [11].

V.C. Broaddus сформулировал основные положения, обеспечивающие формирование плепвального выпота и его удаление [7]:

- интраплепвральное давление ниже интерстициального давления других плепвальных тканей. Эта разница давлений обуславливает градиент движения жидкости в плепвральную полость, но не из плепвальной полости;

- плепвральные мембраны проницаемы для жидкости и белка, создавая незначительное сопротивление движению белка;

- вход жидкости в плепвральную полость в норме медленный и связан с известным уровнем интерстициальных потоков около 0,5 мл в час у взрослого человека;

- большая часть жидкости выходит из плепвальной полости целостным потоком, а не диффузией. Это подтверждается тем, что концентрация белка в плепвальном выпоте не меняется при абсорбции выпота;

- основной выход жидкости и белка происходит через париетальный плепвальный хобот (2–6 мкм в диаметре) и плепвальные лимфатические сосуды. Эти лимфатические сосуды имеют большой объем для абсорбции, увеличивающий до 30 раз уровень базального выхода, выпота и вследствие этого резистентность к его формированию.

Лимфатическая активность носит пульсирующий характер, обусловлена ритмом сокращения гладких мышц лимфатических сосудов (внутренняя активность) и частично зависит от осцилляционного давления тканей грудной клетки в период респираторного цикла (внешняя активность).

Характеристика плепвальной жидкости аналогична интерстициальной жидкости [7]. Общий объем плепвальной жидкости варьирует от 0,1–0,2 мг/кг до среднего значения 0,26 мл/кг [7]. Преобладающий тип клеток в плепвальной жидкости – макрофаги/моноциты и лимфоциты [7].

Для ориентира в оценке плепвальной жидкости целесообразно использовать нормальные показатели клеточных и других параметров: количество клеток в 1 мл 1000–5000, мезотелиальных клеток 3–70%, моноцитов 30–75%, лимфоцитов 2–30%, гранулоцитов 10%; белок 10–20 г/л, альбумин 50–70%; уровень глюкозы соответ-

вует таковому в плазме, лактатдегидрогеназа (ЛДГ) менее 50% от уровня в плазме; рН не ниже уровня в плазме [4, 7, 46].

2.3. Плевральное давление

Внутриплевральное давление изменяется приблизительно на 0,5 см вод. ст. на 1 см высоты [47]. Такой вертикальный градиент давления подразумевает, что плевральная жидкость не образует статический столб, но медленно течет от вершины к основанию плеврального пространства. Плевральное давление у человека составляет приблизительно 5 см вод. ст. в середине грудной клетки при функциональном остаточном объеме легких и 30 см вод. ст. при полном легочном объеме [48]. Если легкое менее эластично, при этих объемах указанные значения давления будут сдвинуты в отрицательную сторону.

Давление в плевральной полости субатмосферное. Если интерстициальная ткань легких находится под действием субатмосферного давления, то в ней происходит накопление белковых образований. В плевральной же полости в физиологических условиях достаточно стабильно содержание белка и других биологических и химических соединений.

Хотя давление в плевральной полости ниже атмосферного, газы там не накапливаются. Объяснение кроется в разнице суммы давлений газов капиллярной крови и плеврального давления. Сумма всех частичных давлений газов в капиллярной крови около 700 мм рт. ст., или почти на 60 мм рт. ст. ниже атмосферного (в то время как плевральное давление достигает лишь 30 см вод. ст. при полном вдохе). Это помогает поддерживать плевральную полость свободной от газов и/или способствовать абсорбции попавших туда газов [34, 49].

3.1. Плевральный выпот

Плевральный выпот – патологический синдром депонирования жидкости в плевральной полости при пульмональных или экстрапульмональных заболеваниях. Продукция жидкости, поступающей из системного кровотока, превосходит возможности реабсорбции ее по пристеночной плевральной лимфатической системе. Этот процесс обусловлен: понижением онкотического давления; повышением давления в легочных сосудах, повышенной проницаемостью плевральных листков; обструкцией путей лимфатического оттока; снижением отрицательного интраплеврального давления.

Таблица 1. Патогенетические механизмы, лежащие в основе образования плеврального выпота [9]

Патофизиологический процесс	Особенности течения болезней
Чрезмерное образование и секреция трансудата (20–30 мл в норме) с увеличением гидростатического давления	Повышенное венозное и капиллярное давление при застойной сердечной недостаточности
Сниженное онкотическое давление (гипоальбуминемия)	Нефротический синдром, например при хроническом нефрите или голодании
Нарушение физиологической реабсорбции плевральной жидкости	Шварты (постинфекционные), плевральные карциномы, туберкулез, перитонеальный диализ
Снижение отрицательного давления в плевральной полости	Ателектаз (обструкции)
Увеличение проницаемости или поражение интраторакального сосудистого русла	Плеврит, эмпиема, опухоль, травма или ятрогенная
Спонтанный травматический или ятрогенный разрыв грудного протока с обструкцией лимфооттока	Хилоторакс
Увеличение трансдиафрагмального дренажа жидкости из брюшной полости или забрюшинного пространства, дефект мембраны, рост торакоабдоминального градиента давления	Интраабдоминальный абсцесс, панкреатит, длительный асцит, обструктивная невропатия, перитонеальный диализ

Согласно S.W. Gray, J.E. Skandalakis, чтобы выпот накопился в плевральной полости, необходимо увеличение проникновения или уменьшение выведения жидкости из плевральной полости более чем в 30 раз [9]. При поиске причины выпота в первую очередь обращают внимание на процессы, приводящие к увеличению поступления жидкости в плевральную полость (табл. 1).

Плевральный лаваж — безопасная и простая процедура, позволяющая исследовать плевральную жидкость [7].

Плевральный выпот — часто встречающаяся патология, в генезе которой, кроме патологии легких, имеют значение многие экзо- и эндогенные факторы, обусловленные особенностями патоморфологии, патофизиологии плевры и плевральной полости. Большое количество болезней системного и органного характера, а также с участием инфекционных агентов могут протекать с плевритом. Новые представления о структуре и функции плевры позволяют модифицировать наши взгляды на проблему формирования плеврального выпота и определить дифференцированный подход к диагностике и лечению этой комплексной проблемы.

При ряде заболеваний основной причиной накопления жидкости является нарушение ее оттока. Выход жидкости из плевральной полости может быть снижен из-за обструкции лимфатических ствол, снижения пропульсивной способности лимфатических сосудов, инфильтрации лимфоузлов, дренирующих плевральную полость, или увеличения системного венозного давления.

Снижение лимфооттока было подтверждено у больных туберкулезом и при злокачественных опухолях [50]. Среди причин плеврального выпота выделяют первичные и вторичные процессы.

Классификация причин плеврального выпота

1. Первичные заболевания:

- инфекционные;
- снижение резорбции жидкости (асбестоз);
- мезотелиома.

2. Вторичные заболевания:

- патология сердца (сердечная недостаточность и др.);
- патология сосудов (тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА) и др.);
- патология легких (пневмония и др.);
- патология поджелудочной железы (панкреатит и др.);
- патология иммунной системы (ревматоидный артрит и другие системные заболевания соединительной ткани);
- внешние воздействия (травмы, медикаментозно-индуцированные процессы).

Плевральный выпот может вызывать сдавление сердца, что приводит к уменьшению сердечного выброса [7].

У больных легочной гипертензией с признаками правожелудочковой недостаточности скопления жидкости в плевральной полости не происходит, так же как и у больных с хроническим легочным сердцем в стадии правожелудочковой недостаточности. Скопление трансудата в плевральной полости ассоциируется с дисфункцией левого желудочка и развитием клинических признаков застойной сердечной недо-

статочности. Возникновение этого клинического феномена связывают с повышением гидростатического давления в легочных капиллярах и большим объемом крови в легких, что приводит к пропотеванию транссудата через поверхность висцеральной плеврой в ее полость [22, 29].

Выход легочной интерстициальной жидкости в плевральную полость через проницаемый мезотелий подтверждается большой частотой выпота у больных с рентгенологически установленным отеком легкого, а также большей корреляцией наличия выпота с легочным венозным давлением, чем с системным венозным или легочным артериальным давлением [26, 27, 51]. При отеке легких велика вероятность депонирования транссудата в плевральной полости [51].

Удаление транссудата из плевральной полости посредством торакоцентеза снижает объем циркулирующей жидкости (крови) и давление в легочных капиллярах, поэтому в современные лечебные рекомендации торакоцентез включен как обязательная процедура при ведении больных с застойной сердечной недостаточностью. При экссудативном плеврите другие закономерности лежат в основе появления и накопления жидкости, это происходит вследствие возрастающей миграции белков и форменных элементов крови в плевральную полость, что может рассматриваться как увеличенное в объеме тканевое пространство (серозной полости).

Выпот классифицируется как экссудат и транссудат [52]. Транссудат формируется путем проникновения жидкости через интактный барьер (непораженные плевральные мембраны) благодаря увеличению гидростатического давления или снижению осмотического давления. Экссудат накапливается благодаря поступлению жидкости и белка через поврежденный барьер с повышенной проницаемостью.

3.2. Влияние плеврального выпота на легочную функцию

Для понимания влияния плеврального выпота на легочную функцию необходимо исходить из воздействия сил, возникающих при дыхательном цикле. В присутствии занимающей плевральную полость жидкости легкое создает силу, тянущую внутрь, грудная клетка — наружу, диафрагма — вниз. Если легкие и грудная клетка имеют нормальную эластичность, легочный объем уменьшается приблизительно на 1/3 объема плеврального выпота, то гемиторакс увеличивается на оставшиеся 2/3. Если легкое нормальное, то нет признаков значительной гипоксемии, так как вентиляция и перфузия уменьшаются одинаково.

Наличие жидкости в плевральной полости в положении стоя в большей степени влияет на нижние доли легких, она может привести к инверсии диафрагмы, что ассоциировано с развитием диспноэ [7].

От степени и причины накопления плеврального выпота, расправления легкого после удаления выпота зависит степень изменения давления в брюшной полости [53, 54]. Нерасправляемость легкого влияет на объем выпота, утолщение висцеральной плеврой и фибринозные наложения на плевре.

3.3. Инфекционные процессы и воспаление плевральной полости

Вопросы парапневмонического выпота, эмпиемы плевры широко освещались в литературе [4, 8, 55, 56].

Парапневмоническим выпотом называется любой плевральный выпот, ассоциированный с бактериальной пневмонией, абсцессом легкого или бронхоэктазами. Среди больных, госпитализированных по поводу бактериальной пневмонии, 20–40% имеют плевральный выпот. При наличии выпота возрастает риск развития осложнений и смертности. Термином «осложненные парапневмонические выпоты» определяют выпоты, которые требуют дренирования плевральной полости для их разрешения. Под эмпиемой подразумевают наличие гноя в плевральной полости [21, 22, 49].

Причины увеличения частоты возникновения эмпиемы плевры не совсем ясны. С внедрением в 2000 г. 7-валентной пневмококковой вакцины произошло уменьшение у детей числа случаев эмпиемы плевры, вызванной пневмококками, принадлежащими к серотипам, которые профилактировала эта вакцина, и увеличение числа случаев эмпиемы плевры, вызванной пневмококками, не принадлежащими к указанным серотипам [217]. Это подтвердилось и увеличением частоты эмпиемы плевры у взрослых, вызванной этими серотипами пневмококков. Однако данные факты не объясняют увеличения частоты эмпиемы плевры, вызванной стафилококками, что было показано в исследовании C.G. Grijalva et al. [213].

Большинство эмпием вызываются аэробами. При этом у больных с анаэробной пневмонией культуральные исследования в выпоте положительны у 35%, а при пневмококковой пневмонии менее чем у 5% [17, 21, 33, 49].

В этой когорте пациентов с внебольничной инфекцией наиболее часто (в 85% случаев) выделяли *Streptococcus anginosus* (ранее *Streptococcus milleri*). Эти и другие грамположительные аэробы были выделены в 65% случаев, подтверждая различия в этиологии пневмоний и эмпием плевры. Другие микроорганизмы представлены стафилококками (11%), грамотрицательными аэробами, такими как *Escherichia coli* (9%) и анаэробы (20%). Полимикробная флора выявлена в 20% случаев [33].

Внутрибольничная инфекция по спектру микроорганизмов значительно отличается от внебольничных инфекций. Большинство случаев (58%) представлено грамотрицательной флорой или стафилококками, причем более 70% случаев – метициллинрезистентным золотистым стафилококком [34]. Аналогичная грамотрицательная флора была выделена у пациентов, находящихся на лечении в отделениях интенсивной терапии [26].

Выделяют следующие стадии в развитии парапневмонического плеврального выпота [11, 55].

I. **Экссудативно-паренхиматозная** (неосложненный парапневмонический выпот) – инфекция в легком ведет к увеличению количества легочной интерстициальной жидкости, часть которой выходит в плевральную полость и там накапливается. Это стерильный экссудат с небольшим числом полиморфноядерных лейкоцитов, нормальным уровнем глюкозы и рН. Назначение антибиотиков в эту стадию приво-

дит к купированию процесса в легком и исчезновению в плевральной полости жидкости.

II. Фибринозно-гнойная (осложненный парапневмонический выпот) – характеризуется инфицированием выпота. Жидкости становится больше. В ней много полиморфноядерных лейкоцитов, бактерий и клеточного детрита. Фибрин покрывает вовлеченную в патологический процесс часть париетальной и висцеральной плевры. Снижается уровень рН и глюкозы, растет активность ЛДГ в выпоте. Необходимо удалить жидкость и дренировать плевральную полость.

III. Стадия организации (манифестирующая эмпиема плевры) характеризуется агрессивным ростом фибробластов на плевральных листках с образованием плевральных шварт, называемых «плевральным панцирем». Зачастую плевральные шварты обширные, неэластичные и значительно снижают функциональную активность легких. Плевральной жидкости, как правило, в этой стадии, немного, формируются ограниченные жидкостные скопления, и экссудат представляет собой «соты гноя».

IV. Экстраплевральная фаза (хроническая эмпиема плевры) – сепсис, наружно-торакальный и бронхоплевральный свищи.

Дифференциация первых трех стадий представлена в табл. 2 [4, 226].

При первичной эмпиеме плевры возникает прямая транслокация бактерий из ротоглотки или гематогенным путем в плевральную полость. Это может приводить сразу к возникновению фибринозно-гнойной стадии эмпиемы плевры.

Классификация Американской коллегии торакальных врачей (2000 г.) представлена ниже [11].

1. Выпот 1-й категории: свободная жидкость в маленьком объеме (менее 10 мм при рентгенографии, компьютерной томографии (КТ) или ультразвуковом исследовании (УЗИ)). Торакоцентез не показан. Поэтому бактериология и биохимия жидкости неизвестны. Риск плохого прогноза низкий.

2. Выпот 2-й категории: по размерам от маленького до умеренного (более 10 мм, но менее 1/2 гемиторакса), свободный. Бактериоскопия и культуральные исследования отрицательные. рН более 7,2 или глюкоза более 3,33 ммоль/л. Риск неблагоприятного прогноза низкий.

3. Выпот 3-й категории имеет хотя бы один из следующих критериев:

а) занимает более 1/2 гемиторакса, ограничен или ассоциирован с утолщением париетальной плевры;

б) положительные бактериоскопические и/или культуральные исследования;

в) рН менее 7,2 и глюкоза менее 3,33 ммоль/л.

Риск плохого прогноза умеренный.

4. Выпот 4-й категории: гной. Высокий риск плохого прогноза.

Эмпиема плевры долгое время рассматривалась только как воспалительный процесс. По мнению И.С. Колесникова, это заболевание – ограниченное или диффузное воспаление висцеральной и париетальной плевры, протекающее с накоплением гноя в плевральной полости и сопровождающееся признаками гнойной интоксикации и нередко дыхательной недостаточностью [57]. Современные представления о физиологии и патологии плевральной полости и проведенные исследования по

Таблица 2. Классификация парапневмонического выпота/эмпиемы [4, 226]

Параметр	Неосложненный парапневмонический выпот (стадия I)	Осложненный парапневмонический выпот (стадия II)	Эмпиема плевры (стадия III)
Морфология плевры	Тонкая, проникаемая	Экссудация фибрина, септы	Утолщена, грануляционная ткань, шварты, отграниченные полости
Вероятность эмпиемы	Низкая	Средняя	Высокая
Визуализация плевры, макроскопический вид/количество выпота	Эхолоцируемый выпот >1 см, <1/2 гемиторакса	Эхолоцируемый выпот >1/2 гемиторакса или септы вплоть до появления полостей	Вариабельная, гной
Цвет пунктата плевры	Чистый	Мутный	Гнойный
Значение pH	>7,3	7,1–7,2 (7,3)	<7,1
ЛДГ, Ед/л	<500	>1000	>1000
Глюкоза, мг/дл	>60	<40	<40
Полиморфноядерные нейтрофилы	+	++	+++
Результат микробиологического анализа	Стерильный пунктат	Иногда положительный	Часто положительный
Лечение	Антибиотикотерапия, без дренирования	Антибиотикотерапия, активный дренаж, в том числе фибринолиз	Антибиотикотерапия, активный дренаж, в том числе фибринолиз, видеоэндоскопическая хирургическая обработка, декортикация

проблеме эмпиемы плевры позволили сформулировать патогенетически обоснованное понятие о ней.

V.V. Antony, B. Bellew в качестве наиболее значимых положений в развитии инфекционного воспаления плевральной полости выделяют следующие [7]:

- мезотелиальные клетки играют активную роль в секреции цитокинов и хемокинов, которые активируют многие типы клеток воспаления;
- плевральное воспаление сопровождается миграцией в плевральное пространство клеток воспаления и белка;
- плевральное воспаление может перейти к восстановлению нормальной плевральной структуры и возвращению нормальной функции либо может привести к плевральному фиброзу и значительному нарушению плевральной архитектоники;
- факторам микробиологической вирулентности противостоят появляющиеся специфические механизмы защиты;
- пассивная плевральная защита против плевральной инфекции включает микробцидные белки в плевральной жидкости, биофизические свойства которых

доминируют в экстрацеллюлярном пространстве поверхности мезотелия, структурную целостность клеток мезотелия и базальную мембрану плевральной полости;

– микробиологическая инвазия плеврального пространства активирует как врожденный, так и адаптивный иммунный ответ;

– последствиями плевральной инфекции могут быть плевральный выпот, эмпиема и плевральный фиброз.

3.4. Иммунология

В патологических состояниях плевры важную роль играют цитокины [7]. Трансформирующий фактор роста β индуцирует плевродез. Сосудистый эндотелиальный фактор роста является потенциальным стимулятором гиперпроницаемости сосудов, что способствует формированию плеврального выпота. Определена роль фактора некроза опухоли α (ФНО- α), интерлейкина-1 (ИЛ-1), ИЛ-6, ИЛ-8 в плевральном воспалении. Это перспективное направление требует дальнейших исследований. Имеется первый опыт по применению интраплеврального управления цитокинами с антиопухолевым эффектом у больных со злокачественными заболеваниями плевры [7].

Повреждение плевры обусловлено, с одной стороны, ответной реакцией мезотелиальных клеток с появлением в плевральной жидкости хемоаттрактантов-1 макрофагов, фактора роста фибробластов, воспалительного макрофагального белка, а с другой – ответом со стороны воспаления с проникновением в плевральную полость полинуклеаров, макрофагов, лимфоцитов.

Применение торакоскопии в лечении эмпиемы плевры сделало возможным исследование роли плевры и субплевральной ткани в репарации серозных оболочек после повреждения [59]. В патологии мезотелиальные клетки могут играть профибротическую роль, способствуют фиброгенезу и могут становиться фибриногенными клетками [58, 59].

3.5. Фармакокинетика лекарственных средств в плевральной полости

Диффузия лекарств в плевральную полость и их элиминация из этой полости зависят от анатомии плевры и характеристик, которые возникают при заболеваниях [7]. Так как концентрация препарата в плазме выше, чем в плевральной полости, то следует назначать более высокие дозы для достижения лечебного эффекта.

Введение антимикробных средств в плевральную полость имеет смысл только при установлении наличия в ней патогенных микроорганизмов. При высокой протеолитической активности плеврального экссудата, отсутствии микроорганизмов в экссудате при бактериологическом исследовании внутриплевральное введение антимикробных препаратов нецелесообразно.

Введение в плевральную полость химиопрепаратов с противоопухолевой активностью позволит удлинить период биологического действия благодаря их более медленной элиминации.

Плевральный выпот — часто встречающаяся патология, в генезе которой, кроме патологии легких, имеют значение многие экзо- и эндогенные факторы, обусловленные особенностями морфологии, физиологии и патологии плевры, плевральной полости, а также большим количеством болезней системного и органного характера, инфекционными факторами и др. Новые представления о структуре и функции плевры позволяют по-новому взглянуть на проблему формирования плеврального выпота и определить дифференцированный подход к диагностике и лечению этой комплексной проблемы.

4.1. Транссудат плевральной полости

Транссудат плевральной полости часто сопутствует многим заболеваниям. В большинстве случаев причиной транссудата является не первичное поражение плевры или легких, а патологический процесс, в который вовлечены другие органы, в первую очередь сердце, печень и почки.

4.1.1. Плевральный выпот при болезнях сердца

Хроническая сердечная недостаточность

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) — наиболее частая причина транссудативного плеврального выпота [60]. У больных с обострением ХСН 83% имели плевральный выпот справа, а 77% — слева [61]. У трети этих больных объем выпота превысил 700,0 мл.

Выход легочной интерстициальной жидкости в плевральную полость через проницаемый мезотелий подтверждается большой частотой выпота у больных с рентгенологически установленным отеком легкого, а также большей корреляцией наличия выпота с легочным венозным давлением, чем с системным венозным или легочным артериальным давлением [26, 27, 51]. При отеке легких велика вероятность формирования транссудата [51].

Клиническая симптоматика

Основные симптомы ХСН: одышка, диспноэ при нагрузке, ортопноэ, никтурия, периферические отеки, набухание вен шеи, влажные хрипы и расщепление сердеч-

ного тона (ритм галопа плюс кардиомегалия при рентгенографии грудной клетки). Симптомы дыхательной недостаточности превалируют при большом количестве выпота и выраженном отеке легких [55].

В посмертном исследовании плевральный выпот имеет тенденцию быть двусторонним (88%) с большим количеством жидкости справа – 1084 мл; слева – 913 мл [62].

Диагностика и лечение

Обычно подозрение на выпот в плевральную полость возникает уже при анализе семиологической клинической картины. Торакоцентез показан в том случае, если: выпот односторонний или с одной стороны несравнимо больше по объему; у пациента фебрильная температура; у больного боль в грудной клетке; отсутствуют признаки кардиомегалии [60]. Плевральная жидкость при ХСН чаще имеет характер трансудата [52]. При отсутствии данных критериев у пациента необходимо лечить ХСН. Диагностический торакоцентез показан только в случае отсутствия эффекта от лечения.

При длительном приеме диуретиков биохимические свойства выпота могут имитировать экссудат [63].

Лечение осуществляется с помощью снижающих нагрузку на сердце препаратов, диуретиков и инотропов по показаниям. Обычно при улучшении систолической и диастолической функции сердца выпот исчезает. Лечебный торакоцентез необходим при значительном диспноэ для его купирования.

Изредка, несмотря на лечение, у больного постоянно накапливается жидкость в большом объеме. При сохраняющемся диспноэ после эвакуации трансудата из плевральной полости возможно применение плевродеза доксициклином или тальком [49].

G.T. Kinasewitz et al. выделили следующие основные положения при выпоте у больных ХСН [7]:

- ХСН является наиболее частой причиной трансудата;
- плевральные выпоты, вызванные ХСН, билатеральные более чем у 80% пациентов;
- большой левосторонний выпот с кардиомегалией позволяет предполагать заболевания перикарда;
- правосторонняя сердечная недостаточность может вызывать плевральные выпоты, но для левосторонней недостаточности это облигатный признак;
- билатеральные выпоты с нормальным размером сердца обычно не вызываются ХСН;
- трансудат, вызванный ХСН, может трансформироваться в экссудат в течение нескольких дней диуретической терапии;
- плевральные и перикардальные выпоты у пациентов с заболеваниями перикарда обычно имеют одинаковую этиологию;
- эффективное лечение основного заболевания, например сердечно-сосудистого, обычно приводит к рассасыванию выпота.

Заболевания перикарда

Частота плеврита при констриктивном перикардите варьирует от 28 до 60% [64, 65]. Он носит характер транссудата, обусловленного градиентом давления в системном и легочном капиллярном кровотоке по отношению к перикарду, возможно движение жидкости от перикарда в плевральную полость [22].

Несмотря на высокую частоту возникновения плеврального выпота при заболеваниях перикарда, механизм его возникновения до конца не ясен. При констриктивном перикардите объяснением может быть повышение легочного и системного капиллярного давления. При воспалительном заболевании перикарда выпот в основном левосторонний, и возможная его причина – переход воспаления с перикарда на прилежащую плевру. Лечение должно быть направлено в первую очередь на основное заболевание.

4.1.2. Гидроторакс при циррозе печени

У 5–6% больных с циррозом печени развивается плевральный выпот [66–68]. Такая вероятность больше при асците, хотя у некоторых больных с выпотом в плевральную полость асцита может не быть.

Патофизиология

Основной механизм – движение асцитической жидкости из брюшной полости через поры, ходы Люшка в диафрагме в плевральную полость [33]. Поры в диафрагме были продемонстрированы в ряде исследований [67, 69]. Второй фактор – снижение онкотического давления плазмы. Третий фактор – градиент давления между брюшной и грудной полостями [67, 70, 71].

Клиническая симптоматика

Обычно доминируют симптомы цирроза и асцита. Если много жидкости в плевральной полости, то развивается диспноэ. Обычно выпот справа (у 2/3 больных), но у 1/6 – слева и у 1/6 – двусторонний [15]. При большом количестве выпота может возникнуть сердечная атака [72].

Диагностика и лечение

Ведущими методами диагностического процесса являются рентгенологические исследования плевральной полости. Если имеются сомнения, то показано сканирование грудной клетки после введения в брюшную полость ^{99m}Tc -меченного коллоида [73]. Для доказательства, что обе жидкости имеют характер транссудата, необходимы лапароцентез и торакоцентез [74]. Уровень белка в плевральном выпоте выше, чем в асцитическом, но ниже 3 г/л [74].

Первичное лечение цирроза с асцитом и плевральным выпотом должно быть направлено на лечение асцита [55]. Показаны низкосолевая диета и диуретики. Декомпрессия портального кровообращения с помощью оперативного трансъюглярного внутрипеченочного портосистемного шунтирования может быть показана для лечения основного заболевания. Если это не помогает, тогда метод выбора –

трансплантация печени [71]. Дренирования плевральной полости нужно избегать в связи с большими потерями жидкости и белка из-за перетока асцитической жидкости в плевральную полость и вытекания ее по дренажу наружу [71]. Если имплантация шунта и трансплантация печени неосуществимы, то лучшей альтернативой может быть видеоторакоскопическая операция с закрытием диафрагмальных дефектов и плевродезом. У ряда больных возможно также проведение перитонеально-венозного шунтирования, хотя его результаты часто остаются неудовлетворительными [66]. Изучается вопрос о закрытии функциональных дефектов диафрагмы и плевродезе [75–77].

J. Castellote et al. сформулировали следующие особо значимые положения при ведении больных с гидротораксом при заболеваниях печени [7]:

- наличие плеврального выпота у пациентов с циррозом не должно автоматически вести к диагнозу цирротического гидроторакса, особенно если выпот левосторонний. Поскольку диагностический торакоцентез – безопасная процедура у пациентов с циррозом, анализ плевральной жидкости обязателен и может добавить нужную информацию к анализу асцитической жидкости у пациентов с асцитом и плевральным выпотом;

- пациенты с гидротораксом и сниженной печеночной функцией либо пациенты с рефрактерным гидротораксом должны направляться на трансплантацию печени;

- трансъюгулярный интрапеченочный портосистемный шунт эффективен у пациентов с относительно сохраненной функцией печени, особенно у лиц с низким уровнем билирубина и отсутствием энцефалопатии. Он может использоваться в качестве промежуточной меры перед трансплантацией печени либо как определяющая терапия у пациентов, которым трансплантация противопоказана;

- видеолапароскопическая торакоскопия с сопутствующим тальковым плевродезом может быть альтернативой, особенно если у больного нет ассоциированного рефрактерного асцита;

- когда пациент с циррозом и плевральным выпотом попадает в больницу и у него имеется лихорадка, озноб, энцефалопатия, абдоминальная или грудная боль, должна быть заподозрена спонтанная бактериальная эмпиема. Торакоцентез с исследованием плевральной жидкости должен выполняться для исключения спонтанной бактериальной эмпиемы, даже когда исключен спонтанный бактериальный перитонит. Антибиотикотерапия цефалоспоридами 3-го поколения должна начинаться без ожидания результата микробиологического анализа плевральной жидкости, когда число полиморфноядерных лейкоцитов (ПЯЛ) в плевральной жидкости более 250 клеток/мкл.

4.1.3. Плевральный выпот при нефротическом синдроме

Плевральный выпот часто выявляется у таких больных [78]. Механизм возникновения: снижение онкотического давления плазмы и повышение гидростатического давления (на фоне солевой задержки и гиперволемии) [55]. Обычно выпот двусторонний и часто инфрапюльмональный [78]. Диагностический торакоцентез должен быть выполнен у всех больных с нефротическим синдромом и плевральным выпо-

том, чтобы доказать, что жидкость — трансудат [55]. Тем не менее всегда необходимо исключить ТЭЛА у больных с нефротическим синдромом и плевральным выпотом (в связи с высоким риском венозных тромбозов у данной категории больных) [48], и если плевральный выпот имеет признаки экссудата, то показаны скинтиграфия легких и мультиспиральная КТ (МСКТ).

4.1.4. Перитонеальный диализ и плевральный выпот

Перитонеальный диализ иногда осложняется гидротораксом [55]. Это результат движения диализата из брюшной полости в плевральную [79]. В 90% случаев выпот правосторонний [79, 80]. Уровень глюкозы в плевральном выпоте ниже, чем в асцитической жидкости, белок менее 10 г/л, низкая ЛДГ [55]. Сообщение между брюшной и плевральной полостями у некоторых больных закрывается спонтанно.

4.1.5. Плевральный выпот при обструкции мочевыводящих путей (уриноторакс)

Обструкция мочевыводящих путей, способствующая забрюшинному накоплению мочи, может привести к плевральному выпоту [81]. Механизм ее неясен, но вероятно, что жидкость поступает вдоль градиента давления в плевральную полость. Выпот представляет собой мочу и органолептические свойства мочи. Диагноз ставится на основании одновременного измерения уровня креатинина в крови и выпоте: уровень его в выпоте выше, чем в сыворотке крови. Только больные с обструкцией мочевыводящих путей могут в 90% случаев иметь креатинин в выпоте выше, чем в крови [81]. Когда обструкция мочевыводящих путей купирована, выпот быстро исчезает [81].

4.1.6. Микседема и плевральный выпот

Большинство больных микседемой и плевральным выпотом имеют сопутствующий перикардиальный выпот, носящий характер трансудата [83]. Если плевральный выпот изолированный, то он носит пограничный характер между экссудатом и трансудатом [83]. Механизм формирования выпота неизвестен. Возможно, играет роль снижение функциональной активности лимфатической системы из-за низкого уровня тиреоидных гормонов [84].

4.1.7. Другие причины трансудата

Субарахноидально-плевральные свищи развиваются вследствие накопления спинномозговой жидкости в плевральной полости через фистулы, проникающих ранений, переломов [60]. Этот трансудат характеризуется низкой активностью ЛДГ. В нем определяется β_2 -трансферрин [85].

Центральные венозные обструкции, в том числе v. hemiazygos, брахиоцефальных вен, верхней полой вены, формируют в плевральной полости накопления трансудата [86]. Накопление трансудата в плевральной полости наблюдается также при легочно-венозной окклюзии [87].

При правожелудочковой недостаточности со вторичной легочной гипертензией бывает небольшой двусторонний плевральный выпот [88]. Этот выпот имеет харак-

тер трансудата. В то же время есть данные, что при ТЭЛА наблюдается и экссудативный характер выпота [89].

При амилоидозе отмечается развитие плеврального выпота в виде трансудата, что связывают с подавлением образования фактора роста эндотелия сосудов [90, 91].

4.2. Экссудативный плевральный выпот

Экссудативный плевральный выпот может развиваться вследствие воспаления, травм, злокачественных новообразований и др.

4.2.1. Плевральный выпот при злокачественных новообразованиях

Является одним из наиболее распространенных показаний для дренирования плевральной полости. Основная причина — метастатические опухоли. Множество факторов ответственны за накопление плеврального выпота при злокачественных новообразованиях: блокада механизмов абсорбции; увеличение плевральной проницаемости, что способствует еще большему поступлению жидкости; блокада лимфатического дренажа плевры; возможно, патогенетическую роль играет отрицательное интраторакальное давление, что можно наблюдать в случаях рака легкого с ателектазом [92].

Злокачественные новообразования плевры в 6–45% случаев могут протекать без выпота [93]. Развитие злокачественного выпота зависит от способности опухолевых клеток ингибировать биологически активные вещества и инициировать воспалительные фибринолитические процессы, вызывая повышение проницаемости капилляров [94].

Самой распространенной причиной злокачественных плевральных выпотов является рак легкого [95]. Вместе с раком молочной железы он составляет более половины случаев злокачественных плевральных выпотов. Бронхогенный рак любого типа может дать плевральный выпот, но чаще всего это аденокарцинома [96].



Рис. 1. Плазмоцитома левой плевральной полости (собственное наблюдение).

На втором месте стоит рак молочной железы [95, 97]. Выпот при нем может выявляться через 2–20 лет, чаще с ипсилатеральной стороны, но может быть контралатеральным и двусторонним [98].

На третьем месте по частоте злокачественных выпотов стоит лимфома [95, 97]. При этом она может быть лимфомой Ходжкина или неходжкинской лимфомой [99]. Выпот при них чаще выявляется в момент установления диагноза [100]. Частота выпотов при лимфоме Ходжкина составляет 24% [101].

Таблица 1. Патогенетические механизмы (неопластические и паранеопластические), с помощью которых опухоль может вызвать плевральный выпот [37]

Причина повышения уровня жидкости	Механизм	Место/источник	Примеры
Увеличение входа жидкости	Увеличение проницаемости сосудов	Плевральные сосуды	Инвазия опухолью Цитокины (например, эндотелиальный фактор роста сосудов) Травма (например, радиация)
		Легочные сосуды	Инфекция (например, постобструктивный пневмонит) Цитокины/травма
Снижение реабсорбции жидкости	Увеличение сосудистого гидростатического давления	Сосуды плевры	Снижение плеврального давления (например, ателектаз) Увеличенное венозное давление (например, синдром верхней полой вены) Пониженное осмотическое давление плазмы крови (например, гипопротеинемия)
	Несосудистый вход	Грудной проток	Хилоторакс
	Увеличенное сопротивление лимфатическому потоку	Лимфатическая система плевры	Инфильтрация париетальной плевры
	Увеличенный градиент против тока лимфы	Лимфоузлы	Инфильтрация медиастинальных лимфоузлов Снижение плеврального давления (например, ателектаз) Увеличенное венозное давление (например, синдром верхней полой вены)

Плевральный выпот наблюдается также при плазмоцитоме (рис. 1).

Злокачественные новообразования плевры, вероятно, могут увеличивать проникновение жидкости в плевральную полость и уменьшать выход жидкости из нее (табл. 1).

Поступление жидкости в плевральную полость при злокачественных новообразованиях плевры может быть обусловлено следующими механизмами [37]:

1) увеличение проницаемости плевральных сосудов вследствие инвазии опухоли в плевру, действия воспалительных цитокинов, вазоактивных факторов (например, фактор роста эндотелия сосудов), травмы;

2) повышение проницаемости легочных сосудов (инфекционные процессы, эмболия легочных сосудов, инфаркт легкого;

3) увеличение гидростатического давления при венозной обструкции;

4) поступление жидкости из поврежденных лимфатических путей.

Выход жидкости из плевральной полости может быть затруднен вследствие [93]:

- инфильтрации париетальной плевры и нарушения оттока по субплевральным лимфатическим путям и через лимфоузлы средостения;
- повышения центрального венозного давления, синдрома сдавления верхней полой вены.

Злокачественный плевральный выпот в 95% случаев является экссудатом [102]. Экссудативный характер выпота определяется по уровню ЛДГ, но не по уровню белка, что указывает на лизис клеток и увеличение сосудистой проницаемости [52].

Около 5% случаев выпота характеризуются как трансудативный [37]. Выпот может содержать примесь крови из-за кровотечения в плевральную полость [17]. В клеточном составе преобладают лимфоциты [4, 33]. В 20% случаев возможна эозинофилия [4]. Концентрация глюкозы в 20% злокачественных плевральных выпотов <60 мг/гг, что происходит вследствие ее активного потребления злокачественными клетками. Часто снижается уровень рН, что рассматривается как неблагоприятный признак исхода болезни [4, 103, 104].

Наиболее частым симптомом у данной категории больных является диспноэ, в основном связанное с наличием плеврального выпота, равно как и кашель. Если диспноэ и кашель являются результатом выпота, то они оба быстро купируются после удаления жидкости. Также отмечаются анорексия, слабость, похудание, гипертермия и прочие симптомы, обусловленные распространенной метастатической опухолью [33]. В ряде случаев появляется боль, носящая тупой характер или связанная с раздражением плевры [19, 105]. Иногда она обусловлена прорастанием грудной клетки.

Среди клинических проявлений диспноэ, возникающее из-за компрессии легкого, – наиболее частый симптом.

Рентгенологически большое количество злокачественного выпота обнаруживается в 60% случаев [106]. При злокачественном плевральном выпоте средостение смещается в противоположную сторону, но может оставаться и на месте при коллапсе легкого или фиксации средостения спаечным процессом.

Мультиспиральная КТ будет свидетельствовать о злокачественном процессе плевры при ее утолщении (>1 см), неровности и узлах [107]. Для выявления мягких тканей целесообразно использовать магнитно-резонансную томографию (МРТ).

Для иллюстрации приводим следующие наблюдения (В.К. Коновалов и соавт.).

Мультиспиральная КТ при первичном раке легкого

Больной 59 лет. Слева в верхушечном сегменте верхней доли визуализируется полостное образование размерами до 58 × 49 × 49 мм, с неравномерной капсулой толщиной от 1 до 5 мм, с наличием выступов по внутренней поверхности. Отмечается дорожка инфильтрации к паракостальной плевре. Увеличены до 15 мм внутригрудные лимфатические узлы 2L сайта (рис. 2).

В левой плевральной полости определяется выпот от уровня верхушечного сегмента верхней доли до диафрагмы, наибольший его переднезадний размер 30 мм на уровне заднего базального сегмента нижней доли; средняя плотность выпота 0,8 Н (средняя плотность крови в аорте 31,4 Н). Отмечается наличие выпота над куполом диафрагмы толщиной 8 мм (рис. 3).

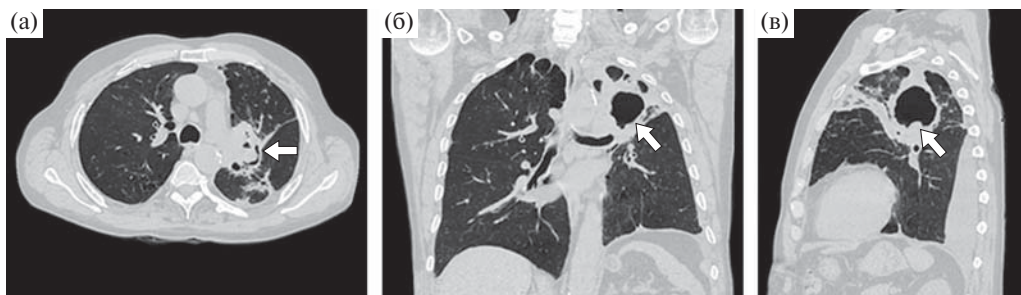


Рис. 2. Больной 59 лет. Трансверсальный срез (а) и мультипланарные реконструкции КТ в прямой (б) и левой боковой (в) проекциях органов грудной клетки. Легочное электронное окно. а – капсула и дорожка инфильтрации; б – дорожка инфильтрации; в – выступ по внутренней поверхности (стрелка).

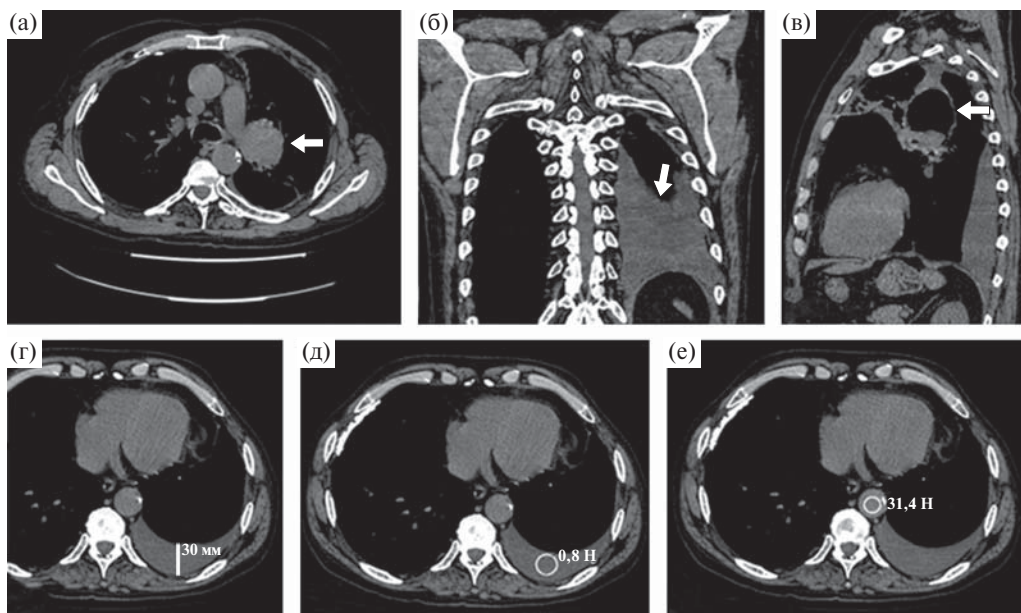


Рис. 3. Больной 59 лет. а – каудальный фрагмент капсулы; б – выпот в плевральной полости; в – капсула; г – переднезадний размер выпота; д – плотность выпота; е – плотность крови в аорте. Трансверсальный срез (а) и мультипланарные реконструкции КТ в прямой (б) и левой боковой (в) проекциях органов грудной клетки. Средостенное электронное окно. Депонирование жидкости над куполом диафрагмы (стрелка). г–е – трансверсальные срезы.

Виртуальная бронхоскопия: справа просветы бронхов во всех сегментах прослеживаются до субсегментарных включительно, внутренняя их поверхность не изменена; слева определяется сужение Б1+2 до 1 мм (рис. 4, см. на цветной вкладке).

3D-реконструкция: отчетливо визуализируется бугристая наружная поверхность полостного образования, деформация мелких бронхов (рис. 5, см. на цветной вкладке).

Мультиспиральная КТ при метастазах рака в легкие

Больной 66 лет. Справа в латеральном сегменте средней доли и в переднем и заднем базальных сегментах нижней доли визуализируются три шаровидной формы мягкотканых объемных образования гомогенной структуры размерами от $32 \times 30 \times 30$ до $37 \times 33 \times 30$ мм. Отмечаются дорожки инфильтрации к паракостальной плевре (рис. 6).

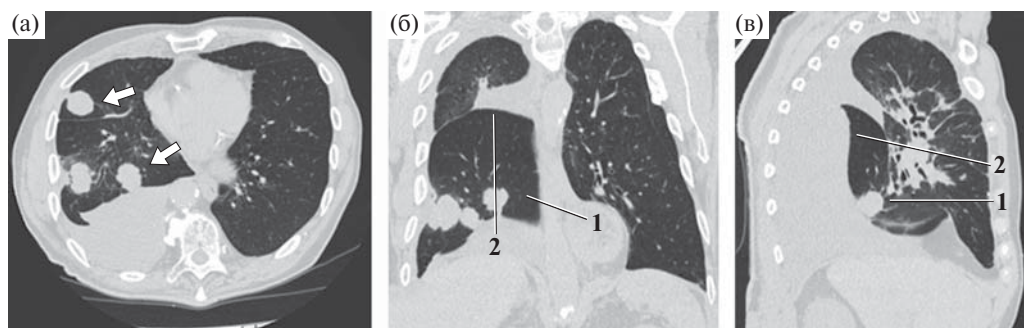


Рис. 6. Больной 66 лет. Трансверсальный срез (а) и мультипланарные реконструкции КТ в прямой (б) и правой боковой (в) проекциях органов грудной клетки. Легочное электронное окно. а – мягкотканые объемные образования (стрелки); б – мягкотканые объемные образования (1), затем по большой междолевой щели (2); в – мягкотканое объемное образование (1), выпот (2).

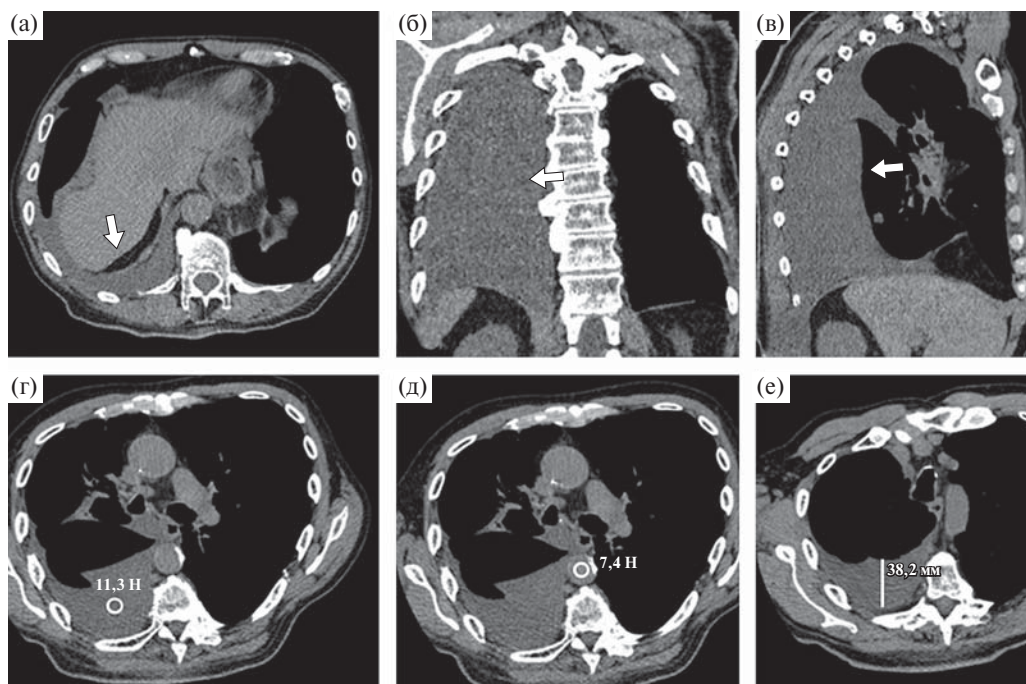


Рис. 7. Больной 66 лет. а–в – выпот в плевральной полости; г – плотность выпота; д – плотность крови в аорте; е – переднезадний размер выпота. Трансверсальный срез (а) и мультипланарные реконструкции КТ в прямой (б) и правой боковой (в) проекциях органов грудной клетки. Средостенное электронное окно. Массивное депонирование жидкости в плевральной полости (стрелка). г–е – трансверсальные срезы.

Таблица 2. Варианты лечения симптоматических злокачественных выпотов [102]

Вариант	Необходимые условия/состояние пациента
Химиотерапия	Химиочувствительные опухоли
Торакоцентез	Медленно накапливающийся выпот
Плевродез	
через трубку	Легкое способно раздуваться
через плевроскоп	Мобилизация легкого, фиксированного спайками, возможна Плевроскопия возможна Плевроскопия необходима для биопсии
Постоянный катетер	Удовлетворительное состояние Эффективно для фиксированного легкого
Плевроперитонеальный шунт	Пациент в состоянии управлять насосом Эффективно для фиксированного легкого Высокоэффективно в случае хилоторакса
Плеврэктомия	
посредством плевроскопии или торакотомии	При неэффективности других, менее инвазивных методов Удовлетворительное состояние пациента

В правой плевральной полости определяется выпот от верхушки легкого до диафрагмы, наибольший его переднезадний размер 38,2 мм на уровне заднего сегмента верхней доли; средняя плотность выпота 11,3 Н (средняя плотность крови в аорте 47,4 Н). Отмечается наличие выпота над куполом диафрагмы толщиной 10 мм и затек по большой междолевой щели в ее верхней трети (рис. 7).

Виртуальная бронхоскопия: справа просветы бронхов во всех сегментах прослеживаются до субсегментарных включительно, внутренняя их поверхность не изменена (рис. 8, см. на цветной вкладке).

3D-реконструкция: визуализируется неравномерно гладкая наружная поверхность объемных образований, отчетливо определяются неизменные бронхи вокруг образований (рис. 9, см. на цветной вкладке).

Морфологический диагноз может быть поставлен на основе цитологического исследования опухолевых клеток в экссудате, но у 40% их не находят [108, 109]. В таких случаях показана закрытая биопсия плевры. Хотя обычно закрытая биопсия плевры помогает поставить диагноз реже, чем цитология, она может помочь при отрицательном цитологическом результате [92]. Другим вариантом может быть торакоскопия [110]. Если после перечисленных исследований диагноз остается неясным, методом диагностики остается хирургическая биопсия [110]. Видеоассистированная торакоскопическая операция является методом выбора и сочетает решение диагностических и некоторых лечебных задач.

Варианты лечения симптоматических злокачественных выпотов представлены в табл. 2 [102].

Если легкое полностью расправлено и диагноз вторичного злокачественного новообразования плевральной полости подтвержден, тогда можно сразу произвести склеротерапию медицинским тальком [17].

Хирургическое паллиативное удаление части опухолевого процесса в основном не показано. Большинству больных необходимы химиотерапия с лучевой терапией (по показаниям) или паллиативные мероприятия, направленные на предупреждение дальнейшего накопления жидкости. Лучевая терапия особенно показана при вовлечении грудного лимфатического протока с образованием хилоторакса. Если больной не получает специального лечения по поводу первичной опухоли или накопление жидкости происходит, несмотря на лечение, и вызывает выраженную симптоматику, альтернативой может быть механический и химический плевродез или создание пути оттока жидкости: наружу, путем наружного дренирования или периодических пункций; внутрь, путем плевро-перитонеального шунтирования.

Плевродез. Может применяться только в случае полного расправления легкого, после удаления выпота. Фактором риска низкой эффективности плевродеза является низкий рН плевральной жидкости. При наличии воздуха в плевральной полости после введения склерозирующего вещества необходима перемена положения больного для увеличения дисперсии лекарственного средства. После введения склерозирующего вещества дренаж пережимают на 2 ч, затем открывают и ставят на отсос до тех пор, пока не будет оттекать менее 150 мл жидкости в сутки, но по крайней мере в течение 24 ч. Затем дренаж можно удалить. В качестве склерозирующего вещества применяются: медицинский тальк, блеомицин, доксициклин. В рандомизированных исследованиях показана приблизительно одинаковая эффективность всех трех препаратов [103, 104]. Введение талька – самый популярный, простой и безопасный метод, но тальк остается в качестве инородного тела на всю жизнь, и были описаны случаи развития эмпиемы. Также с введением талька в плевральную полость иногда ассоциировано развитие острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) [111, 112]. Введение доксициклина – самый дешевый, но самый болезненный метод, даже при сочетании с лидокаином [67].

F. Rodriguez-Panadero сформулировал следующие основные положения по проблеме злокачественных плевральных выпотов [7]:

- злокачественные плевральные выпоты составляют более трети выпотов, которые нуждаются в торакоцентезе. Около трети злокачественных выпотов относятся к раку легкого, вторая по частоте причина – метастатическая карцинома грудной клетки;

- плевра может быть вовлечена в опухолевую инвазию, но большинство плевральных метастазов – опухолевые эмболы в висцеральную плевру со вторичным обсеменением париетальной плевры;

- большинство пациентов со злокачественными плевральными выпотами страдают от прогрессирующей одышки. Боли в грудной клетке более часто ассоциируются со злокачественной мезотелиомой;

- положение средостения критично при рентгенологическом исследовании для определения тактики ведения. Массивный выпот с контралатеральным сдвигом средостения требует применения терапевтического торакоцентеза с последующим химическим плевродезом, если легкое расправилось. Когда средостение сдвинуто в центр или ипсилатерально, контрастная КТ или УЗИ могут быть применены в диагностике;

– цитология плевральной жидкости – самый простой диагностический тест при злокачественных плевральных выпотах. Торакоскопия является методом выбора, если первая цитология отрицательная, а предполагается онкологический процесс;

– тальковый плевродез, особенно торакоскопический, – самая эффективная процедура плевродеза при злокачественных выпотах. Альтернативой может быть плевральный катетер, соединенный с вакуумной бутылкой у пациентов, которым химический плевродез не показан.

4.2.2. Плевральный выпот при заболеваниях сосудов, тромбоэмболии легочной артерии

Частота образования плеврального выпота при ТЭЛА составляет 30% [113]. Клинически выделяют следующие категории: 1) боль в грудной клетке, кровохарканье; 2) одышка; 3) шок, коллапс.

При первом варианте клинического течения плевральный выпот определяется у 56% больных, при втором – у 26%, при третьем не наблюдается [113]. На рентгенограмме определяется помутнение легочной ткани, чаще всего в нижних долях, с выпуклостью к воротам легких [114]. Можно определить притупление в реберно-диафрагмальном углу. Выпот обычно занимает меньше 1/3 гемиторакса, он может быть односторонним или двусторонним [115].

Анализ плеврального выпота большого значения для диагностики не имеет. Плевральный экссудат характеризуется количеством эритроцитов более 100 000/мкл у 30% [89]. Количество лейкоцитов варьирует от менее 100/мкл до более чем 50 000/мкл. Превалируют полиморфноядерные лейкоциты.

Лечение плеврального выпота у больных с ТЭЛА соответствует методике лечения основного процесса. Геморрагический выпот не является противопоказанием к гепаринотерапии и, если показано, к тромболитической терапии.

J.M. Porcel et al. сформулировали следующие положения при плевральном выпоте у больных с патологией сосудов [7]:

– ТЭЛА должна включаться в дифференциальный диагноз пациентов с плевральным выпотом;

– наиболее информативны для диагностики ТЭЛА оценка повышения уровня D-димеров, применение КТ с контрастным усилением и ангиография;

– плевральные выпоты, вторичные по отношению к ТЭЛА, обычно маленькие и унилатеральные, но могут образовывать полости при поздней диагностике инфарктной пневмонии;

– плевральный выпот может быть результатом синдрома сдавления верхней полой вены, острого расслоения аорты, септической легочной эмболии, легочной веноокклюзионной болезни и серповидноклеточной анемии;

– диагноз спонтанного гемопневмоторакса должен быть заподозрен у подростков со спонтанной болью в грудной клетке и одышкой; диагноз подтверждается рентгенологическими данными гидропневмоторакса и гиповолемией;

– большая часть травматических гемотораксов разрешаются неоперативно дренажной торакостомией.

4.2.3. Выпот при заболеваниях соединительной ткани

Плевральный выпот — наиболее частая грудная манифестация заболеваний соединительной ткани [7]. Выпот при заболеваниях соединительной ткани носит характер неспецифического экссудата, у которого может быть низкий уровень глюкозы и рН. В настоящее время в большинстве случаев применяется терапия глюкокортикостероидами (ГКС) [7].

4.2.4. Ревматоидный артрит и плевральный выпот

Ревматоидный артрит наблюдается у 5% больных с плевральным выпотом [116, 117]. У мужчин, страдающих ревматоидным артритом, плеврит возникает чаще (>10%), чем у женщин (<2%) [116, 117].

Плеврит выявляется у лиц старше 35 лет после нескольких лет страдания ревматоидным артритом [116].

Ревматоидный плеврит может протекать бессимптомно или сопровождаться болью в груди, лихорадкой, одышкой [116, 118]. Количество жидкости в плевральных полостях на рентгенограммах небольшое. У 25% больных выпот локализован билатерально [118]. Поражения плевральных полостей могут чередоваться.

Плевральная жидкость при ревматоидном полиартрите имеет следующие характеристики: уровень глюкозы до 30 мг/л, ЛДГ >2 раз от верхнего предела нормального уровня, рН <7,20, высокий ревматоидный коэффициент титра (>1 : 320 и превышает титр сыворотки либо равен ему) [116]. Иногда уровень глюкозы в жидкости соответствует таковому в сыворотке крови. Ревматоидный плевральный выпот содержит кристаллы холестерина или высокий уровень холестерина [119]. Цитологически выявляются макрофаги удлинённой формы [120]. С4 компонент комплемента ниже 0,04 г/л.

По мнению D. Vouros, D.A. Vassilakis, типичный плевральный выпот при ревматоидных заболеваниях — экссудативный с большими титрами ревматоидного фактора, низким рН, низким содержанием глюкозы и высокой активностью ЛДГ [7]. Выявляется преимущественно у мужчин в возрасте свыше 50 лет с длительно текущим артритом и наличием подкожных узлов.

Выпот может быть стойким, давать утолщение плевры, а может спонтанно разрешаться в течение 3 мес [55].

Лечение. Нет подтверждения неэффективности противовоспалительной терапии. Получены определенные результаты после внутривнутриплевральных введений ГКС. При одышке и утолщении плевры показана декортикация.

4.2.5. Плеврит при системной красной волчанке

Плеврит при системной красной волчанке (СКВ) встречается у 40% пациентов [121]. В его клинической картине отмечаются боли в груди, лихорадка, обострение основного процесса. У 50% больных выпот двусторонний [106]. Симптомы, связанные с медикаментозной волчанкой, прекращаются в течение нескольких дней. Плевральная жидкость содержит либо полиморфноядерные, либо одноядерные клетки [122]. Повышение волчаночного титра неспецифично и нечувствительно для диагностики волчаночного плеврита [123]. Диагноз основывается на клинической

картине и серологических результатах исследования волчанки. В плевральной жидкости определяют ANA (антиядерные антитела).

Начать лечение рекомендуется с преднизолона. Если обострение СКВ вызвано каким-либо лекарственным средством, то оно должно быть отменено.

4.2.6. Плевральный выпот при других воспалительных заболеваниях

Плевральный выпот может быть при эозинофильном гранулематозе с полиангиитом (синдром Черджа–Стросс), гранулематозе Вегенера, склеродермии [7].

4.2.7. Плевральный выпот при саркоидозе

Частота плеврального выпота при саркоидозе составляет 1% [124, 125]. Обычно это наблюдается при легочно-паренхиматозном и экстраторакальном саркоидозе [124].

Плевральный выпот может формироваться бессимптомно и может проявляться болью в груди, одышкой. Жидкости небольшое количество, у 1/3 она обнаруживается билатерально. В жидкости определяются малые лимфоциты, саркоидные клетки [124, 125].

Плеврит при саркоидозе может разрешиться самостоятельно или при лечении ГКС [56].

4.2.8. Плевральный выпот при уремии

Плевральный выпот при уремии развивается в 3% случаев [60]. Он носит характер фиброзного плеврита. При применении гемодиализа плевральный выпот на КТ определяется в 24–50% случаев [9, 126–128]. Объем выпота часто занимает более 50% от половины грудной клетки, а у 20% больных он двусторонний [129].

В клинической картине отмечаются лихорадка, боль в груди, кашель, одышка. Плевральная жидкость может стать серозно-геморрагической, в ней преимущественно выявляются лимфоциты [129].

При применении гемодиализа в течение 4–6 нед выпот исчезает у 75% больных. Если плевра утолщена, иногда требуется декортикация.

4.2.9. Плевральный выпот после травмы сердца, инфаркта миокарда (синдром Дресслера)

Синдром Дресслера характеризуется триадой: перикардит, плеврит, пневмония [130, 131].

В клинической картине ряд авторов определили наличие более двух симптомов из следующего перечня: лихорадка, боль в груди, шум трения перикарда, новые зоны или прогрессирование имевшегося плеврита или перикардита [128]. Появление выпота при синдроме после травмы сердца, инфаркта миокарда составляет 1%, после остановки сердца – несколько выше [60]. Синдром развивается обычно через 3 нед после травмы, но может возникнуть в период от 3 дней до 1 года.

На рентгенограмме помутнение легочного рисунка встречается у 50% пациентов; плеврит возникает у 2/3 больных [130]. Жидкость плеврального выпота носит серозно-геморрагический характер.

Лечение – противовоспалительное, в тяжелых случаях ГКС, пункция перикарда, торакоцентез [27].

4.2.10. Синдром Мейса

Гранулематозноклеточная опухоль, которая потенциально может быть злокачественной. На ее долю приходится около 5% всех злокачественных опухолей яичников. Опухоль продуцирует в значительном количестве эстрогены, что сказывается на клинической картине этого заболевания (кровотечение в постменопаузальном периоде и др.).

Синдром Мейса характеризуется асцитом, плевритом в ассоциации с доброкачественной опухолью яичников, матки (фибромиомой). Продуцируется большое количество жидкости. Важную роль играет эпидермальный фактор роста (EGF) [132].

При этом синдроме имеют место хронические заболевания, потеря массы тела, плеврит, асцит, опухоль локализуется в малом тазу. В жидкости мало лейкоцитов, иногда много эритроцитов, повышен СА-125, что может рассматриваться как биомаркер [132].

4.2.11. Выпот при иммуноскомпрометированных состояниях

Причины плеврального выпота при иммуноскомпрометированных состояниях могут быть следующими.

1. Неинфекционные:

- почечная недостаточность;
- гипоальбуминемия;
- саркома Капоши – 47–75% случаев;
- лимфома – 20–30% случаев среди ходжкинских лимфом, 1–14% среди неходжкинских лимфом у больных со СПИДом, из них 2% случаев – пиоторакс, 1–3% случаев первичного выпота при лимфоме у больных со СПИДом;
- бронхогенная карцинома;
- панкреатит;
- цирроз печени;
- сопутствующая сердечная патология;
- перикардит;
- ателектаз;
- ОРДС;
- ТЭЛА;
- травма;
- хирургическое вмешательство.

2. Инфекционные:

- бактериальная пневмония;
- эмпиема;
- *Mycobacterium tuberculosis* – 8–21% случаев;
- *Mycobacterium avium* complex;

- *Pneumocystis jiroveci* – 6–15% случаев;
 - цитомегаловирус;
 - *Aspergillus* spp.;
 - *Cryptococcus neoformans*;
 - *Nocardia* spp.;
 - *Leishmania donovani*;
 - септический эмбол.
3. Неизвестные причины:
- первичные иммунодефициты [7]:
 - 1) гуморальные: X-сцепленная агаммаглобулинемия, аутосомно-рецессивная агаммаглобулинемия, общий вариабельный иммунодефицит, синдром гипериммуноглобулина М, дефицит иммуноглобулина А, дефицит иммуноглобулина G (одного из его подклассов);
 - 2) комбинированные гуморальные и клеточные иммунодефициты;
 - 3) тяжелые комбинированные иммунодефициты;
 - 4) наследованные иммунодефициты компонентов комплемента;
 - 5) фагоцитарные: нейтропения (врожденная, циклическая), хроническое гранулематозное заболевание, иммунодефицит лейкоцитарной адгезии, синдром гипериммуноглобулина Е, миелопероксидазный дефицит, синдром Чедиака–Хигаси;
 - осложнения, связанные с первичными иммунными дефектами:
 - 1) комплемент – ревматоидный полиартрит, рецидивирующая пиогенная инфекция;
 - 2) нейтрофилы – пневмония (золотистый стафилококк, псевдомонады, микозы: кандиды, аспергиллы);
 - 3) гуморальное звено – пневмония (инкапсулированные бактерии и вирусы);
 - 4) клеточное звено или комбинированные – оппортунистические инфекции (вирусные, пневмоциста, микобактериальные);
 - предрасполагающие условия развития вторичного иммунодефицита:
 - 1) иммуносупрессивная терапия по поводу злокачественных опухолей, аутоиммунных заболеваний, лечения или профилактики синдрома отторжения трансплантата солидного органа и трансплантата гемопоэтических клеток у реципиентов;
 - 2) ВИЧ-инфекция;
 - 3) спленэктомия;
 - 4) аутоиммунные заболевания (СКВ, ревматоидный артрит);
 - 5) радиация;
 - 6) аллогенная гемотрансфузия;
 - 7) злокачественные опухоли (болезнь Ходжкина, хроническая лимфоцитарная лейкемия, множественная миелома, солидные опухоли);
 - 8) другие (несахарный диабет, почечная недостаточность, цирроз печени, алкоголизм, старение, ожоговая болезнь);
 - причины плеврального выпота у реципиента:
 - 1) инфекции (бактериальные, вирусные, микобактериальные, грибковые, протозойные);

2) неоплазмы (посттрансплантационная инфекция и лимфопролиферативные нарушения, лимфома, рак легкого, мезотелиома);

3) разные (хирургия, реперфузионная травма легкого, обструкция легочно-венозного анастомоза, синдром отторжения трансплантата, уриноторахс, синдром Бадда—Киари, синдром капиллярной недостаточности, медикаменты, включая иматиниб и гранулоцитарный колониестимулирующий фактор).

У ВИЧ-инфицированных пациентов наряду с парапневмоническим плевритом наблюдаются саркома Капоши и туберкулез.

В. Afessa, J. Mullon сформулировали ряд важных положений, касающихся выпотов при иммуноскомпрометированных состояниях [7]:

– иммуноскомпрометированные пациенты находятся в группе риска по развитию инфекционных и неинфекционных плевральных осложнений;

– причины плеврального выпота варьируют в зависимости от типа и тяжести иммунодефицита. Парапневмонический выпот и эмпиема, ассоциированные с бактериальными пневмониями, являются самыми частыми причинами. В зависимости от сопутствующих условий и географического положения у иммуноскомпрометированных пациентов могут развиваться необычные инфекционные плевральные осложнения, включая микобактериальные, грибковые, вирусные и паразитические;

– плевральные выпоты, ассоциированные с неходжкинской лимфомой (включая первичный выпот на фоне лимфомы), саркомой Капоши, воспалительным синдромом, могут развиваться у пациентов со СПИДом;

– причины плеврального выпота у реципиентов после трансплантации включают иммуносупрессивную терапию, инфекции и злокачественные новообразования. Плевральный выпот в раннем посттрансплантационном периоде – обычное явление у реципиентов после трансплантации легких, сердца и печени. Посттрансплантационная инфекция и лимфопролиферативные нарушения ассоциированы с тяжелой и пролонгированной иммуносупрессией. Другие причины плеврального выпота у реципиентов после трансплантации: синдром Бадда—Киари, гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (GCSF), синдром отторжения трансплантата (GVHD) и синдром «слабости» капилляров;

– пиоторахс, ассоциированный с лимфомой. Он развивается в плевральной полости после длительно текущего пиоторахса, обычно у пациентов с предшествующим терапевтическим пневмоторахсом при лечении легочного туберкулеза.

4.2.12. Выпот, индуцированный приемом лекарственных средств

Основные лекарственные препараты, при которых отмечен выпот в плевральную полость, указаны в работе I. Kalomenidis [7]:

1) нитрофураны (нитрофурантоин – антибиотик, применялся в лечебных и профилактических целях при воспалении мочевыводящих путей и др.);

2) кардиоваскулярные препараты:

– амиодарон (антиаритмический препарат);

– β-блокаторы (вызывают нарушения функции почек, плевроролечные нарушения, перитонеальные нарушения, а также плевральный выпот и фиброз);

– вазодилататоры и гипотензивные средства (моноксидил применялся при тяжелой артериальной гипертензии, может сопровождаться выпотом в перикард с развитием тампонады сердца; имидаприл применялся при гипертензии, может сопровождаться субфебрильной лихорадкой, плевральным выпотом, эозинофилией; гидралазин – вазодилататор, гипотензивное средство);

– статины (симвастатин);

3) противосудорожные средства (вальпроевая кислота, клозапин, карбамазепин, фенитоин);

4) иммуносупрессивные средства (метотрексат, D-пеницилламин, хинидин);

5) противотуберкулезные (изониазид);

6) цитокины и иммуномодуляторы:

– рекомбинантный человеческий интерлейкин 2 (применялся при лечении меланомы, почечноклеточного рака);

– рекомбинантный человеческий интерлейкин 11 (применялся для профилактики тяжелой тромбоцитопении при миелосупрессивной химиотерапии и т.д.);

– интерферон-α (применялся в лечении различных злокачественных новообразований и хронического гепатита);

– гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (применялся при химиотерапии злокачественных новообразований, ревматоидном артрите, поликистозе почек, панцитопении при лечении метотрексатом);

– иммуноглобулин (применялся при идиопатической тромбоцитопенической пурпуре и т.д.);

7) производные спорыньи (применялись в лечении и профилактике мигрени, болезни Паркинсона и т.д.);

8) ретиноиды:

– изотретиноин (применялся при химиотерапии рака яичника, что сопровождалось эозинофильным плевральным выпотом);

– все трансретиноидные кислоты (применялись при промиелоцитарной лейкемии, что сопровождалось плевральным и перикардальным выпотом);

9) химиопрепараты: метотрексат, прокарбазин, блеомицин, митомицин, циклофосфамид, доцетаксел, иматиниб мезулат (применялись при лечении злокачественных новообразований);

10) миорелаксанты: дантролен, изонидин (применялись при неврологических нарушениях);

11) витамин B₆ (применялся при алопеции);

12) антикоагулянты (отмечен плевральный выпот при применении варфарина, гепарина);

13) нестероидный противовоспалительный препарат мезаламин (применялся при лечении воспалительных заболеваний кишечника);

14) антипсихотический препарат клозапин (применялся при лечении психопатий);

15) антидиабетические препараты: гликлазид, троглитазон;

16) лекарственно-индуцированный волчаночный плеврит: прокаинамид, гидралазин, изониазид;

17) другие препараты:

- L-триптофан (снотворное);
- ацикловир (применялся при лечении герпесвирусной инфекции);
- метронидазол (антибактериальный препарат);
- вальпроевая кислота (противоэпилептический препарат);
- D-пеницилламин (применялся при лечении болезни Вильсона);
- пропилтиоурацил (применялся при лечении болезни Грейвса);
- итраконазол (применялся при лечении системных микозов);
- миноциклин (антибактериальный препарат).

Анализ выпотов при процессах, вызванных лекарственными средствами, позволил I. Kalomenidis сделать следующие выводы [7]:

- многие широко применяемые препараты, включая антиинфекционные, кардиоваскулярные, цитотоксические, нейропсихиатрические, противовоспалительные и иммуномодулирующие средства, могут вызывать заболевания плевры;
- у каждого пациента с недиагностированным плевральным выпотом следует исключить возможность нежелательного воздействия лекарственных средств;
- лекарственно-индуцированное плевральное заболевание может быть единственным признаком лекарственной токсичности, которая одновременно может оказывать токсическое воздействие на легкие и на организм в целом;
- отмена приема препаратов в большинстве случаев приостанавливает заболевание плевры.

4.2.13. Плевральные выпоты в практике акушеров

Плевральные выпоты описаны в литературе [132]. Наибольшее внимание уделяется: синдрому гиперстимуляции яичников; фетальным плевральным выпотам; фетальным плевральным выпотам в послеродовом периоде.

Синдром гиперстимуляции яичников – осложнение, возникающее после стимуляции овуляции человеческим хорионическим гонадотропином, иногда кломифеном. Клиническая картина характеризуется увеличением яичников и нарушением водно-электролитного обмена, гиповолемией. Тяжелый синдром гиперстимуляции яичников является жизнеугрожающим состоянием. Клиническая картина выпота подтверждается УЗИ; выявляется асцит, диспноэ, повышение вязкости крови, почечная/печеночная недостаточность и даже анасарка. Синдром включает быстро прогрессирующую острую почечную недостаточность, тромбоемболии, напряженный асцит, ОРДС.

Синдром развивается в 3% случаев стимуляции гонадотропинами.

Клиника. Жалобы на дискомфорт в животе, тошноту, рвоту, диарею, затем признаки асцита, гидроторакса, поверхностное дыхание. Длительность синдрома составляет 7–14 дней после инъекции хорионического гонадотропина. В наиболее тяжелых случаях повышается вязкость крови, гемоконцентрация, наблюдается патология коагуляции и нарушается функция почек.

Плевральный выпот чаще правосторонний. Самое большое количество жидкости, которое откачивалось при данной патологии, – 6,8–8,5 л.

Лечение. Симптоматическое. Восполнение объема белка, альбумина и жидкости. Отмечено положительное действие 6% гидроксипропилкрахмала.

Частоту синдрома гиперстимуляции можно уменьшить, если контролировать сывороточный уровень эстрогенов и количество фолликулов в яичниках.

Кроме плеврального выпота, при развитии синдрома гиперстимуляции яичников возможны ТЭЛА и легочные инфильтраты. В 2,4% случаев развивается ОРДС.

Фетальный плевральный выпот диагностируется антенатально. Наличие фетального плеврального выпота прогностически неблагоприятно для 86% женщин.

Для диагностики применяется УЗИ: плеврит выявляется между 15-й и 39-й неделями беременности, в 74% случаев билатеральный характер, справа – в 11%, слева – в 14%.

Лечение. В 22% случаев происходит спонтанная регрессия (чаще при односторонних выпотах). Лечение включает торакоцентез.

Плевральные выпоты во время беременности. Одна из причин – легочный эмболизм (у беременных встречается чаще, чем у небеременных). Возможна связь с пневмонией.

Послеродовые плевральные выпоты (немедленные):

– 1-й тип – сразу, небольшого объема;

– 2-й тип – в течение нескольких недель после родов и ассоциированы с легочными инфильтратами.

4.2.14. Плевральный выпот, вызванный заболеваниями органов пищеварения

Заболевания поджелудочной железы

Панкреатит является наиболее частой причиной плеврита среди заболеваний желудочно-кишечного тракта. При остром панкреатите панкреатический экссудат попадает в лимфатические протоки и через подбрюшинное и поддиафрагмальное сплетение транспортируется в плевральную полость.

Панкреатит имеет около 50 причин, и диагностика может быть очень трудна. Клинически значимый выпот обнаруживается в 4–17% случаев острого панкреатита. Этот показатель повышается до 50% случаев при использовании в диагностике МСКТ. Плевральный выпот может сопровождаться выпотом в брюшную полость и перикардитом. Такие выпоты чаще всего небольшие и самостоятельно рассасываются в течение 2 мес. Среди выпотов более распространены левосторонние, нежели правосторонние или билатеральные.

Еще одной формой панкреатических плевральных выпотов являются выпоты при повреждении вирсунгова протока. Чаще это случается при хроническом панкреатите со стенозом протока или камнями, но может происходить в результате интраоперационных и внешних травм протока, внутрипротоковой опухоли. При этом выпот с панкреатическим соком может мигрировать вперед в сальниковую сумку, вызывая панкреатические асциты, либо назад в забрюшинное пространство, откуда может попасть в плевральную полость. Диагностика осуществляется при помощи эндоскопической ретроградной холангиопанкреатографии (ЭРХПГ).

Иногда псевдоциста может мигрировать в плевральную полость через диафрагму без разрыва. Описаны миграции содержимого псевдоцист в поддиафрагмальное пространство, плевральную полость и средостение, а также редкие случаи миграции в дыхательные пути.

Также плевральный выпот может быть первым симптомом манифестации панкреатоплевральной фистулы. При этом пациенты либо не имеют абдоминальных симптомов, либо они незначительны.

Панкреатический абсцесс является редким осложнением острого панкреатита (около 4% пациентов), и промедление с его дренированием может привести к фатальному исходу. При этом осложнении у 39% пациентов отмечены плевральные выпоты.

Разрыв пищевода

Разрыв пищевода обычно ассоциирован с травмой, часто из-за эндоскопических или хирургических вмешательств. Спонтанный разрыв пищевода – редкое заболевание, обычно связанное с затяжной рвотой, но также может быть осложнением рака пищевода, перфорации язвы при болезни Баррета, интенсивной лучевой терапии, пищеводной формы болезни Крона, герпетического и туберкулезного эзофагита.

Ятрогенный разрыв пищевода вследствие процедур эндоскопической дилатации при стриктуре пищевода – самая частая причина разрыва пищевода. К другим эндоскопическим манипуляциям, приводящим к этому, относят извлечение инородного тела и склероз варикозно расширенных вен пищевода. При персистирующей в течение нескольких часов грудной боли после манипуляции требуется проведение контрастной эзофагографии для диагностики, отмены перорального приема пищи и назначения антибиотиков.

Постхирургическая и травматическая перфорация пищевода происходит из-за множества различных вмешательств, включая операции на грудной клетке, операции при раке пищевода, а также из-за последующих анастомозитов.

Гастроэзофагеальный переход прилежит близко к средостению, поэтому при разрыве пищевода в этой области жидкость из пищевода может попадать в средостение и вызывать медиастинит или эмпиему плевры.

Плевральный выпот по своему составу подобен исходной жидкости пищевода, хотя описан нормальный уровень амилазы выпота при синдроме Шегрена, рН выпота всегда низкий, даже при повышенном уровне рН желудка, что объясняется метаболизмом бактерий и секвестрацией плевры ПЯЛ. Выпоты могут быть большими, как унилатеральными, так и билатеральными. Изолированные правосторонние выпоты редки. Левосторонний гидропневмоторакс обычно характерен для повреждения нижней трети пищевода, в то время как правосторонний типичен для средней трети пищевода.

Диагноз следует поставить как можно быстрее. Используются рентгеноскопия и МСКТ грудной клетки. Методом выбора является рентгеноконтрастное исследование пищевода. Только контрастная эзофагография может позволить диагностировать небольшие разрывы пищевода. Первоначальный снимок должен выполняться

с водорастворимым контрастом. При отрицательном результате подается контраст с барием.

При маленьких разрывах пищевода выполняется консервативная терапия при полном прекращении перорального приема пищи. При этом может наступить первичное закрытие разрыва. При наличии выпота показано дренирование грудной клетки. При разрывах вследствие баллонной дилатации консервативная терапия часто бывает успешной.

При больших разрывах, осложненных медиастинитом или эмпиемой, приходится делать выбор между резекцией пораженного участка и восстановлением пищевода. В таких случаях используется разгрузка пищевода, дренирование плевральной полости, пластика и закрытие разрывов сальником или ножками мышц, а также постановка Т-образного дренажа. В случаях, когда у больных развивается сепсис, они являются кандидатами для чрескожного дренирования больших выпотов, постановки стента пищевода, и им назначают антибактериальную терапию.

Редко разрывы пищевода требуют специфического лечения. Например, рак пищевода с фистулой требует стентирования или хирургического лечения, врожденные мальформации и ущемленные хиатальные грыжи требуют таргетной терапии. Кроме того, описаны анаэробные медиастиниты после перфораций глотки и стоматологических процедур.

Заболевания желудка

Патология желудка редко приводит к плевральным выпотам. К исключениям относится лимфома желудка с лимфоматозным плевральным выпотом и рак желудка, который, располагаясь на большой кривизне желудка, может образовывать фистулу и вызывать левосторонние плевральные выпоты. При редких травматических разрывах пищевода может образовываться плевральный выпот с высокой активностью амилазы, в остальных случаях жидкость с высокой кислотностью и бактериемией.

Заболевания тонкого и толстого кишечника

Очень немногие заболевания кишечника могут вызывать такую сильную гипопотеинемию, что в плевральной полости образуется транссудат. Выпот редко образуется, пока уровень альбумина крови не падает ниже 1,8 г/дл. К таким заболеваниям относятся ВИЧ-энтеропатия, тяжелое течение болезни Крона и болезнь Менетрие. Описаны редкие фистулы между толстой кишкой и легким при болезни Крона.

Заболевания желчного пузыря

Заболевания желчевыводящих путей ответственны за некоторые плевральные выпоты. Наиболее частая причина — это плевральный выпот в первые 24 ч после холецистэктомии, который диагностируется у трети пациентов. Кроме того, эмпиема желчного пузыря может вызывать локальный и отдаленный выпот. Также фистула между желчным пузырем с эмпиемой и плевральной полостью может вести к прямому проникновению экссудата в плевральную полость. В таких случаях в

плевральной полости обнаруживаются желчные камни. Кроме того, транспеченочные дренажи, поставленные из реберного доступа, в случае своей дисфункции, дислокации или обструкции дают риск развития билиоплевральной фистулы и выпота.

Печеночные и эпигастральные абсцессы

Инфекционные абсцессы эпигастрия часто могут осложняться плевральными выпотами. Абсцессы, соприкасающиеся с диафрагмой, которые могут располагаться в левом и правом поддиафрагмальном пространстве, надпеченочно или в боковых каналах, ассоциируются с плевральными выпотами на стороне поражения. При наличии абсцесса вместе с диареей следует предположить наличие амебного процесса, который, кроме того, может сопровождаться плевральным выпотом и грудной болью при наличии его в указанных локализациях.

Дренирование под УЗ- и МСКТ-контролем позволяет дать отток жидкости и улучшить выживаемость больных.

Плевральная жидкость богата нейтрофилами. При прорыве абсцесса в плевральную полость возникает эмпиема.

Воспалительные заболевания печени

Плевральные выпоты редко возникают при хроническом гепатите В и хроническом персистирующем гепатите, вызванном вирусом Эпштейна–Барр.

Суммарная характеристика гастроинтестинальных выпотов представлена в табл. 3 [7]. При всех причинах выпотов для дифференциальной диагностики необходимо проведение МСКТ. Также следует учитывать локализацию жидкости вследствие движения диафрагмы: плевральная жидкость чаще всего располагается максимально заднемедиально, в то время как перитонеальная жидкость заднелатерально по отношению к селезенке и печени.

C. Strange сформулировал основные положения о выпотах, вызванных заболеваниями органов пищеварения [7]:

- воспаление большинства органов эпигастрия вызывает плевральные выпоты;
- амилаза плевральной жидкости должна быть взята при недиагностированном персистирующем плевральном выпоте;
- пассаж бария по пищеводу – метод выбора в диагностике разрыва пищевода. Водорастворимый контраст должен следовать за сульфатом бария для исключения диагноза;
- гастроинтестинальные источники следует искать, когда диагностирована эмпиема грудной клетки. Должна быть проведена МСКТ с контрастом с захватом эпигастрия;
- транспеченочный билиарный дренаж обычно пересекает плевральное пространство. Дисфункция катетера может позволить желчи попасть в плевральную полость. В этом случае билирубин плевральной жидкости больше билирубина плазмы крови;
- реактивные выпоты, ассоциированные с панкреатитом, наиболее часто встречаются и поддаются консервативной терапии. Важными диагнозами для исключения являются абсцесс поджелудочной железы и панкреатоплевральная фистула.

Таблица 3. Характеристика наиболее частых гастроинтестинальных причин плевральных выпотов [7]

Этиология	Характеристики	Лейкоциты, мкл	Плевральная амилаза	Комментарии
Билиоплевральная фистула	Экссудат с преобладанием ПЯЛ	1000–15 000, редко гной	Активность равна сывороточной	Отношение билирубина плевральной жидкости к билирумину сыворотки больше 1 в случае открытой фистулы. Выпот приобретает характер неспецифического экссудата, если фистула закрыта
Разрыв пищевода	Экссудат, обычно с гноем или с преобладанием ферментов поджелудочной железы	>10 000, время от времени гной	Повышена	Смертность вторая после эмпиемы. Пневмоторакс возникает в 25% случаев. Часто требуется хирургическая коррекция дефекта пищевода
Гепатит	Экссудат с преобладанием мононуклеаров	<1000	Активность равна сывороточной	Редкий, проходит спонтанно. Следует подумать о необычных причинах гепатита в случае значимых размеров выпота
Панкреатит	Экссудат с преобладанием ПЯЛ	1000–50 000	Активность в 2 раза выше сывороточной	Как правило, геморрагической природы. Специфической терапии не требуется. Всегда рассасывается в течение 2 мес
Панкреатическая фистула	Экссудат с преобладанием ПЯЛ	<10 000	Часто более 100 000	ЭРХПГ и МСКТ органов брюшной полости позволяют выявить расположение фистулы. Назопанкреатический катетер позволяет сделать серию фистулографий
Инфаркт селезенки	Экссудат с преобладанием ПЯЛ	<10 000	Активность равна сывороточной	Обычно ассоциирован с плевральной грудной болью. Как правило, геморрагический. Спонтанно рассасывается
Абсцессы эпигастрия и печени	Экссудат с преобладанием ПЯЛ	1000–50 000, время от времени гной	Активность равна сывороточной	Описан цвет выпота типа анчоусной пасты при амёбных абсцессах. Для выявления специфической локализации образования необходима МСКТ с контрастом

4.2.15. Плевральный выпот при разрывах диафрагмы и заболеваниях селезенки

Разрывы диафрагмы обычно случаются после травмы и могут быть диагностированы по МСКТ органов грудной клетки. Как бы то ни было, хирург должен учитывать и возможность другой патологии, такой как грыжи щели Бохдалека [7].

Инфаркты, гематомы и абсцессы селезенки часто приводят к плевральным выпотам. Выпоты всегда левосторонние, часто сопровождаются плевральной болью, небольшие и богатые нейтрофилами, не требующие специфической терапии. Однако требуется дифференциальная диагностика, поскольку редкие случаи опухолей селезенки, эпидермоидных кист, тромбозов селезеночной вены и первичных разрывов селезенки с амилоидозом также проявляются плевральным выпотом [7].

Инфаркты селезенки возникают вследствие окклюзии селезеночной артерии, к чему предрасполагает ее анатомия, не имеющая анастомозирующих ветвей и коллатералей. При инфаркте селезенки выпот становится частым (80%). При инфаркте селезенки в экссудате преобладают полиморфноядерные лейкоциты, <10 000/мл, уровень амилазы в выпоте равен сывороточному. Выпот ассоциирован с болью в груди, как правило носит геморрагический характер, спонтанно рассасывается [7]. Терапевтическая эмболизация селезенки используется для контроля спленомегалии при циррозе печени, которая сама по себе тоже может вызывать плевральные выпоты. К другим причинам спленомегалии относятся болезнь Кастремана, лимфомы и саркоидоз.

Гематомы селезенки возникают обычно вследствие травм, в том числе небольших. Описаны гематомы селезенки, ассоциированные с панкреатитом и плевральным выпотом. Плевральный выпот, вызванный гематомой, может образовываться позже гематомы. Он самостоятельно рассасывается в течение 2 нед, в то время как гематома может персистировать дольше.

Абсцессы селезенки являются редкой нозологией, которая может развиваться при различных заболеваниях. Описаны абсцессы, вызванные *Clostridium perfringens* при серповидноклеточной анемии и интравенозном употреблении наркотиков. Другими причинами являются травмы и эндокардит. Описаны редкие случаи абсцессов при туберкулезе.

4.2.16. Плевральный выпот после хирургических вмешательств

Причины плеврального выпота после различных видов хирургических вмешательств:

- 1) травма, вызванная операцией;
- 2) ателектаз;
- 3) панкреатит;
- 4) поддиафрагмальный абсцесс (длительностью более 10 дней);
- 5) сопутствующая сердечная патология;
- 6) пневмония;
- 7) повреждение венозных структур;
- 8) хилоторакс при повреждении грудного лимфатического протока;

-
- 9) гемоторакс вследствие кровотечений;
 - 10) иммунологические механизмы.

Выпот после хирургических вмешательств на брюшной полости

Этиология. Главной причиной считается поддиафрагмальный абсцесс. Выпоты этой этиологии развиваются через 10 дней и более после операции и служат проявлением системной инфекции. К другим причинам относятся панкреатит и легочная эмболия.

Клиническая картина. Большинство выпотов в абдоминальной хирургии находят­ся случайно вследствие их маленького размера и асимптоматичности. Однако в редких случаях больших плевральных выпотов может потребоваться интубационная торакастомия. В случае наличия у пациента одышки с маленьким плевральным выпотом необходимо исключить ТЭЛА.

Лечение. В большинстве случаев плевральные выпоты после хирургических вмешательств на брюшной полости отграничены и не требуют дальнейшей интервенции. Лишь при выпотах, занимающих более 25% гемиторакса, а также проявляющихся симптомами одышки, необходимо провести терапевтический торакоцентез. Дренирование плевральной полости может быть необходимо при осложненных клинических случаях. Если у пациента имеются боли в груди, фебрильная лихорадка, необходимо провести диагностический торакоцентез, поскольку такие симптомы нетипичны для выпотов после шунтирования коронарных артерий. В случае рецидива симптомов после нескольких торакоцентезов торакоскопия с декортикацией может быть эффективной.

Плевральный выпот после кардиохирургических операций

Шунтирование коронарных артерий

Частота встречаемости плевральных выпотов после шунтирования коронарных артерий варьирует от 40 до 90% в зависимости от объема диагностических процедур [64]. По другим данным, плевральный выпот образуется в 10% случаев и занимает более 25% от гемиторакса, чаще слева [133]. Частота небольших объемов плеврального выпота варьирует от 11 до 89% в течение 30 дней после операции [134]. Выделяют 6 степеней плеврального выпота при шунтировании коронарных артерий (табл. 4).

Выпоты после шунтирования коронарных артерий делятся на ранние и поздние. Ранние выпоты происходят в течение 30 дней после операции, а поздние выпоты возникают после 30 дней. Первое место в этиологии ранних плевральных выпотов занимают кровотечения вследствие травмы во время операции или послеоперационное кровотечение в плевральную полость. Топическое охлаждение сердца льдом является еще одной причиной формирования ранних плевральных выпотов. В этиологии поздних плевральных выпотов основной считается послеоперационная сердечная недостаточность. Главными симптомами при этом являются боль в груди и лихорадка, которые нетипичны для плевральных выпотов после шунтирования коронарных артерий. Возможны другие причины, например иммунные механизмы.

Таблица 4. Размер плеврального выпота после шунтирования коронарных артерий [130]

Степень выпота	Радиологическая характеристика
0	Нет плеврального выпота
1	Сглаживание реберно-диафрагмального угла
2	Больше сглаживания реберно-диафрагмального угла, но меньше 25% объема гемиторакса
3	Плевральная жидкость занимает 25–50% гемиторакса
4	Плевральная жидкость занимает 50–75% гемиторакса
5	Плевральная жидкость занимает более 75% гемиторакса

Клиническая картина. Небольшие, чаще левосторонние плевральные выпоты, занимающие менее двух межреберных промежутков, являются частыми в раннем послеоперационном периоде после шунтирования коронарных артерий. Как бы то ни было, редко могут развиваться большие плевральные выпоты, главным симптомом при которых является одышка. Иногда выпот может быть правосторонним или билатеральным.

Ранние плевральные выпоты носят характер экссудата с преобладанием геморрагического компонента, в то время как поздние плевральные выпоты имеют желтый цвет с преобладанием лимфоцитов.

Основные симптомы – диспноэ, боль в груди, лихорадка [133].

Жидкость может быть серозно-геморрагическая или серозная. Серозно-геморрагический выпот связан, вероятно, со вторичным кровотечением, отмечается высокий уровень ЛДГ [134]. Поддается лечению с помощью торакоцентеза [135]. Серозный выпот максимально накапливается в сроки более 30 дней после операции, содержит более 50% лимфоцитов и имеет низкий уровень ЛДГ [134]. Он также поддается лечению с применением торакоцентеза [133]. Эффективность противовоспалительных средств или диуретиков не доказана. Установлена эффективность колхицина в отношении объема жидкости в плевральной полости и в полости перикарда [136].

К другим хирургическим вмешательствам, при которых часто наблюдаются плевральные выпоты со сходной клиникой и методами лечения, относятся трансплантация легких, печени и сердца.

При трансплантации легких нарушается целостность лимфатических путей, возникают послеоперационные осложнения (гемоторакс, плеврит и т.д.), что может стать причиной летального исхода [137].

Плевральный выпот развивается через 3 мес после операции с частотой 30–60%, через 12 мес – 10% [138, 139]. В экссудате преобладают лимфоциты [138]. Развитие плеврального выпота увеличивает риск эпизодов острого и хронического отторжения, инфекционного процесса.

Анализ выпотов при хирургических вмешательствах позволил О. Dikensoy, R.W. Light сформулировать ряд положений [7]:

- плевральные выпоты распространены после хирургического вмешательства;
- большинство выпотов возникают в первые дни после операции;

-
- большинство выпотов отграничены;
 - травмы во время операции являются наиболее частыми причинами выпотов;
 - поздние плевральные выпоты могут случаться, особенно после шунтирования коронарных артерий;
 - увеличивающиеся выпоты, персистирующие или вызываемые респираторными заболеваниями, требуют проведения торакоцентеза или интубационной торако-
стомии.

5.1. Основные подходы к диагностике плеврального выпота и ведению больных с заболеваниями плевры

Возможность плеврального выпота должна предполагаться всегда при обследовании больного с патологической рентгенограммой грудной клетки. Повышенная «плотность» на рентгенограмме грудной клетки часто приписывается паренхиматозным инфильтратам, хотя это может быть признаком плевральной жидкости. Свободная жидкость в плевральной полости под действием силы тяжести находится в задней реберно-диафрагмальной борозде при вертикальном положении больного. Таким образом, если задний реберно-диафрагмальный угол затемнен или задняя часть диафрагмы не видна на боковой рентгенограмме, показаны боковые рентгенограммы с обеих сторон или УЗИ для оценки присутствия плевральной жидкости. Если расстояние между грудной стенкой и легким менее 10 мм, плевральный выпот не является клинически значимым, и в любом случае будет трудно получить жидкость с помощью торакоцентеза. Если расстояние более 10 мм, необходимы исследования для установления причины плеврального выпота [49, 55].

S. Sahn отметил ряд подходов к ведению больных с заболеваниями плевры [7]:

- при постановке диагноза после анализа плевральной жидкости следует учитывать стадию болезни;
- анализ плевральной жидкости наиболее эффективен, когда имеется совпадение клинических, рентгенологических и лабораторных данных;
- обнаружение на рентгенограмме органов грудной клетки изолированного плеврального выпота, билатерального выпота, ассоциированного интерстициального заболевания или узлов является основанием для диагностического торакоцентеза;
- обнаружение трансудата ограничивает спектр заболеваний;
- дифференциальная диагностика экссудативного выпота проводится при обнаружении жидкости с $pH < 7,3$, или при отношении уровня глюкозы в плевральной жидкости к уровню глюкозы в сыворотке крови $< 0,5$, или при лимфоцитозе $> 80\%$, или при эозинофилии;
- незлокачественные плевральные выпоты, персистирующие более года, обнаруживаются у больных с заблокированным легким, синдромом желтых ногтей, лимфомангиоэктазией и холестериновым выпотом (формой блокирования легкого);

– наиболее частая причина недиагностированного плеврального выпота – малигнизация на ранней стадии и маскировочно персистирующие выпоты, такие как синдром желтых ногтей, заблокированное легкое и лекарственно-индуцированный выпот.

Признаки плеврального выпота:

- боли в грудной клетке;
- непродуктивный кашель;
- диспноэ;
- одышка;
- ассоциированные симптомы:
 - лихорадка (бронхопневмония, туберкулез, эмпиема);
 - кровохарканье (ТЭЛА, злокачественные новообразования, туберкулез).

Частыми симптомами у больных с выпотом являются боль в грудной клетке, непродуктивный кашель и диспноэ. Эти симптомы имеют разные причины. Боль в грудной клетке возникает из-за воспаления париетальной плевры. Если в патологический процесс вовлечена костальная плевра, то боль локализуется на участке воспаления. Если плеврит захватывает поверхность диафрагмы, то боль локализована в нижней части груди, в болевой процесс часто вовлекается верхняя часть живота. В медиастинальной части плевры наблюдается отраженная боль в области лопатки, трапециевидной мышцы, ключицы (n. phrenicus).

Диагностические подходы включают:

- анамнез и физикальное обследование;
- тип температурной кривой (туберкулез, рак);
- рентгенографию органов грудной клетки;
- развернутый анализ крови;
- определение уровня билирубина, печеночных ферментов, креатинина;
- определение мозгового натрийуретического пептида;
- КТ и УЗИ;
- торакоцентез;
- биопсию плевры, исследование плевральной жидкости.

Начало болезни:

острое – воспаление;

медленное – опухолевые, застойные процессы.

Объективное обследование включает определение зоны тупости, снижение голового дрожания, ослабление везикулярного дыхания. Дополнительными признаками являются асимметричная форма грудной клетки, расширение межреберных пространств на стороне депонирования жидкости.

Критерии классификации плеврального выпота:

- 1) локализация, расположение (односторонний, билатеральный);
- 2) состав (транссудат или экссудат);
- 3) характер выпота (инфекционный или неинфекционный, злокачественный или доброкачественный).

Если количество жидкости в плевральной полости около 200 см³, то клинические проявления минимальны. Количество жидкости около 500 см³ и более сопровожда-

ется такими клиническими признаками, как укорочение или даже тупость легочного звука при перкуссии, изменение голосового дрожания. Количество жидкости свыше 1000 см³ сопровождается развитием одышки, при перкуссии грудной клетки тупость достигает угла лопатки, эгофония (шум блеяния козы), интеркостальное пространство заметно выдвинуто наружу.

5.2. Алгоритм диагностики плеврального выпота

Выпот в плевральную полость возникает вследствие поражения плевры, легочной ткани, а также внелегочных заболеваний. Диагностический алгоритм плеврального выпота представлен в табл. 1.

Диагностика заболеваний плевры (рис. 1):

- 1) признаки плевропатии при объективном исследовании и визуализации;
- 2) локализация, объем и характер изменений плевры: объективное исследование и визуализация (смещение средостения: при парапневмоническом плеврите — в здоровую сторону; при ателектазе, пневмоциррозе — в пораженную);

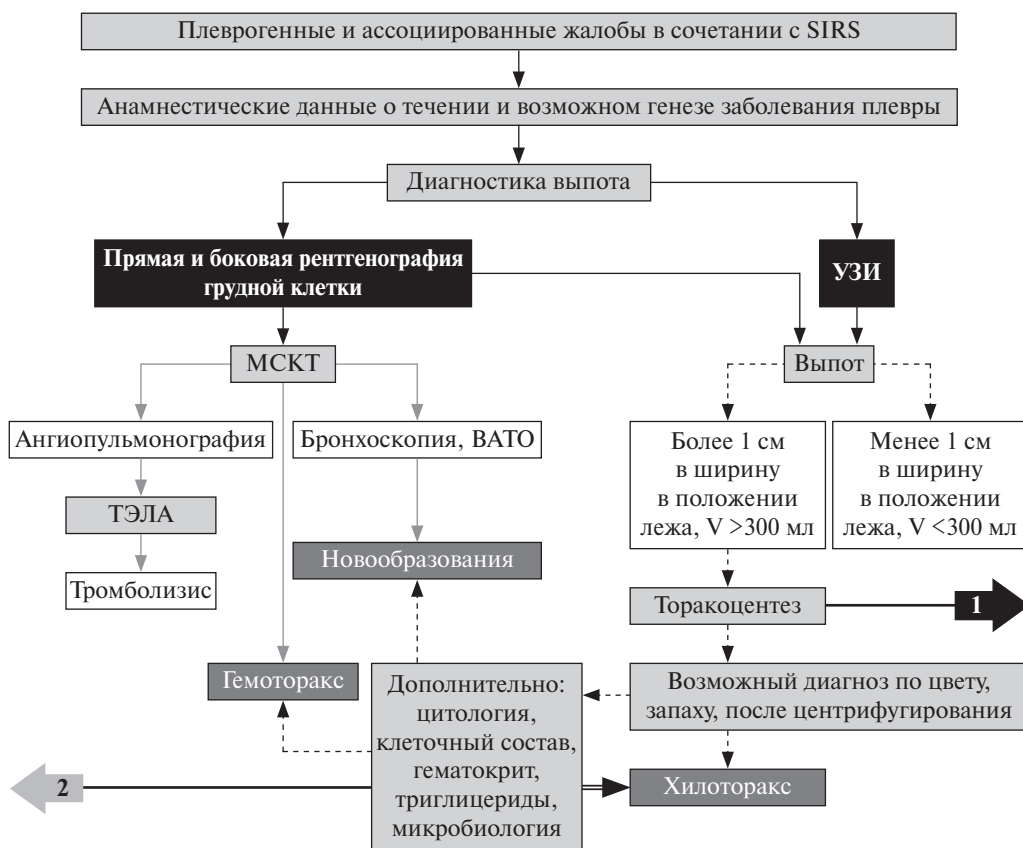


Рис. 1. Алгоритм диагностики характера и генеза плеврального выпота. V — объем.



Рис. 1. Окончание.

3) субстрат в плевральной полости (воздух, жидкость): визуализация и пункция;
 4) причины заболеваний плевры: анамнез, объективное обследование, визуализация, лабораторное исследование, биопсия.

Методы диагностики плеврального выпота:

- общеклинические;
- лучевая диагностика (УЗИ, рентгенография, КТ);

Таблица 1. Диагностический алгоритм плеврального выпота (А.Г. Чучалин)

Степень	Рекомендации
Первая	• Анамнез, физикальное обследование и рентгенография органов грудной клетки
Вторая	• Предположительно трансудат вследствие застойной сердечной недостаточности, гипоальбуминемия, диализ • Необходимо проводить соответствующее лечение, и если оно неэффективно, следует перейти к третьей ступени
Третья	• Аспирация плеврального выпота • Анализ жидкости на рН, белок, ЛДГ, глюкозу • Провести цитологическое исследование • Провести микробиологическое исследование: мазок по Граму, на микобактериоз
Четвертая	• Следует предположить эмпиему, гемоторакс, хилоторакс • Назначить соответствующее лечение • Если оно неэффективно, то необходимо провести повторное исследование плевральной жидкости
Пятая	• Провести контрастное МСКТ-исследование, УЗИ, видеоторакоскопию, биопсию плевры • Ревизия диагноза
Шестая	• При ревизии диагноза необходимо рассмотреть туберкулез и тромбоэмболию как причину выпота неясной этиологии

-
- плевральная пункция;
 - торакоскопия;
 - биопсия плевры.

5.3. Дифференциальная диагностика плеврального выпота

Перед клиницистами часто встает вопрос дифференциальной диагностики характера выпота в плевральной полости. Диагностическая программа основана на определенных принципах, исходящих, во-первых, из того, что наличие плеврального выпота – это определенный симптомокомплекс, указывающий на осложнение в течении болезни; во-вторых, из того, что необходимо определить характер самого выпота (транссудат или экссудат). Определение характера выпота значительно упрощает решение вопроса о нозологической принадлежности патологического процесса в плевре и плевральной полости. Однако следует указать на то, что и при использовании современных методов диагностики не всегда удается поставить этиологический диагноз. По оценке некоторых авторов, частота диагноза плеврита неустановленной этиологии порой достигает 20% [49].

Множество заболеваний могут сопровождаться плевральным выпотом (табл. 2). В первую очередь необходимо отдифференцировать экссудат от транссудата [48, 49, 66]. S. Sahn отметил также возможность появления экссудата в плевральной полости при лейкемии, гипотиреозидизме, синдроме гиперстимуляции яичников, гепатите, хилезном асците, ОРДС и др. [7].

подавляющее большинство транссудатов связаны с застойной сердечной недостаточностью и циррозом печени, а 90% экссудативных плевральных выпотов обусловлены злокачественными новообразованиями, метастазами, пневмонией, заболеваниями желудочно-кишечного тракта, ТЭЛА [55].

Причины появления транссудата в плевральной полости проанализировал также S. Sahn [7] (табл. 3).

Диагностический торакоцентез

Диагностический торакоцентез должен быть выполнен практически у каждого больного со свободной жидкостью, занимающей более 10 мм на снимке лежа на боку [55]. Если у больного явная сердечная недостаточность, то следует провести ее лечение и временно отложить процедуру. В то же время если у такого больного фебрильная гипертермия, и/или боль в грудной клетке, и/или выпот с одной стороны значительно больше, чем с другой, то торакоцентез должен быть выполнен без задержки. Даже при наличии коагулопатии, тромбоцитопении и у больных, которым проводится механическая вентиляция с положительным давлением, торакоцентез может быть без особого риска выполнен тонкой иглой. При его проведении важны правильное положение больного, идентификация уровня и локализации жидкости, адекватная местная анестезия, введение иглы по верхнему краю ребра (рис. 2).

Таблица 2. Характер выпота при различных патологических процессах [49]

Транссудат	Экссудат	
	заболевания	внешние воздействия
Застойная сердечная недостаточность Заболевания перикарда (констриктивный перикардит) Цирроз печени Нефротический синдром Перитонеальный диализ Уриноторахс Микседема, гипотиреоз Операция Фонтена Посттравматическая цереброваскулярная болезнь Гипоальбуминемия Легочная эмболия Обструкция v. cava Пересадка костного мозга Субарахноидально-плевральная фистула Ятрогенные причины Стимуляция яичников Синдром Мейгса (гранулематозноклеточная опухоль)	Злокачественные новообразования: • метастазы • первичные злокачественные опухоли плевры • лимфома Инфекционные заболевания: • пиогенные бактериальные инфекции • туберкулез • актиномикоз и нокардиоз • грибковые инфекции • вирусные инфекции • паразитарные инфекции • ТЭЛА Желудочно-кишечные заболевания: • перфорация пищевода • заболевания поджелудочной железы (панкреатит) • абсцессы брюшной полости • диафрагмальные грыжи • состояние после абдоминальных операций Коллагенозы: • ревматоидный плеврит • СКВ • волчанка, индуцированная лекарственными препаратами • иммунобластная лимфаденопатия • синдром Шегрена • синдром Черджа–Стросс (эозинофильный гранулематоз) • гранулематоз Вегенера Синдром после повреждения сердца (постинфарктный синдром Дресслера) Синдром после аортокоронарного шунтирования Асбестоз Саркоидоз Уремия Синдром Мейгса Синдром гиперстимуляции яичников Синдром желтых ногтей Фиксированное легкое Гемоторакс Хилоторакс	Плевральный выпот, индуцированный лекарственными препаратами Лучевая терапия Электрические ожоги Ятрогенные повреждения Прочие травмы (гемоторакс, хилоторакс)

Наиболее безопасным местом пункции для получения выпота является четвертое–пятое межреберье по переднеподмышечной линии. Необходимо избегать введения иглы медиальнее срединно-ключичной линии [140]. Лучшие результаты могут быть достигнуты при намеченной точке пункции под рентгенологическим и

Таблица 3. Причины трансудативного плеврального выпота [7]

Диагноз	Комментарий
Застойная сердечная недостаточность	Форсированный диурез может увеличить концентрацию белка в жидкости плевральной полости и уровень ЛДГ
Цирроз	Нечастое явление без асцита
Нефротический синдром	Типично маленький билатеральный, унилатеральные и большие выпоты могут быть при эмболии легочной артерии
Перитонеальный диализ	Большой выпот справа может развиться в течение 48 ч после начала диализа
Гипоальбуминемия	Отеки редко изолированные и лишь в плевральной полости, маленький билатеральный выпот
Уриноторахс	Унилатеральный выпот, вызванный ипсилатеральной обструктивной уропатией
Ателектаз	Маленький выпот, вызванный увеличением отрицательного давления в плевральной полости, обычно у пациентов на ИВЛ
Констриктивный перикардит	Билатеральные выпоты при нормальном размере сердца
Блокированное легкое	Унилатеральный выпот из-за дисбаланса гидростатического давления, вызванного воспалительным процессом
Обструкция верхней полой вены	Из-за острой венозной гипертензии или острой обструкции лимфатических сосудов
Фистула в плевральную полость из твердой мозговой оболочки	Цереброспинальная жидкость в плевральной полости, диагностика β_2 -трансферрином

УЗИ-контролем, особенно если выпот ограничен. Предпочтительное положение больного – сидя, слегка наклонившись и опершись на столик перед собой. Укол в кожу производится ниже межреберья с проведением иглы в межреберье у верхнего края нижележащего ребра, чтобы создать непрямо́й канал для исключения связи плевральной полости с внешней средой после извлечения иглы.

После проникновения в плевральную полость пробно аспирируется небольшое количество плевральной жидкости для контроля; получив уверенность в правиль-

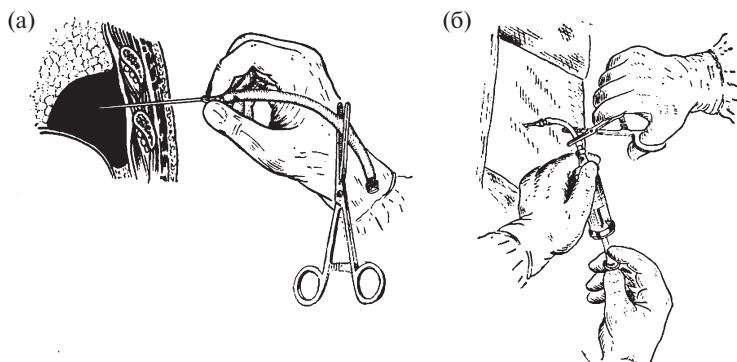


Рис. 2. Схема плевральной пункции. а – введение иглы в плевральную полость; б – аспирация плеврального содержимого.

ном расположении иглы, тонкую иглу удаляют и на ее место аналогичным образом вводят более толстую для проведения аспирации. Не рекомендуется удалять за один раз более 1 л жидкости (даже при отсутствии эмпиемы и фибринозных наложений) из-за риска развития отека легкого на фоне его расправления. Осложнения торакоцентеза – пневмоторакс (от 2 до 6%) и гемоторакс (1%). Риск выше у больных после лучевой терапии и предшествующих множественных торакоцентезов. Дренаж плевральной полости при пневмотораксе требуется только в половине случаев [22]. При буллезной болезни легких плевральную пункцию можно производить под контролем УЗИ [22, 141].

На основании исследования плеврального выпота, полученного при плевроцентезе, необходимо решить, является ли он транссудатом или экссудатом [52, 55].

Наиболее значимые клинико-лабораторные параметры. Исследования плеврального выпота

- Клинический анализ крови, форменных элементов крови и плеврального экссудата.
- Биохимические исследования плазмы крови и плеврального экссудата: белок, ЛДГ.
- Исследование плеврального экссудата: концентрация глюкозы, рН, определение С-реактивного белка и D-димера.
- Бактериоскопия и бактериологическое исследование.
- Цитология и иммуноцитохимия.

Исследования плеврального выпота включают оценку физических свойств, клинико-лабораторный и биохимический анализы, бактериологическое, цитологическое и иммуноцитохимическое исследования.

S. Sahn, J.E. Heffner в качестве основных положений при анализе плеврального выпота рекомендуют следующее [7]:

– диагноз может быть определенно поставлен или предопределен дифференциальным диагнозом при осмотре цвета, характера и консистенции плевральной жидкости;

– экссудат вызывается множеством заболеваний, преимущественно воспалительными, инфекционными и злокачественными состояниями. Транссудат, наоборот, вызывается ограниченным числом заболеваний при повышении давления заклинивания;

– результаты теста плевральной жидкости могут увеличить или уменьшить предварительное подозрение на экссудат;

– острые плевральные экссудаты являются преимущественно нейтрофильными, в то время как хронические экссудаты лимфоцитарные. Лимфоцитоз плевральной жидкости более 80% и эозинофилия ограничивают возможности дифференциальной диагностики экссудата;

– ацидоз плевральной жидкости с рН <7,3 или отношение уровня глюкозы в плевральной жидкости к уровню глюкозы в сыворотке крови <0,5 приводит к дифференциации экссудата с осложненным парапневмоническим выпотом/эмпиемой,

Таблица 4. Дифференциальная диагностика физикальных свойств плеврального выпота [4]

Свойства плеврального выпота				Ассоциированные заболевания
цвет	опалесценция	консистенция	запах	
Желтый, цвет сена вплоть до янтарного	Нет	Водянистая	Отсутствует	Норма, отсутствие диагностической значимости*
Желчи	Нет	Водянистая	Отсутствует	Холелиторакс (билиарная фистула)
Желто-зеленый	Туманная (четкая после центрифугирования)	Вязкая, густая	Отсутствует	Стафилококковая эмпиема
Коричневый (цвета «анчоуса»)	Туманная (четкая после центрифугирования)	Водянистая	Отсутствует	Распадающийся амёбный абсцесс
Розовый вплоть до красного	Нет	Водянистая	Отсутствует	Гемоторакс (травма, опухоль, ятрогенный)
Молочно-белый	Туманная (четкая после центрифугирования)	Частично водянистая	Отсутствует	Хилоторакс/псевдохилоторакс
Темный, черный	Нет	Водянистая	Отсутствует	Аспергиллезная инфекция, хилоторакс (билиоторакс, в основном ятрогенный)
Желто-зеленый	Туманная (четкая после центрифугирования)	От водянистой до вязко-тягучей	Зловонный или гнойный, гнилостный запах	Эмпиема анаэробной этиологии
Коричнево-зеленый	Туманная (четкая после центрифугирования)	От водянистой до вязко-тягучей	Сладковатый	Эмпиема (синегнойная палочка)
Коричневый	Туманная (четкая после центрифугирования)	Вязкая	Фекальный	Эмпиема (кишечная палочка)
Желтый вплоть до желто-зеленого	Туманная (четкая после центрифугирования)	Нечетко-водянистая	Отсутствует	Туберкулезный плеврит
Прозрачный вплоть до желтого	Нечеткая (четкая после центрифугирования)	Частицы пищи	Отсутствует	Повреждение пищевода
Желтый вплоть до розового или красный	Нет	Жесткая, тягучая	Отсутствует	Мезотелиома

* Так же протекают скрытые формы заболеваний плевры.

злокачественным выпотом, ревматоидным плевритом, туберкулезным, волчаночным плевритом или разрывом пищевода;

— амилаза плевральной жидкости должна измеряться лишь при подозрении на панкреатит, онкологическое заболевание или разрыв пищевода;

– хилоторакс может диагностироваться при концентрации триглицеридов более 110 мг/дл и крайне маловероятен при концентрации менее 50 мг/дл. Определение хиломикрон должно применяться при уровне триглицеридов 50–110 мг/дл; их обнаружение – признак хилоторакса;

– ревматоидный плеврит может быть диагностирован по цитологическим находкам, включающим большие удлиненные клетки и гигантские или овальные мононуклеары.

Внешний вид жидкости. Макроскопический вид и запах. Зловонный запах свидетельствует о бактериальной инфекции, возможно анаэробного характера, запах мочи – об уриноотораксе. Супернатант плевральной жидкости исследуют на липиды, если он мутный, молочнообразный или кровянистый. Осадок – на кристаллы холестерина.

Макроскопически следует оценить цвет, окраску, прозрачность до и после центрифугирования; осадок, запах могут помочь в ориентации на ассоциированное с выпотом заболевание (табл. 4).

Помочь в постановке диагноза могут признаки и их анализ, описанные S. Sahn [7] (табл. 5).

Цитология выпота. Положительная на опухолевые клетки при первом исследовании выпота у 60% больных со злокачественными опухолями. Если представлены три различных (или отдельных) материала, выявление опухолевых клеток достигает 90%.

Исследование клеточного состава плеврального выпота и биохимическое исследование способствуют установлению наиболее вероятной причины выпота, дифференциации трансудата и экссудата.

Если в плевральной полости с выпотом геморрагического характера гематокрит более 50%, то надо думать о гемотораксе, если меньше 1%, то крови в ней нет, а если от 1 до 50%, то возможны злокачественный опухолевый процесс, ТЭЛА, травма [142].

Количество лейкоцитов >10000/мл бывает при эмпиемах плевры, парапневмоническом плеврите, панкреатите, ТЭЛА, коллагенозах, злокачественных процессах и туберкулезе [142].

Большее значение имеет соотношение клеток в плевральной жидкости (макрофаги – 75%, лимфоциты – 23%) [143, 144]. Содержание в плевральном выпоте преимущественно полиморфноядерных лейкоцитов требует сосредоточения внимания на дифференциальной диагностике пневмоний, ТЭЛА, панкреатита, внутрибрюшного абсцесса, туберкулеза. При хронических процессах в выпоте больше мононуклеарных клеток [143].

При нейтрофильном характере выпота следует думать об остром воспалительном процессе, для которого характерно поражение поверхности плевры. Если он сочетается с легочным инфильтратом, то наиболее частыми заболеваниями являются пневмония, инфарктная пневмония. Если инфильтрат отсутствует, то причинами могут быть острый туберкулез, ОРВИ, асбестоз, эмболия.

При эозинофильном характере выпота число эозинофилов превышает 10% (табл. 6). Причины: парапневмонический выпот, туберкулез, реакция на лекарства, паразитарные заболевания, синдром Черджа–Стросс, а также повторные плевральные пункции и злокачественные новообразования [7, 145].

Таблица 5. Наблюдения плевральной жидкости, помогающие в постановке диагноза [7]

Признак	Подтвержденный диагноз
Цвет жидкости	
Бледно-желтый (соломенный)	Транссудат, экссудат с малым количеством клеток воспаления
Красный (кровавый) гематокрит <5%	Злокачественная опухоль, ВАРЕ, послеоперационная сердечная недостаточность, инфаркт легкого
гематокрит PF/S >0,5	Травма
Белый (молочный)	Хилоторакс или холестероловый выпот
Коричневый	Длительно персистирующий плеврит с кровью, прорыв амебного абсцесса печени в плевральную полость
Черный	Споры <i>Aspergillus niger</i>
Желто-зеленый	Ревматоидный плеврит
Цвет энтеральной трубки, трубки питания или центральной, венозный инфузат	Питающая трубка вошла в плевральную полость, экстравазкулярный катетер мигрировал в средостение/плевральную полость
Характер жидкости	
Гной	Эмпиема плевры
Вязкая	Мезотелиома
С частичками	Ревматоидный плеврит
Мутная	Воспалительный экссудат или липидный выпот
Анчоусная паста	Прорыв амебного абсцесса печени в плевральную полость
Запах жидкости	
Гнилостный	Анаэробная эмпиема
Аммиачный	Уриноторахс

Лимфоцитарный характер выпота бывает при туберкулезе, злокачественных новообразованиях, лимфоме, саркоидозе, ревматоидном полиартрите, аортокоронарном шунтировании [7, 145, 205].

Эозинофильный плевральный выпот отмечен при злокачественном и парапневмоническом процессах, туберкулезе, ТЭЛА, транссудате и др. [7, 145, 205].

Лимфоцитарные плевральные выпоты свойственны туберкулезу и злокачественным новообразованиям [7, 142, 146] (табл. 7).

При количестве лимфоцитов более 50% преобладают Т-клетки (CD4⁺) [147]. При хронических лимфолейкозах лимфоциты, как правило, представлены В-клетками [148].

Злокачественные клетки при выпотах, обусловленных злокачественными процессами, выявляются с частотой от 40 до 87% [142, 149, 150]. При болезни Ходжкина положительные цитологические данные исследования получены в 25% случаев, а

Таблица 6. Заболевания, ассоциированные с эозинофилией плевральной жидкости [7]

Заболевание	Комментарий
Пневмоторакс	В выпоте до 10–20%, тканевая эозинофилия и эозинофилия плевральной жидкости – ранняя обычная находка
Гемоторакс	Эозинофилия плевральной жидкости происходит через 1–2 нед после гемоторакса
Доброкачественный асбестоз	30% встречаемость эозинофилии с процентом эозинофилов больше 50%
ТЭЛА	Ассоциирована с инфарктом легкого и геморрагическим кровоизлиянием в плевральную полость
Паразитическое заболевание	Парагонимиаз, заболевание гидатид, амебиаз, аскаридоз
Грибковое заболевание	Гистоплазмоз, кокцидиоидомикоз
Лекарственно-индуцированные заболевания	Дантролен, бромокриптин, нитрофурантоин, вальпроевая кислота
Лимфома	Болезнь Ходжкина
Карцинома	5–8% эозинофилии плевральной жидкости
Синдром Черджа–Стросс	Высокая эозинофилия плевральной жидкости, ассоциированная с эозинофилией крови
Туберкулезный плеврит	Редкий
Саркоидозный плеврит	Редкий

Таблица 7. Плевральная жидкость с экссудатом и лимфоцитозом >80% [7]

Заболевание	Комментарий
Туберкулезный выпот	Наиболее частая причина экссудата с лимфоцитозом до 90–95%
Хилоторакс	400–6800 лимфоцитов/мкл, наиболее частая возможная причина – лимфома
Лимфома	Часто 100% ядерных клеток (лимфоцитов), диагностическая база цитологии и плевробиопсии больше при неходжкинской лимфоме
Синдром желтых ногтей	Причина персистирующего выпота
Хронический ревматоидный плеврит	Часто ассоциирован с заблокированным легким
Саркоидоз	Лимфоцитоз >90%
Острый синдром отторжения трансплантата легких	Новый или увеличившийся выпот через 2–6 нед после установки трансплантата
Шунтирование коронарной артерии трансплантатом	Происходит через 2 мес и более после операции, не ассоциирован с нерасправившимся легким
Уремический плеврит	Почечная недостаточность в течение 1–2 лет, большая часть выпота уходит при продолжающемся диализе в течение 4–6 нед

при аденокарциноме еще чаще [150–152]. Выше диагностическая ценность при торакоскопии [150, 152, 153]. Дополняет данные цитологии определение рецептора эпидермального фактора роста (EGFR) [154, 155].

Таблица 8. Вероятные причины изменения плевральной жидкости [4]

Показатель	Значение	Наиболее вероятные причины	
Отношение гематокрита в выпоте к крови, %	>50	Гемоторакс	
	>1, но <50	Злокачественная опухоль, ТЭЛА, травма	
Эритроциты, $\times 10^{12}/л$	>0,1	Злокачественная опухоль, травма, ТЭЛА	
Лейкоциты, $\times 10^9/л$	>10,0	Эмпиема, парапневмонический экссудат, панкреатит, ТЭЛА, коллагеноз, редко – злокачественная опухоль, туберкулез	
	<1,0	Транссудат	
Нейтрофилы, %	>50	Острый плеврит	
Лимфоциты, %	>90	Туберкулез, злокачественная опухоль	
Эозинофилы, %	>10	Асбестоз, пневмоторакс, разрешающаяся инфекция	
Мезотелиальные клетки	Отсутствуют	Туберкулез	
	Имеют признаки злокачественности	Мезотелиома	
Отношение концентрации в выпоте к концентрации в плазме	белка	>0,5	Критерий экссудата
	ЛДГ	>0,6	Критерий экссудата
	ЛДГ в плевральной жидкости, МЕ	>200	Критерий экссудата
	Отношение концентрации ЛДГ в плевральной жидкости к верхней границе нормы ЛДГ в крови	>2/3	Критерий экссудата
Глюкоза в плевральной жидкости, ммоль/л	<3,33	Парапневмонический экссудат, эмпиема плевры, туберкулез, ревматоидный артрит, гемоторакс, парагонимиаз, синдром Черджа–Стросс	
	>4,44	СКВ	
Белок в плевральной жидкости, г/л	>50	Туберкулез	
	<5	Уриноторакс, перитонеальный диализ	
рН в плевральной жидкости	<7,20	Осложненный парапневмонический выпот (эмпиема), повреждение пищевода, туберкулез, злокачественное новообразование, ревматоидный артрит, гемоторакс, системный ацидоз, парагонимиаз, СКВ, уриноторакс	
Отношение концентрации амилазы в плевральной жидкости к концентрации в плазме	>1	Панкреатит	
	Более верхней границы нормы концентрации в плазме	Повреждение пищевода, болезни поджелудочной железы, злокачественные опухоли, аденокарцинома легких и яичников, лимфома, лейкопения	

Таблица 9. Диагностическое значение (интерпретация) значений рН в плевральном выпоте [4]

рН	Клиническое значение	Возможные заболевания	Терапевтический вывод (действия)
>7,5	Нормальное значение	Отсутствуют	Отсутствует
7,5–7,4	Недифференцированное заключение		Контроль за сохраняющимся выпотом
7,4–7,3	Возможное патологическое заключение	<ul style="list-style-type: none"> • Новообразования плевры? • Ревматоидный артрит? • Начинаящаяся (ранняя) бактериальная инфекция плевральной полости 	<ul style="list-style-type: none"> • Повторная пункция • Оценка других параметров плеврального выпота • Интенсификация диагностики (биопсия плевры, исключение коллагенозов)
7,3–7,1	Патологическое заключение	Вероятна бактериальная инфекция плевральной полости (эмпиема)	<ul style="list-style-type: none"> • Постановка плеврального дренажа • Обязательная антибиотикотерапия • Хирургическая санация на усмотрение врача
<7,1	Патологическое заключение	Верифицированная инфекция плевральной полости (эмпиема)	<ul style="list-style-type: none"> • Постановка плеврального дренажа • Обязательная антибиотикотерапия • Хирургическая санация (по возможности)

Среди других диагностических тестов на злокачественную опухоль следует отметить [49]: флуоресцентную *in situ* гибридизацию с хромосомспецифическими пробами; определение потери гетерозиготности; сравнительную геномную гибридизацию; определение опухолевых маркеров; иммуногистохимические и другие исследования для диагностики злокачественной опухоли. Наиболее часто для дифференцировки аденокарциномы от мезотелиомы применяют следующие маркеры: эпителиальные маркеры – В72/3, Ber-EP4, Leu-M1; мезотелиомные маркеры – калретинин, мезотелин, цитокератин 5/6.

Биохимические исследования. Выпот исследуют на ЛДГ и белок, а при подозрении на экссудат – на амилазу, глюкозу, микрофлору и т.д. Плевральный выпот может быть разделен на экссудат и трансудат в зависимости от концентрации белка, ЛДГ и клеточных компонентов (табл. 8).

Общепринятыми считаются критерии Лайта: 1) отношение белка в депонированной жидкости к белку в плазме более 0,5; 2) отношение ЛДГ в выпоте к ЛДГ в плазме более 0,6; 3) ЛДГ в выпоте более чем 2/3 (>0,67) от верхней границы нормы ЛДГ в крови. При использовании классических критериев Лайта (Light's), трансудат может быть ошибочно принят за экссудат максимум у 25% больных. Если уровень белка в жидкости <30 г/л, то это трансудат, если >30 г/л, то экссудат.

У больных с клиническими признаками трансудата, но показателями экссудата показано определение разницы между белком сыворотки и плевральной жидкости. Если эта разница превышает 31 г/л, у больного наиболее вероятен трансудативный характер выпота [147].

При уровне белка в плевральном выпоте >5 г/л следует думать о возможности туберкулеза, а если его уровень ниже 0,5 г/л, то вероятен уринооторакс.

Таблица 10. Диагнозы, ассоциированные с ацидозом плевральной жидкости (рН <7,3) [7]

Диагноз	Предполагаемая частота встречаемости ацидоза плевральной жидкости, %	рН	Комментарии
Парапневмонический выпот			
неосложненный	0–5	7,45–7,20	Негнойный, не разделенный на полости выпот с отрицательной бактериологией, который купируется лишь при помощи антибиотиков
осложненный или эмпиема	≈100	7,29–5,00	Требуется дренаж плевральной полости для купирования
Разрыв пищевода	≈100	6,80–5,00	Высокая амилаза слюны
Плеврит			
хронический ревматоидный	≈100	7,15–6,80	Ассоциирован с глюкозой <30 мг/дл и ЛДГ >1000 УЕ/л
злокачественной этиологии	30–40	7,50–6,90	рН <7,3: плохая выживаемость, повышенное значение цитологии и биопсии плевры, плохой ответ на плевротомию
волчаночной этиологии	15–20	7,40–6,85	Ассоциирован с низким уровнем глюкозы, диагноз волчаночного эритематоза в плевральной жидкости
туберкулезной этиологии	10–20	7,40–6,95	Ассоциирован с низким уровнем глюкозы, когда рН низкий на уровне 7,29–7,10
панкреатической этиологии	Редко	7,50–7,28	Происходит при значительной амилаземии крови и тяжелой травме плевры
Гемоторакс	<10	7,50–7,17	Ассоциирован с травмой плевры, гематокрит плевральной жидкости достигает уровня гематокрита крови
Инфаркт легкого	Редко	7,52–7,29	Происходит при значительном геморрагическом плевральном выпоте с тяжелой травмой плевры
Диафрагмальная грыжа с инфарктом кишечника	Единственный случай	7,15	Объем кислых продуктов мертвого кишечника превышает отток жидкости из плевральной полости

Снижение в плевральном выпоте уровня глюкозы <60 мг/л (3,3 ммоль/л) может свидетельствовать о таких процессах, как парапневмонический, злокачественный, ревматоидный выпот, туберкулезный плеврит, гемоторакс, парагонимоз, эозинофильный гранулематоз [60]. При уровне глюкозы в выпоте ниже 40 мг/л следует рассмотреть вопрос о дренировании плевральной полости. При ревматоидном

Таблица 11. Диагнозы, ассоциированные с низким уровнем глюкозы плевральной жидкости (глюкоза <60 мг/дл или отношение глюкозы плевральной жидкости к глюкозе сыворотки крови <0,5) [7]

Болезнь	Предполагаемая частота встречаемости глюкозы плевральной жидкости/глюкозы сыворотки крови <0,5, %	Диапазон концентрации глюкозы, мг/дл	Комментарии
Ревматоидный плеврит	85–90	0–118	Глюкоза <30 мг/дл в 75% случаев; «триада» в плевральной жидкости: глюкоза <30 мг/дл, рН 7,0, ЛДГ >1000 УЕ/л; могут предшествовать суставные манифестации в течение 3 лет
Эмпиема	80–90	0–145	Низкий уровень глюкозы не такой чувствительный маркер, как низкий рН, но их корреляция высокая
Разрыв пищевода	40–50	15–120	Высокая амилаза слюны
Плеврит злокачественной этиологии	30–40	15–167	Низкая концентрация глюкозы при хроническом течении при далеко зашедшей плевральной онкологии
волчаночной этиологии	30–40	32–160	Преходящий, ассоциированный с тяжелым воспалением плевры, диагностируются волчаночные клетки
туберкулезной этиологии	20–30	10–140	Нет корреляции между низким уровнем глюкозы, клиническим течением и результатами бактериологии

плевральном выпоте уровень глюкозы может быть ниже 30 мг/л (1,7 ммоль/л), при СКВ >80 мг/л (4,4 ммоль/л) [122, 156]. У больных с выпотом злокачественного генеза с низким уровнем глюкозы, выявлением в нем злокачественных клеток прогноз неблагоприятен – средняя продолжительность жизни менее 2 мес [144, 157].

Бактериологические исследования. Культуральные исследования на аэробные и анаэробные бактерии, микобактерии, грибки [158]. Окраска по Граму. Бактериоскопия. Определение бактериальных антигенов путем иммуноэлектрофореза, латекс-агглютинации или бактериальной ДНК с помощью ПЦР [159–162].

Другие диагностические тесты плевральной жидкости. Определенное значение в дифференциальной диагностике плеврального выпота придается уровню рН в нем (табл. 9). При рН ниже 7,2 показано дренирование плевральной полости. S. Sahn et al. описали диагнозы, ассоциированные с ацидозом плевральной полости (табл. 10) [7].

Регулярное определение рН рекомендуется при парапневмоническом выпоте. Низкий рН выпота согласуется с низким уровнем глюкозы (табл. 11) [7, 163].

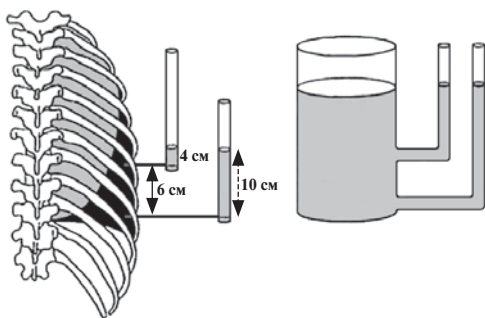


Рис. 3. Гидростатическое давление в открытой и закрытой системах (из Feller-Kopman D. Therapeutic thoracentesis: the role of ultrasound and pleural manometry. *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2007; 13: 312–318).

Повышение уровня амилазы в плевральной жидкости отмечено при перфорации или разрыве пищевода, панкреатите [164, 165].

Тесты для коллагенозов: антиядерные антитела для СКВ [123]; ревматоидный фактор для ревматоидного артрита. Аденозиндеаминаза повышена при туберкулезе [75, 116, 121]. Может быть повышена при эмпиеме, лимфомах, лейкозе, парапневмоническом выпоте; интерферон- γ повышен при туберкулезе.

В последние годы прибегают к молекулярно-биологическим тестам (ПЦР) для верификации бактерий и вирусов.

5.4. Манометрия плеврального выпота

Гидростатическое давление в плевральной полости определяется в открытой и закрытой системах (рис. 3).

Плевральная манометрия должна использоваться, чтобы лучше отобрать пациентов со злокачественным плевральным выпотом для паллиативного лечения плевротомией или постановкой катетера PleurX [7].

Если формальная манометрия не проведена во время торакоцентеза, развитие дискомфорта в грудной клетке должно повысить настороженность по поводу нерасправившегося легкого.

5.5. Визуализация плеврального выпота

Основные методы визуализации плеврального выпота:

- многоосевая рентгенография грудной клетки (сглаженность синусов, нечеткость контуров купола диафрагмы, ограниченные параплевральные затемнения);
- УЗИ (обнаружение жидкости, ее расположение, пункция полости под контролем УЗИ);
- КТ (уточнение локализации ограниченных скоплений жидкости, диагностика причин плеврита, дифференцировка инфильтрата и жидкости);
- МРТ (применяется в дифференциальной диагностике);
- позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) (используется в дифференциальной диагностике, выявлении рецидивов, метастазов).

Рентгенологическое исследование. Показано при подозрении на наличие выпота в плевральной полости. Для диагностики патологии плевры можно использовать переднезаднюю (фронтальную) и боковую рентгенограммы [7]. По мнению F.V. Gleeson, для выявления маленьких объемов жидкости возможно применение латеральной декубитальной проекции, для диагностики пневмоторакса у реанимационных больных — латеральной проекции с положением навзничь, для выявления утолщения плевры — косых рентгенограмм [7]. Эти положения могут использоваться у тяжелых больных реанимационного отделения, а во всех других случаях для указанных целей применяются МСКТ, УЗИ [7]. При рентгенологическом исследовании в вертикальном положении жидкость накапливается в первую очередь между диафрагмальной поверхностью и нижней долей легкого. Если объем жидкости меньше 75 мл, она не будет видна даже в реберно-диафрагмальном углу. Присутствие большого количества жидкости приводит к перетоку выпота в реберно-диафрагмальный синус. При этом стирается граница между диафрагмой и легким. Затемнение реберно-диафрагмального угла свидетельствует чаще всего о наличии в плевральной полости 175 мл жидкости [166]. Однако иногда даже 500 мл плевральной жидкости не приводит к затемнению реберно-диафрагмального синуса. Ошибочная диагностика наличия плевральной жидкости может произойти, если реберно-диафрагмальный синус затемнен вследствие пневмонического инфильтрата нижней доли [167].

Присутствие клинически значимого количества жидкости в плевральной полости может быть исключено, если оба задних реберно-диафрагмальных угла свободны. При подозрении на жидкость необходимо провести рентгенографию лежа на боку или УЗИ, так как правильное расположение больного на боковой рентгенограмме позволяет выявить минимальное количество жидкости в плевральной полости в объеме 5 мл [36, 49]. При ограниченном плевральном выпоте показаны УЗИ и МСКТ.

Рентгенограмма в положении лежа на боку может быть востребована для решения вопроса о торакоцентезе. Если слой жидкости между наружной стенкой легкого и внутренним контуром грудной полости меньше 10 мм, то торакоцентез не следует применять [168].

Жидкость может инкапсулироваться между париетальной и висцеральной плеврой, что нередко наблюдается при парапневмонических и туберкулезных плевритах.

Ультразвуковое исследование органов грудной клетки, как отмечает F.V. Gleeson, стало применяться позже, чем УЗИ органов брюшной полости, из-за плохого проведения ультразвука через аэрированную ткань, что препятствовало визуализации грудной стенки, плевры, патологии легких [7].

Метод прост и быстро исполним, не связан с ионизирующим излучением, повторяемость через любые периоды времени [169]. Ультразвуковое исследование позволяет выбрать место для торакоцентеза, снижает риск пневмоторакса [140, 167].

Исследование может производиться у стационарных и амбулаторных больных и выполняться у реанимационных больных. Высокочастотные линейные датчики (7,5 МГц) дают отличное пространственное разрешение, особенно нормальных плевральных полостей, однако могут быть недостаточно эффективны у тучных пациентов или пациентов с большим объемом плевральной полости [7]. В большинстве

случаев вариация частот 3,5–5,0 МГц датчиков с маленькой поверхностью соприкосновения дает хорошее изображение у большинства пациентов, а также может быть использована для того, чтобы направлять интервенционные процедуры [7].

C.F. Koegeleberg et al. следующим образом сформулировали основные положения для УЗИ плевры [7]:

– УЗИ органов грудной клетки может быть выполнено средствами большинства базовых аппаратов;

– у здоровых индивидуумов УЗИ может визуализировать грудную клетку, диафрагму и плевру, но не легочную паренхиму;

– главной задачей УЗИ органов грудной клетки является исследование аномалий грудной клетки, утолщения плевры и опухолей плевры, а также качественное и количественное описание плеврального выпота;

– УЗИ может визуализировать опухоль легких и другие паренхиматозные процессы;

– УЗИ – идеальный метод при торакоцентезе и дренировании выпотов;

– УЗИ-ассистированная пункционная аспирация и пункционная биопсия образований грудной клетки является безопасным и высокоэффективным методом в руках торакальных хирургов;

– новое применение ультразвука включает в себя диагностику пневмоторакса, ТЭЛА.

Мультиспиральная КТ грудной клетки проводится после полного рентгенологического исследования в тех случаях, когда его данные не позволяют установить точный диагноз, а также при наличии противоречий между ними и клинической картиной.

Как самостоятельное исследование МСКТ грудной клетки должна проводиться в определенной последовательности:

1) стандартное исследование;

2) применение специальных методик (прицельная постпроцессинговая обработка томограмм с применением специальных алгоритмов реконструкции и изменением толщины томографического слоя);

3) КТ-ангиография;

4) динамическая МСКТ;

5) полипозиционные исследования;

6) экспираторная МСКТ.

Как отмечает F.V. Gleeson, КТ и КТ высокого разрешения (КТВР) являются методами дальнейшего обследования патологии плевры, выявленной по данным рентгенографии органов грудной клетки, УЗИ плевральной полости [7]. Когда это удастся, следует выполнять МСКТ с возможностью повтора и мультипланарной реконструкцией. До проведения МСКТ должен быть внутривенно введен контраст, а затем выждено 20–60 с для достижения максимальной концентрации контраста в тканях [7]. Толщина слоев МСКТ должна быть 5 мм с возможностью повторной реконструкции в коронарной и сагитальной проекциях. Методом оценки истинного утолщения плевры/плевральных бляшек, выявленных при рентгенографии органов грудной клетки, является КТВР, которая должна выполняться с толщиной слоя

менее 2 мм с высокоразрешающим пространственным алгоритмом реконструкции. Мультиспиральная КТ также показала свою эффективность в математической обработке заболеваний плевры и их корреляции с функциональными показателями у пациентов со вторично ослабленной легочной функцией с утолщением плевры [7].

Мультиспиральная КТ – оптимальный способ визуализации плеврального выпота, определения его локализации, распространения, отделения легочной патологии от плевральной [169, 171]. Транссудат от экссудата по показателям плотности не различить [172]. Мультиспиральная КТ показана при дифференциальной диагностике абсцесса легкого и эмпиемы [173]. Мультиспиральная КТ полезна при дифференциации злокачественных и доброкачественных причин плеврального выпота [109, 169]. Мультиспиральная КТ в сочетании с ангиографией, УЗИ помогает решить вопрос о ТЭЛА [174].

В.К. Коновалов, В.Г. Колмогоров рассматривают МСКТ в качестве стандартной методики исследования у пациентов с различной патологией органов дыхания. Уменьшение толщины томографического слоя до 0,5–1,0 мм, использование алгоритма высокого пространственного разрешения позволяют получить диагностическую информацию на качественно ином уровне. Широкое использование в повседневной клинической практике МСКТ позволило внедрить компьютерные методы обработки изображений, существенно повысив возможности лучевой диагностики [175].

Повышение информативности определяется не только высокой чувствительностью метода, но и возможностью трансформировать цифровое изображение путем использования алгоритмов его реконструкции (фильтрация, анализ и синтез изображения). О высокой чувствительности метода свидетельствует то, что *in vivo* возможно различить плотность тканей в 0,1% случаев [176].

Мультиспиральный компьютерный томограф обладает двумя видами разрешающей способности: пространственной и по перепаду плотности. Первый тип определяется размером клетки матрицы и ячеек детектора (обычно – 0,5 × 0,5; 1,0 × 1,0; 2,0 × 2,0 мм), второй равен 5 Н (0,5%). В соответствии с этими характеристиками можно различать элементы изображения размером от 0,5 × 0,5 мм при перепаде плотности между ними не меньше 5 Н (1%); при этом удается выявлять очаги величиной менее 2 × 2 мм [177]. Размеры матрицы и пространственное разрешение при МСКТ в настоящее время достигли таких значений, что отличить цифровое изображение от аналогового невозможно.

Отличительной особенностью современных технологий является широкий диапазон возможностей постпроцессинговой обработки изображения – мультипланарные реконструкции, трехмерная (3D) обработка изображений [178].

3D-реконструкции в диагностике первичного рака легкого с метастатическим поражением плевры позволяют получить более информативные изображения в сравнении с мультипланарными реконструкциями: отчетливее визуализировать деформации бронхов; четче и в более полном объеме определять «дорожку» лимфогита к плевральным листкам; в более полном объеме отображать контуры и поверхность шаровидных образований легких, четче определять реакцию прилежащей плевры при инфильтративном туберкулезе [179, 180].

Одной из новых технологий МСКТ является мультипланарная реконструкция изображения с использованием изотропического объемного набора данных, полученных в процессе сканирования, с максимальной (MIP) и минимальной (MinIP) настройками интенсивности реконструированных изображений [176]. Обработка изображений с использованием MIP-программы позволяет анализировать очаговые образования в легких, архитектуру сосудистого русла легких. Применение MinIP-программы ориентировано на визуализацию просвета бронха и имеет наибольшее значение при исследовании патологического процесса легких с вовлечением бронха [175].

Анализ результатов сканирования может выполняться интерактивно на консоли томографа или рабочей станции. Однако апостериорный анализ имеет ряд преимуществ. При этом можно вывести на экран монитора полное изображение всего томографического объема данных, без ограничений доступны любые возможные настройки просмотра и анализа (например, масштабирование, выбор параметров окна и другие функции) [181].

Для определения малых изменений плотности тканей наиболее удобным инструментом является МСКТ, так как при ней в отличие от рентгенографии в изображении изначально заложена количественная характеристика тканей, что создает условия для его объективного анализа [182].

Данные литературы свидетельствуют о пристальном внимании к денситометрии как методу, позволяющему освободиться от субъективизма при трактовке рентгеновских изображений. Основное достоинство метода заключается в возможности превратить зрительно воспринимаемый образ в цифровой аналог [178, 183]. Использование крови в аорте в качестве интракорпорального репера позволяет вносить поправки в расчет средней плотности шаровидных образований легких, обеспечивая повышение точности анализа [183].

М. Прокоп и М. Галански отмечают, что с усложнением техники МСКТ количество срезов может достигать 2,5 тыс., изучение их в полном объеме в виде твердых копий невозможно [175]. Поэтому применяется постпроцессинговая обработка: мультипланарная реконструкция, 3D-изображение с затененной поверхностью, объемное воспроизведение, виртуальная бронхоскопия и другие технологии.

Мультиспиральная КТ является наиболее чувствительным методом выявления плеврального выпота. Минимальное количество жидкости, выявляемое при МСКТ, составляет 40–50 мл. Это значительно превосходит диагностические возможности традиционного рентгенологического исследования [184, 185].

Применение МСКТ для диагностики плеврального выпота показано в случаях, если тень жидкости или плевральных сращений на рентгенограммах перекрывает значительную часть легочного поля, а также при недостаточно определенных результатах рентгенологического исследования и УЗИ, не позволяющих выявить характерные признаки жидкости в плевральной полости или правильно определить ее расположение. Кроме того, МСКТ является основным лучевым методом дифференциальной диагностики воспалительных и опухолевых плевритов. Основным преимуществом МСКТ в сравнении с обычным рентгенологическим исследованием

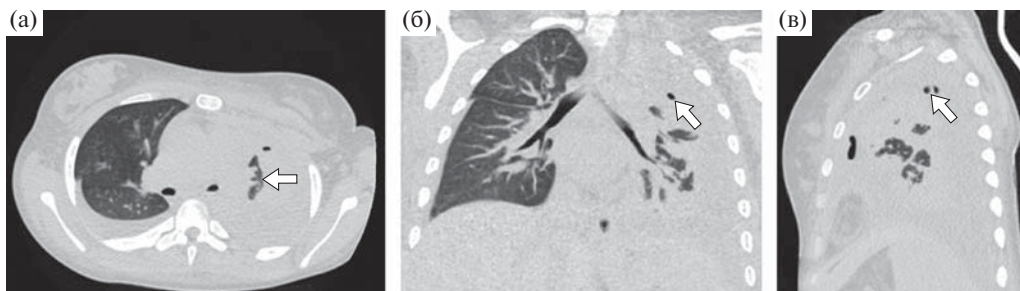


Рис. 4. Больная 15 лет. а–в – участки деструкции в верхушечном сегменте верхней доли (стрелка). Трансверсальный срез (а) и мультипланарные реконструкции КТ в прямой (б) и левой боковой (в) проекциях органов грудной клетки. Легочное электронное окно.

и сонографией является более детальная оценка плевры на всем протяжении, включая медиастинальные, реберные и диафрагмальные ее отделы, а также более точное разграничение патологических изменений в плевральной полости и в легком.

Экссудативный плеврит обычно проявляется отчетливыми признаками. Скиологическая картина определяется количеством и локализацией плеврального выпота, а также тем, является ли он свободным или осумкованным.

Во время проведения МСКТ пациент находится в горизонтальном положении, поэтому свободная жидкость растекается вдоль задней поверхности легкого. В зависимости от характера жидкости в плевральной полости выделяют транссудаты и экссудаты. Транссудат, или безбелковая жидкость, накапливается в плевральной полости при левожелудочковой недостаточности. Экссудат характеризуется значительным содержанием белка в сочетании с различными форменными элементами. Ни один из перечисленных методов лучевой диагностики не позволяет определить характер жидкости в плевральной полости. Исключение составляет лишь гемоторакс, который на МСКТ в первые дни излияния крови в плевральную полость отличается высокими плотностными показателями, от +40 до +60 Н. В последующем в плевральном выпоте может появиться горизонтальный уровень между плазмой и более плотными форменными элементами крови. Денситометрические характеристики транссудата и экссудата составляют 0 ... +20 Н [178, 186].

Экссудативные выпоты часто сопровождаются характерными воспалительными или опухолевыми изменениями в легочной ткани, средостении или самой плевре. Воспалительные экссудаты приводят к равномерному утолщению плевральных листков, уплотнению и утолщению слоя эпиплеврального жира. Особенно отчетливо эти признаки выявляются при эмпиеме плевры [175, 181, 187].

Для иллюстрации приводим следующее наблюдение В.К. Коновалова и соавт.

Больная 15 лет. Слева в обеих долях определяются множественные сливного характера инфильтраты с наличием участков деструкции в верхушечном сегменте верхней доли. Увеличены до 15 мм внутригрудные лимфатические узлы 4R-сайта (рис. 4).

В левой плевральной полости определяется выпот от верхушки легкого до диафрагмы, наибольший его переднезадний размер 28,2 мм на уровне заднего базально-

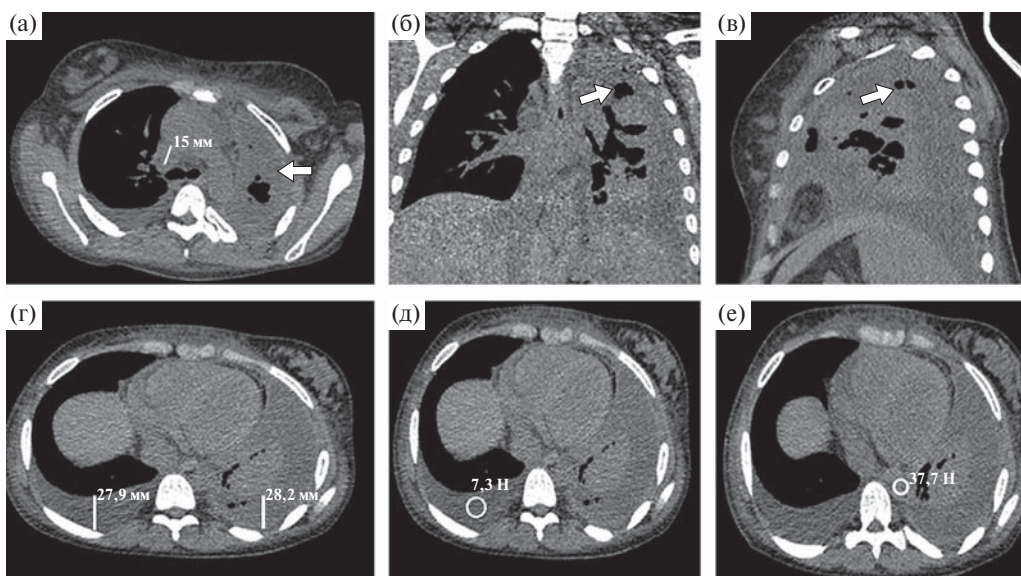


Рис. 5. Больная 15 лет. а–в – участки деструкции в верхушечном сегменте верхней доли (стрелка); г – переднезадний размер выпота с обеих сторон; д – плотность выпота; е – плотность крови в аорте. Трансверсальный срез (а) и мультипланарные реконструкции КТ в прямой (б) и левой боковой (в) проекциях органов грудной клетки. Средостенное электронное окно. г–е – трансверсальные срезы.

го сегмента нижней доли; средняя плотность выпота 7,3 Н (средняя плотность крови в аорте 37,7 Н). В правой плевральной полости определяется выпот на уровне заднего базального сегмента нижней доли, наибольший его переднезадний размер 27,9 мм (рис. 5).

Виртуальная бронхоскопия: просветы бронхов прослеживаются включительно до субсегментарных с обеих сторон, внутренняя их поверхность не изменена (рис. 6, см. на цветной вкладке).

3D-реконструкция: отчетливо определяется протяженность выпота в левой плевральной полости (рис. 7, см. на цветной вкладке).

Осумкованные плевриты возникают при наличии спаек или сращений между листками плевры, препятствующих свободному перемещению жидкости. В зависимости от локализации выпота различают паракостальные, междольевые, апикальные, парамедиастинальные и базальные плевриты. Отличительными признаками всех осумкованных плевритов являются их четкие выпуклые контуры и однородная структура. Кроме того, скопления жидкости приводят к оттеснению сосудов и бронхов, снижению воздушности прилежащей легочной ткани за счет ее сдавления, в то время как во внутрилегочных патологических образованиях и инфильтратах элементы легочного рисунка обрываются. При формировании паракостального, парамедиастинального и апикального плеврита осумкование широким основанием прилежит к грудной стенке или средостению. Междольевые плевриты имеют типичную веретенообразную форму и располагаются в проекции соответствующих плевральных

листочков. Наиболее частыми являются паракостальные и междольевые плевриты, которые обычно возникают при воспалительных заболеваниях органов дыхания. Апикальные плевриты характерны для больных туберкулезом легких. Парамедиастинальные осумкования наблюдаются почти исключительно при злокачественных опухолях [185, 188–190].

Магнитно-резонансная томография позволяет выявить жидкость в плевральной полости [169]. Применяется для дифференциации злокачественных и доброкачественных процессов, диафрагмальных грыж. В целом ее значение в этой области меньше, чем МСКТ и УЗИ.

Показана значимость МРТ в исследовании прорастания опухоли плевры, а также злокачественных заболеваний плевры [7]. Для МРТ, по мнению F.V. Gleeson, должны использоваться респираторная компенсация и кардиальное стробирование (стробирование — метод выделения некоторого интервала на временной оси, шкале частот и т.п. для увеличения вероятности обнаружения полезных сигналов на фоне помех) для устранения артефактов [7]. Катушка для тела используется вначале для получения больших изображений-скаутов. Далее при необходимости могут быть использованы специализированные катушки. Частота пульса и слои снимков должны подбираться индивидуально при исследовании. T1-изображения показывают контраст между патологией плеврального пространства и экстраплевральным жиром. T2-изображения дают более специфическую информацию касательно тканей и могут показывать прорастание опухоли в мышечную ткань, а режим T1 после внутривенного введения гадолиния может также показывать вовлеченность плевры в злокачественный процесс. Динамический контраст на МРТ может использоваться для оценки васкуляризации плевры и прогноза ответа на химиотерапию у пациентов с мезотелиомой.

Позитронно-эмиссионная томография. При выполнении с меченой радиоизотопом F-18 фтордезоксиглюкозой помогает дифференцировать злокачественные поражения от доброкачественных, стадировать злокачественные опухоли и диагностировать рецидивы [49, 169, 191].

Развитие комбинированных ПЭТ и МСКТ сканеров (ПЭТ-МСКТ) расширило, как указывает F.V. Gleeson, роль ПЭТ в визуализационной диагностике [7]. Низкое пространственное разрешение ПЭТ на данный момент преодолено с помощью определенного развития корегистрации с использованием комбинированных ПЭТ-МСКТ сканеров. 18-флюордезоксиглюкоза (^{18}FDG) является доступным изотопом для исследования злокачественных заболеваний плевры. Злокачественные клетки метаболически более активны, нежели незлокачественные, и поэтому концентрируют ^{18}FDG с большим аффинитетом, нежели нормальная ткань [7]. Вследствие этого большая позитронная эмиссия из таких зон может позволить обнаружить и дифференцировать злокачественный процесс от доброкачественного заболевания плевры. В исследовании у 98 пациентов была показана активность ^{18}FDG у 61 из 63 пациентов со злокачественным заболеванием плевры в сравнении с отсутствием активности у 31 из 35 пациентов с доброкачественными заболеваниями плевры [7]. Активность ^{18}FDG была интенсивной у 51 пациента со злокачественным утолщением плевры и средней у 10 [7].

По мнению F.V. Gleeson [7]:

- бóльшую часть плевральных выпотов возможно диагностировать по рентгенографии органов грудной клетки;
- УЗИ может подтвердить наличие плеврального выпота, показать свойства специфических экссудативных выпотов, таких как узловатость плевры и септы, для разметки места пункции;
- МСКТ полезна в диагностике доброкачественного и злокачественного утолщения плевры;
- МСКТ является достоверно более чувствительным методом, чем рентгенография органов грудной клетки, при диагностике пневмоторакса и рекомендована для пациентов с травмой или реанимационных больных;
- МСКТ и ПЭТ могут быть использованы для корреляции функции и морфологии и работать как суррогатные биомаркеры патологических процессов.

5.6. Инвазивное исследование

Несмотря на то что некоторых пациентов можно лечить консервативно, интервенционные процедуры, как указывают E.M. Marom et al., часто используются с диагностической и лечебной целями [7]. Тип вмешательства зависит от спектра клинических и визуализирующих свойств, включая симптомы, длительность заболевания и этиологию плевральной патологии. Наиболее распространенные трансторакальные интервенционные вмешательства, которые проводятся с целью диагностики и лечения заболевания плевры: аспирация плевральной жидкости без дренажа или с дренажем, перкутанная плевробиопсия (трансторакальная плевробиопсия), «слепая» трансторакальная плевробиопсия, биопсия иглой на основе изображения, торакоскопия, бронхоскопия.

Инвазивных исследований у больных с неустановленным диагнозом при наличии экссудативного плеврального выпота несколько: пункционная биопсия плевры с помощью иглы, бронхоскопия, торакоскопия, открытая биопсия плевры.

У 20% больных с экссудативным плевральным выпотом диагностировать причину не удается, и у многих выпот исчезает спонтанно и бесследно [49, 192, 193].

Есть три причины, побуждающие к инвазивным исследованиям: 1) симптомы и клиническое течение у данного больного; 2) тенденция к росту уровня ЛДГ в выпоте с течением времени; 3) отношение больного к своему заболеванию (беспокойство, агрессивность) [61, 194, 195].

Пункционная биопсия плевры с помощью иглы. Чаще используют иглы Core и Abrams. Применима в основном при туберкулезе и злокачественных опухолях. При злокачественных опухолях положительный результат от 40 до 60% [193, 194, 196]. Цитология может дать более высокий результат, чем гистология, – 58–69 против 43–78% [193]. При туберкулезе пункционная биопсия более информативна. Положительна в 50–80% случаев [197]. Кроме того, можно получить микобактерии в 92–95% случаев и оценить их чувствительность к препаратам [198, 199].

При подозрении на злокачественную опухоль показана торакоскопия с биопсией.

Бронхоскопия. При наличии у больного с выпотом также паренхиматозного поражения или кровохарканья бронхоскопия помогает в постановке диагноза у 75% больных. Если паренхиматозного поражения или кровохарканья нет, то процент снижается до 10% и менее. Поэтому при наличии кровохарканья необходима бронхоскопия после МСКТ для выявления паренхиматозной патологии [49, 200, 201].

Плевроскопия, торакоскопия или видеоассистированная торакоскопическая хирургия. В основном при неясности диагноза после пункционной биопсии. Хотя у многих больных, особенно со злокачественными опухолями, можно применить ее вместо пункционной биопсии в связи с большей диагностической ценностью и возможностью плевродеза [202].

Открытая биопсия плевры. Основное показание — недиагностированное прогрессирующее заболевание плевры при отсутствии результата после торакоскопии или невозможности биопсии с помощью торакоскопии [45, 203, 204].

При инвазивных исследованиях визуализация предоставляет точную оценку плевральной полости [7]. Визуализация чрезвычайно необходима при направлении интервенционных процедур при аномалиях плевры. Контроль при помощи методов визуализации при процедурах дренирования эффективен в лечении пациентов со злокачественными выпотами, парапневмоническими выпотами, эмпиемами и пневмотораксами.

Рентгенконтролируемая биопсия имеет значение при диагностике злокачественных заболеваний плевры, таких как злокачественная мезотелиома [7].

5.7. Патоморфологические исследования

По мнению Т.С. Allen, Р.Т. Cagle, так как опухолевые и неопухолевые процессы в плевре могут давать очень похожие клинические, радиографические и макроскопические находки, гистопатология плевральной биопсии часто играет ключевую роль в ведении пациента [7]. Хирургические образцы плевральной ткани могут варьировать от игольчатых биоптатов до больших открытых и торакоскопических биопсий, препаратов после экстраплевральных пневмонэктомий и образцов после декортикации. Интерпретация биоптатов плевры может быть одной из самых сложных проблем из-за перекреста гистопатологических свойств доброкачественных и злокачественных заболеваний, а также различных типов малигнизации. Ошибка при получении образца, его размер и артефакты могут влиять на возможность диагностики. Иммуногистохимические мазки часто используются для проблемных плевральных биопсий.

Т.С. Allen, Р.Т. Cagle суммировали подтверждающие признаки доброкачественной и злокачественной пролиферации мезотелия [7] (табл. 12).

Среди опухолеподобных и воспалительных процессов наблюдаются гранулематозные (в том числе туберкулезные и асбестозные) плевриты, ревматоидные поражения плевры, эндометриоз плевры, реактивный эозинофильный плеврит, локализованный плевральный фиброз, экссудативный (фибринозный и фиброзный) плевриты.

Таблица 12. Подтверждающие признаки

Признаки, потенциально наблюдаемые у доброкачественных и злокачественных опухолей	Признаки доброкачественной пролиферации	Признаки злокачественной пролиферации
<ul style="list-style-type: none"> • Клеточность • Цитологическая атипия • Архитектурная атипия • Митозы 	<ul style="list-style-type: none"> • Активные фибриновые депозиты с активным воспалением (воспаление может также присутствовать при злокачественной мезотелиоме) • Линейная матрица индивидуальных клеток и маленькие железы, параллельные плевральной поверхности • Простые, неветвящиеся железы • Пролиферирующие мезотелиальные клетки, разделенные стромой • Пролиферирующие клетки, отграниченные плевральной полостью и утолщенной по направлению к груди плеврой • Может показывать высокую пролиферацию в плевральную полость, но не в нижележащую фиброзную ткань • Параллельные матрицы сосудов и капилляров, перпендикулярные плевральной поверхности 	<ul style="list-style-type: none"> • Определенная инвазия – самый достоверный критерий злокачественной мезотелиомы • Мягкий некроз • Зоны с достоверными признаками злокачественности: злокачественная цитология, патологические митозы и/или откровенный саркоматоидный тип и т.д. • Множественные атипические клетки на фоне утолщенной плевры • Отчетливые опухолевые узлы

5.7.1. Характеристика опухолеподобных и воспалительных процессов плевры

В первую очередь при выявлении продуктивного воспаления плевры следует думать о туберкулезной этиологии процесса. Туберкулез плевры может развиваться различными способами: как осложнение при субплевральном туберкулезе легкого (вторично вовлеченный), реинфекции болезни, а также в результате гематогенного распространения. Макроскопическая картина зависит от формы и типа распространения процесса (милиарный, очаговый, при реинфекции в фиброзно-кавернозном легком). Микроскопический субстрат – типичная гранулема с центральным казеозным некрозом, перифокальным валом из лимфоцитов, эпителиоидных клеток, макрофагов и гигантских многоядерных клеток Пирогова–Лангханса.

При затухании процесса (и вариантах лечебного патоморфоза воспаления) преобладающим компонентом воспаления становится фиброзный. При окраске на кислотоустойчивые бактерии (по Цилю–Нильсену) выявляются палочки в различных формах (вегетирующие, стационарные). При отсутствии палочек, но типичной морфологии окончательным методом диагностики может служить только ПЦР.

Ревматоидные заболевания иногда проходят с поражением легких и плевры. При запущенных формах протекающее воспаление вызывает диффузную воспалительную реакцию с выпотом, помутнением плевральных листков, утолщением, нитевид-

ными наложениями фибрина. Микроскопический вид биопсии плевры часто неспецифичен. В некоторых случаях, однако, имеется присутствие палисадообразно расположенных гистиоцитов вокруг зоны фибрина и фибриноидного некроза перпендикулярно плевральной поверхности. Мезотелий при этом дистрофичен и отсутствует на большем протяжении.

Эндометриоз плевры диагностируется редко. Большинство случаев приходится на правый отдел и часто связаны с распространенным внутрибрюшным или системным эндометриозом. С точки зрения патогистологической картины в плевральной ткани в обязательном порядке обнаруживаются железистые структуры (тубулярные, четко сформированные железы), выстланные трубно-маточным эпителием (чаще индифферентным либо пролиферирующим, редко с секреторными изменениями), без атипии и эндометриальной цитогенной стромы. Преобладание одного над другим варьируется. Доказательной в данной патологии является иммуногистохимическая реакция с рецепторами эстрогена и прогестерона.

Реактивный эозинофильный плеврит встречается редко, преимущественно при гистиоцитозе Х при поражении легких.

Локализованный плевральный фиброз диагностируется прижизненно относительно редко. Чаще патология развивается в качестве исхода фибринозных плевритов, асбестозов и туберкулеза. Макроскопически это узловое приплюснутое небольшое образование. Микроскопически локализованный фиброз состоит из широких бесклеточных полей коллагена. Могут обнаруживаться участки кальциноза и даже ossification.

Экссудативный (фибринозный и фиброзный) плеврит можно подразделить на несколько этиопатогенетических:

- 1) инфекционные (бактериальный, вирусный, грибковый и паразитарный);
- 2) реактивно вовлекаемые при пневмониях, абсцессах легких, опухолях легких;
- 3) при кровотечениях и гемотораксах;
- 4) при системных заболеваниях соединительной ткани и васкулитах;
- 5) реактивные при приеме ряда лекарственных препаратов и наркотических средств;
- 6) при травмах и хирургических вмешательствах;
- 7) идиопатические.

Макроскопически это всегда фибринозный экссудат на обоих листках плевры от слабого потускнения до массивных наложений в виде нитей. Микроскопически при остром процессе экссудат на поверхности плевры состоит из различного количества лейкоцитов (нейтрофилы) и масс фибрина. Иногда обнаруживаются участки некроза токсического генеза. В различные фазы процесса экссудативный компонент замещается фиброзным. Мезотелиальные клетки, как правило, гиперплазированы, обнаруживаются митозы. При хронических формах воспалений в экссудате преобладающим компонентом в инфильтрате становится лимфоплазмодитарный, зачастую с формированием фолликулов с герминативными центрами.

Амилоидоз плевры является одной из клинических форм первичного амилоидоза системы органов дыхания. Характеризуется отложением амилоида в плевре в виде небольших узелков до 1 см в диаметре. Проявляется в виде одного или нескольких узелков или диффузного процесса. Определяется с помощью гистохимических исследований. Дает резко положительную окраску с конго красным. В поляризованном свете выявляются волокна зеленоватого цвета. Особого внимания заслуживает при гистологическом исследовании биопсийного материала дифференциальная диагностика доброкачественных мезотелиальных гиперплазий и фиброзного плеврита со злокачественной мезотелиомой (Т.С. Allen, Р.Т. Cagle) [7].

5.7.2. Дифференциальная цитологическая диагностика неопухолевых плевритов

В алгоритме обследования больных с синдромом скопления жидкости в плевральной полости рекомендуется использование всех этапов обследования больного — клинических, инструментальных и лабораторных исследований. Каждый из этапов решает свою задачу в уточнении характера изучаемой патологии.

Плевральная пункция, входящая в обязательный диагностический минимум, позволяет судить о характере клеточного состава плевральной жидкости и во многих случаях верифицировать диагноз. При дифференциальной диагностике плевральных выпотов важно установить главную причину образования выпота в плевральной полости для подбора адекватной терапии.

Полученную плевральную жидкость изучают при макроскопическом осмотре с оценкой вида, цвета и консистенции. Плевральные жидкости по характеру делят на серозные (серозно-фибринозные, серозно-гнойные), гнойные, геморрагические, хилезные, хилусоподобные и холестериновые. Перечисленные виды экссудата или трансудата не являются строго патогномичными для заболевания. После того как жидкость оценена макроскопически, приступают к ее центрифугированию для получения клеточного осадка (вариант центрифуги СМ-6М (ELMI, Латвия)) и приготовления монослоя (вариант монослойной центрифуги Cytospin-4 (Shandon, США)). Приготовленные для исследования препараты окрашивают с применением метода Папаниколау, Паппенгейма или гематоксилин-эозином. При сомнительной оценке клеток плевральной жидкости для подтверждения (или исключения) их принадлежности к клеткам злокачественных опухолей используют технологию жидкостной цитологии с иммуноцитохимической методикой исследования. Для визуализации реакции антиген/антитело возможный вариант для использования — набор реагентов REAL™ EnVision™ (Dako). В качестве хромогена применяют DAB (3,3'-диаминобензидин), после проведения реакции мазки докрашивают гематоксилином. О характере патологического процесса можно судить после изучения цитологических препаратов, принимая во внимание все цитологические признаки клеточных элементов, нередко — с учетом динамики изменений в количественном и качественном соотношении.

Интерпретация цитологических препаратов, по мнению М.Р. Wick, нередко представляет сложную задачу [7]. Реактивные, но доброкачественные эпителиальные клетки могут походить на злокачественные по цитоморфологии выпота, и

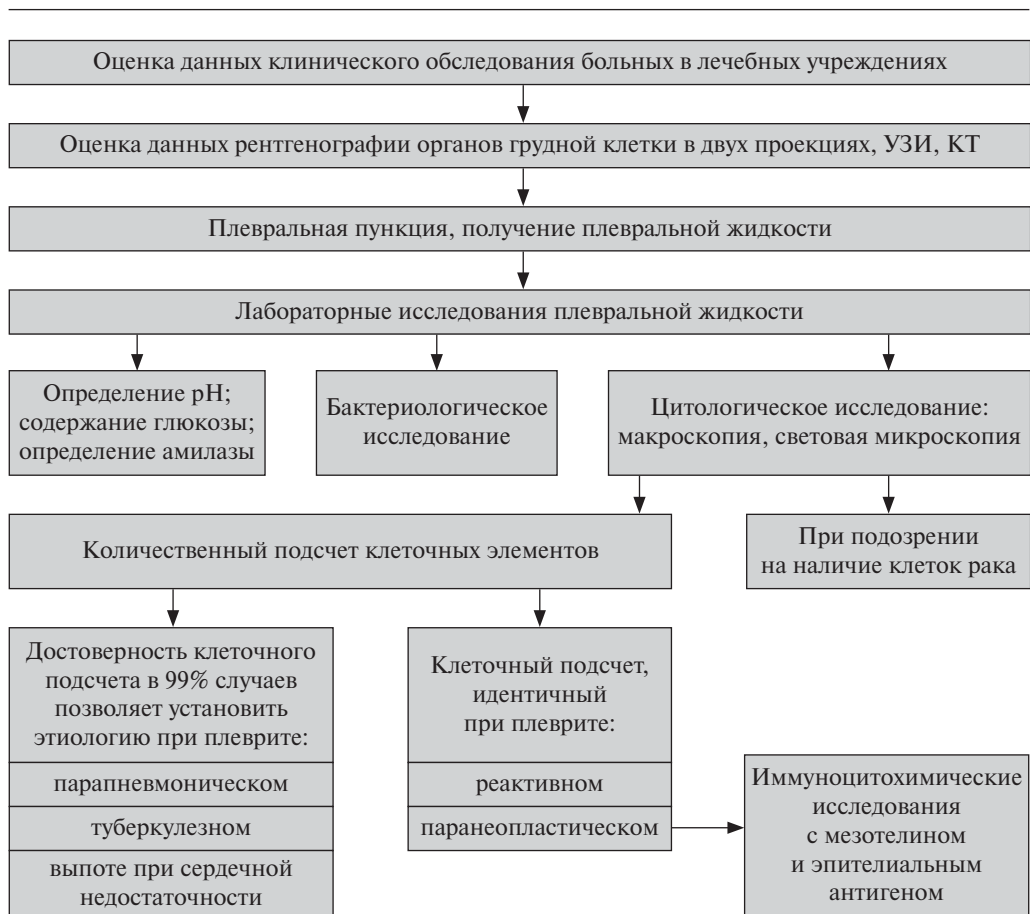


Рис. 8. Дифференциально-диагностический алгоритм обследования больных при неопухолевых плевритах (О.Г. Григорук и соавт.).

наоборот, клетки карциномы могут быть обманчиво доброкачественными. Мезенхимальные и гемопоэтические пролиферации также могут потребовать дополнительных исследований (Я.Н. Шойхет).

При характеристике неопухолевых плевритов при цитологическом исследовании наряду с оценкой морфологии клеток необходимо проводить количественный подсчет клеточных элементов. Оценка количественных характеристик клеточного состава плевральных жидкостей пациентов имеет решающее значение при дифференциальной диагностике неопухолевых плевритов (рис. 8).

Плевриты реактивного и воспалительного характера отмечаются в 75–80% всех исследований плевральных жидкостей. При плевритах неопухолевого характера клеточный состав плевральной жидкости описывается тремя основными типами: мезотелиально-лимфоцитарным, гранулоцитарно-клеточным и макрофагальным. Для дифференциальной диагностики с применением только цитологических методик решающее значение имеет абсолютное число лимфоцитов, гранулоцитов, макрофа-

Таблица 13. Данные значений количественных характеристик клеточного состава различных видов неопухолевых плевритов (О.Г. Григоруку и соавт.)

Клеточные признаки	Парапневмонический плеврит		Плевральная жидкость депонирована при сердечной недостаточности		Плеврит при туберкулезе органов дыхания	
	Me ± SD	квартиль 25–75%	Me ± SD	квартиль 25–75%	Me ± SD	квартиль 25–75%
Процентное содержание клеток мезотелия	17,1 ± 4,9	12–22	51,7 ± 15,0	36–66	1,2 ± 1,2	1–3
Абсолютное число макрофагов	22,1 ± 4,5	18–27	28,9 ± 6,7	22–36	4,8 ± 2,9	2–8
Абсолютное число лимфоцитов	15,7 ± 11,8	4–28	9,4 ± 2,6	7–12	242,4 ± 45,3	97–288
Процентное содержание лимфоцитов	6,1 ± 4,2	2–10	9,7 ± 3,3	6–13	86,1 ± 8,1	78–94
Абсолютное число гранулоцитов	179,1 ± 54,4	125–234	5,9 ± 1,5	4–7	15,5 ± 22,9	1–38
Процентное содержание других клеток	1,4 ± 1,8	1–3	2,4 ± 0,9	2–3	1,2 ± 2,1	1–4

гов, а дополнительное – процентное содержание клеток мезотелия, лимфоцитов и других (плазматических, тучных, многоядерных) клеток в плевральной жидкости. Поиск различий между неоднородными группами пациентов позволил с помощью дискриминантного анализа установить признаки, отличающие клеточный состав плеврального выпота (только с применением цитологических методик) при туберкулезе легких, плеврите при пневмонии и при плевральном выпоте у больных с сердечной недостаточностью (процент выверенной диагностики составляет до 99,9%) (табл. 13).

Подсчет клеточного состава плевральной жидкости больных с синдромом плеврального выпота в абсолютном значении и процентном содержании клеточных элементов ($\bar{X} \pm m$) проводится в 20 полях зрения. При этом учитывается тот факт, что при неопухолевых плевритах наблюдается однородность клеточного состава и отсутствуют клетки опухоли.

Плевриты, связанные с пневмонией, обусловлены вовлечением висцеральной плевры в зону пневмонической инфильтрации. Биоматериал таких больных на цитологическое исследование поступает нечасто, в случаях нетипичного клинического течения и затяжного воспалительного процесса. В табл. 14 представлены данные о клеточном составе плевральной жидкости у данной категории больных.

Преобладающим клеточным компонентом в плевральной жидкости являются нейтрофильные гранулоциты – до 70,0%.

При плеврите, который развился после пневмонии, абсолютное число нейтрофильных гранулоцитов составляет 125–234; $66,9 \pm 8,79\%$ клеточного состава (см. табл. 14).

Таблица 14. Количественные характеристики клеточного состава плеврита при пневмонии (О.Г. Григорук и соавт.)

Тип клеток при пневмонийном плеврите	Абсолютное значение клеточных элементов в поле зрения		Процентное содержание клеточных элементов	
	\bar{X}	$\pm m$	\bar{X}	$\pm m$
Мезотелиоциты	44,3	11,87	17,1	4,86
Макрофаги	22,1	4,52	8,5	2,11
Лимфоциты	15,7	11,84	6,1	4,83
Гранулоциты	179,1	54,38	66,9	8,79
Другие клетки (плазматические, тучные, многоядерные)	3,6	4,12	1,4	1,77

Кроме гранулоцитов, в плевральной жидкости при пневмонии отмечаются макрофаги и гистиоциты, клетки мезотелия с присутствием двуядерных клеток с неровным контуром.

При ХСН в плевральной жидкости обнаруживается большое количество мезотелиальных клеток, расположенных разрозненно и в виде небольших скоплений. При этом в мезотелии выявляются следующие клеточные изменения:

а) ядра мезотелиоцитов изменяются по форме, в ряде случаев располагаются эксцентрично, имея некоторое сходство с плазматическими клетками с резко базофильной цитоплазмой;

б) отмечается перстневидная форма клеток, что позволяет такую форму мезотелиоцитов определить как дегенеративно измененную;

в) присутствуют многоядерные клетки округлой и полигональной формы с большим числом мономорфных ядер, расположенных скученно в центре клетки или по периферии.

При сердечной недостаточности у больных с плевральным выпотом критерием цитологической диагностики является преобладание в процентном содержании количества клеток мезотелия – от 36 до 66; $51,7 \pm 15,0\%$ клеточного состава (табл. 15).

Основным критерием цитологической диагностики для плеврита туберкулезной этиологии является количество лимфоидных элементов, которое при подсчете в полях зрения составляет 97–288; $86,1 \pm 8,11\%$ клеточного состава (табл. 16).

При туберкулезе легких мезотелий присутствует в экссудате в малых количествах из-за обильных отложений фибрина, а при длительно существующих туберкулезных плевритах может вовсе не выявляться.

Цитологическая оценка жидкости в плевральной полости должна проводиться с учетом сроков начала противотуберкулезной терапии: в первые дни в плевральной жидкости преобладают нейтрофилы или эозинофилы, а через 3 нед – зрелые лимфоциты.

В редких случаях (0,9%) при образовании туберкулем на серозных оболочках в препаратах из осадка жидкости выделяются продукты творожистого распада, эпителиоидные гигантские многоядерные клетки Пирогова–Лангханса.

Таблица 15. Количественные характеристики клеточного состава плеврита при сердечной недостаточности (О.Г. Григорук и соавт.)

Тип клеток при застойном плеврите	Абсолютное значение клеточных элементов в поле зрения		Процентное содержание клеточных элементов	
	\bar{X}	$\pm m$	\bar{X}	$\pm m$
Мезотелиоциты	56,8	23,59	51,7	14,95
Макрофаги	28,5	7,42	29,9	6,71
Лимфоциты	9,4	2,60	9,7	3,30
Гранулоциты	5,9	1,50	6,3	2,00
Многоядерные клетки	2,4	1,18	2,4	0,93

Таблица 16. Количественные характеристики клеточного состава плеврита при туберкулезе органов дыхания (О.Г. Григорук и соавт.)

Тип клеток при туберкулезном плеврите	Абсолютное значение клеточных элементов в поле зрения		Процентное содержание клеточных элементов	
	\bar{X}	$\pm m$	\bar{X}	$\pm m$
Мезотелиоциты	2,4	1,79	1,2	1,15
Макрофаги	4,8	2,89	3,0	1,91
Лимфоциты	242,4	45,30	86,1	8,11
Гранулоциты	15,5	22,90	8,5	11,11
Другие клетки (плазматические, тучные, многоядерные)	2,6	3,12	1,2	2,10

Изученные количественные цитологические характеристики позволяют оценить характер плеврита и по полученным результатам отнести конкретный случай к одному из трех видов описываемых плевритов (туберкулезный, парапневмонический или плевральный выпот при сердечной недостаточности). В случаях, когда цитологический состав плевральной жидкости не входит в референтный интервал или клеточный состав приблизительно одинаков, дифференциальный диагноз должен быть построен на использовании дополнительных цитологических методик и комплексной оценке клинических, лабораторных и инструментальных данных.

К числу плевритов реактивного характера относятся наблюдения, при которых комплексное обследование больных позволяет исключить неопластический процесс легких и других органов.

Причины данных плевритов разнообразны, наиболее часто они наблюдаются при хронических воспалительных процессах в легком – 56,3% случаев. Другие причины: плеврит в связи с циррозом печени – 17,5% случаев, плеврит при обострении хронического панкреатита – 14,0%, травма грудной клетки и послеоперационные вмешательства – 12,0%, синдром Мейгса – 0,2% случаев.

При подсчете клеточного состава больных с плевритом реактивного характера преобладают лимфоциты – $76,3 \pm 8,77\%$ клеток (табл. 17).

Таблица 17. Количественные характеристики клеточного состава плеврита реактивного характера (О.Г. Григорук и соавт.)

Тип клеток при «реактивном» плеврите	Абсолютное значение клеточных элементов в поле зрения		Процентное содержание клеточных элементов	
	\bar{X}	$\pm m$	\bar{X}	$\pm m$
Мезотелиоциты	16,0	6,89	6,9	3,14
Макрофаги	34,7	16,62	14,9	7,41
Лимфоциты	182,3	38,16	76,3	8,77
Гранулоциты	1,6	2,95	0,7	1,24
Другие клетки (плазматические, тучные клетки, многоядерные)	3,1	3,72	1,2	1,57

Таблица 18. Количественные характеристики клеточного состава при паранеопластическом плеврите (О.Г. Григорук и соавт.)

Тип клеток при паранеопластическом плеврите	Абсолютное значение клеточных элементов в поле зрения		Процентное содержание клеточных элементов	
	\bar{X}	$\pm m$	\bar{X}	$\pm m$
Мезотелиоциты	17,2	7,42	7,7	3,34
Макрофаги	30,1	15,28	13,2	6,67
Лимфоциты	178,6	34,60	77,1	7,47
Гранулоциты	2,1	2,78	0,8	1,20
Другие клетки (плазматические, тучные клетки, многоядерные)	2,8	3,56	1,2	1,53

Клеточный состав имеет свои особенности. В ряде случаев у онкологических больных обнаруживается плевральный выпот при отсутствии опухолевого поражения плевры. Такие плевриты, называемые паранеопластическими, являются следствием непрямого, опосредованного воздействия опухоли на плевру. Наличие плеврального выпота у больных с уже верифицированным опухолевым процессом не дает основания считать этот выпот злокачественным. Около 40% таких плевритов являются паранеопластическими. При этом указанная категория больных подвергается комплексному хирургическому и химиотерапевтическому лечению. При микроскопии препаратов у данных пациентов в клеточном составе плевральной жидкости опухолевых элементов не обнаружено.

Клеточный состав плевральной жидкости при паранеопластических плевритах схож с клеточным составом плевральной жидкости при реактивных плевритах (табл. 18).

Развитие паранеопластического плеврита чаще всего отмечается при первичном аденогенном раке легкого (63,5%). Изучение течения основного заболевания у пациентов с паранеопластическим плевритом позволило заметить следующие закономерности:

1) в 63,0% наблюдений отмечено развитие паранеопластического плеврита в процессе лечения первичной опухоли на фоне лучевой терапии и химиотерапии (метотрексат, циклофосфамид, прокарбазин и блеомицин);

2) у 14,1% пациентов наблюдали сопутствующие заболевания (ХСН);

3) в 22,9% наблюдений отмечено возникновение ателектазов в легких.

Иммуноцитохимические исследования плевральной жидкости при сомнительном клеточном составе могут содействовать в диагностике ее генеза.

При цитологическом исследовании препаратов, приготовленных из плевральной жидкости для установления диагноза патологического процесса в плевральной полости, возможности только световой микроскопии часто оказываются недостаточными. Для повышения точности цитологического диагноза характера патологии в плевре необходимо использование дополнительных цитологических методик.

Мезотелиальные клетки, характеризующиеся высокой чувствительностью к различным повреждающим агентам, имеют чрезвычайно высокую реактивность. При повреждении мезотелия или воздействии на него различного раздражающего агента мезотелиальные клетки быстро распространяются по поверхности серозной оболочки, увеличиваясь в количественном соотношении и изменяясь по клеточным характеристикам. Мезотелиоциты начинают образовывать железистоподобные и папиллярные структуры, которые трудно отличить от клеточных комплексов опухолевых клеток. В цитологических препаратах обнаруживается обильный клеточный состав. Клетки раздраженного мезотелия становятся более крупного размера, приобретают кубоидальную форму, в клетках отмечаются более крупные ядра.

Во избежание ошибочной интерпретации клеточного состава в плевральной жидкости и уточнения принадлежности клеток к мезотелию в сомнительных случаях необходимо проводить иммуноцитохимические исследования. Данные исследования проводят для исключения метастатического процесса в плевральной жидкости после проведения специализированного лечения и установления паранеопластического плеврита, а также у пациентов, обратившихся в медицинское учреждение впервые, для дифференциальной диагностики клеточного состава и исключения метастаза рака. Для подтверждения отсутствия клеток опухоли, в том числе у больных, имеющих в анамнезе онкологическое заболевание, иммуноцитохимические исследования имеют решающее значение в диагностике. Для этой цели достаточно использовать всего два антитела: мезотелин (Mesothelial Cell Clone HBME-1) и антиэпителиальный антиген (Epithelial Antigen Clone Ber-EP4), исключающих карциноматоз в плевральной полости у больных реактивными и паранеопластическими плевритами. Положительная реакция на мезотелин характеризует принадлежность клеток к мезотелию и не позволяет их отнести к клеткам эпителиальной природы.

Определение принадлежности клеток к числу мезотелиальных с применением всего двух маркеров при первичном обращении за медицинской помощью в лечебное учреждение является решающим в диагностике пациентов с реактивным плевритом (табл. 19).

Положительная реакция на антиэпителиальный антиген (Epithelial Antigen Clone Ber-EP4) характеризует эпителиальное происхождение клеток.

При обнаружении положительной реакции на антиэпителиальный антиген необходимо проводить дополнительные иммуноцитохимические исследования с набором из 6–10 антител для возможности установления первоисточника метастазирования.

Таблица 19. Использование иммуноцитохимического метода для исключения метастаза рака в плевральной жидкости (О.Г. Григорук и соавт.)

Маркер	Рак	
	исключен	установлен
Mesothelial Cell Clone HBME-1	+	–
Epithelial Antigen Clone Ber-EP4	–	+

Холестериновые и хилезные экссудаты в практической работе встречаются редко (0,2%). Холестериновый плеврит – это застарелый осумкованный плеврит, при пункции которого обычно с трудом удается добыть густую жидкость желтоватого цвета. При микроскопии холестеринового экссудата обнаруживаются ромбовидные пластинки холестерина с надломленными в виде ступеней углами.

Хилезные экссудаты возникают при патологических процессах, влекущих за собой нарушение целостности лимфатических сосудов и излияние лимфы в плевральную полость без развития воспалительной реакции со стороны плевральных листков. По внешнему виду такой плевральный выпот напоминает молоко. При микроскопическом исследовании хилезного экссудата определяются капельки жира (лимфома, лимфангиолейомиоматоз, разрыв пищевода).

Анализ, проведенный M.R. Wick по оценке возможностей цитологических исследований в диагностике болезней плевры, позволил ему сформулировать ряд положений для повышения эффективности метода [7]:

- для проведения проточной цитометрии или цитогенетического исследования плеврального выпота следует придерживаться требований специальных процедур для их осуществления;
- плевральную биопсию значительно лучше проводить с видеоассистированной торакоскопической техникой, чем с традиционной пункционной;
- доброкачественные реактивные и злокачественные плевральные выпоты цитологически могут быть схожи;
- злокачественные опухоли могут быть в общем разделены на маленькие круглые клетки, большие полигональные клетки и веретенообразные плеоморфные клетки;
- иммуногистохимические алгоритмы должны быть классифицированы по цитологическим категориям для построения логических схем с целью интерпретации данных. Проточная цитометрия лучше всего подходит для плевральных выпотов при диагностике злокачественных клонов гематолимфоидной пролиферации и имеет меньшую значимость при диагностике солидных опухолей.

Вопросы парапневмонического выпота, эмпиемы плевры широко освещались в литературе [4, 34, 206, 207].

Парапневмоническим выпотом называется любой плевральный выпот, ассоциированный с бактериальной пневмонией, абсцессом легкого или бронхоэктазами. Среди больных, госпитализированных по поводу бактериальной пневмонии, 20–40% имеют плевральный выпот. При наличии выпота возрастает риск развития осложнений и смертности. Термином «осложненные парапневмонические выпоты» определяют выпоты, которые требуют дренирования плевральной полости для их разрешения. Эмпиема означает наличие гноя в плевральной полости [208–210].

Смертность и летальность от пневмонии, осложненной плевральным выпотом, в 3–4 раза выше, чем при пневмонии без плевральных осложнений [211]. Также увеличилась частота инфицирования плевральной жидкости, при этом, несмотря на достижения современной медицины, смертность и летальность от плевральных инфекций не имеют значимой тенденции к снижению [212, 213]. Около 60% эмпием являются осложнением парапневмонических выпотов, 20% происходят после хирургических вмешательств и ятрогенных манипуляций на органах грудной клетки, и оставшиеся 20% являются осложнениями различных состояний (травм, перфорации пищевода, поддиафрагмальной инфекции) [208–210].

Следует также учитывать возможность развития эмпиемы плевры при нисходящей орофарингеальной инфекции, инфекции позвоночника, грудной стенки, эмболии легочной артерии, интраторакальных злокачественных новообразованиях, плевральном актиномикозе, туберкулезе, аспергиллезе [214]. Наблюдаются случаи эмпиемы плевры при нагноившемся эхинококкозе. Первичная эмпиема плевры возможна при гематогенном распространении инфекции [214]. Заболеваемость инфекциями в плевральной полости начала расти в середине-конце 1990-х годов. Это отмечено С.С. Grijalva et al., которые исследовали частоту распространения парапневмонических эмпием плевры в США за 13-летний период и показали удвоение числа госпитализированных больных в период с 1996 по 2008 г. с 3,04 до 5,98 на 100 000 случаев [213]. Аналогичные данные были представлены канадскими исследователями, которые также подтвердили значительное увеличение частоты эмпи-

мы в определенных возрастных группах – 65 лет и старше (с 17 до 20 на 100 000) и 19 лет и моложе (с 2 до 4 на 100 000 человек) [212].

В больших сериях исследований обнаружено, что при оценке непосредственных исходов лечения эмпиемы летальность составляет 18%, а при оценке отдаленных результатов значительно выше – 41% [215, 216]. N.M. Rahman, R.J. Davies отметили, что все умершие у них в клинике от плевральной инфекции больные были с коморбидными заболеваниями [7, 217]. Летальность от эмпиемы плевры составляет 20% в течение 12 мес от начала болезни [12, 218].

Причины увеличения частоты возникновения эмпиемы плевры рассмотрены в главе 3 (раздел 3.3).

Инфекционные заболевания плевры у мужчин наблюдаются в 2 раза чаще, чем у женщин [218]. Плевральные инфекции чаще встречаются также у пациентов с сахарным диабетом, алкогольной и наркотической зависимостью, страдающих ревматоидным полиартритом [218, 219]. Плохое питание и аспирация также являются факторами риска возникновения эмпиемы плевры [215].

Характер микрофлоры, вызывающей плевральные инфекции, варьирует, при этом в преобладающем количестве случаев это внебольничная инфекция [220]. Распространение инфекции в отдельных случаях происходит гематогенным путем или путем прямой транслокации из ротоглотки [220]. Еще одна очень большая группа – внутрибольничные плевральные инфекции, которые часто являются результатом длительного пребывания пациента в стационаре по поводу других заболеваний, осложнений хирургических вмешательств или других инвазивных процедур. В их число входят плевральные инфекции и другие осложнения со стороны плевральной полости после операции трансплантации легких [137].

Другие потенциально возможные причины эмпиемы плевры включают прямое (чрездиафрагмальное) распространение инфекции при абдоминальном сепсисе, тупой или проникающей травме груди, перфорации пищевода или прорыве периферического абсцесса легкого в плевральную полость [219, 221, 222].

6.1. Этиология

Большинство эмпием вызываются аэробами. При этом у больных с анаэробной пневмонией культуральные исследования в выпоте положительны у 35%, а при пневмококковой пневмонии – менее чем у 5% [49, 208, 209, 223].

В этой когорте пациентов с внебольничной инфекцией наиболее часто, в 85% случаев, выделялся *Streptococcus anginosus* (ранее *Streptococcus milleri*). Эти и другие грамположительные аэробы были выделены в 65% случаев, подтверждая различия в этиологии пневмоний и эмпием плевры. Другие микроорганизмы представлены стафилококками (11%), грамотрицательными аэробами, такими как *Escherichia coli* (9%) и анаэробы (20%). Полимикробная флора выявлена в 20% случаев [223].

Внутрибольничная инфекция по спектру микроорганизмов значительно отличается от внебольничных инфекций. Большинство (58%) случаев представлено грамотрицательной флорой или стафилококками, причем более чем в 70% таких случаев

выявляется метициллинрезистентный золотистый стафилококк [126]. Аналогичная грамотрицательная флора была выделена у пациентов, находящихся на лечении в отделениях интенсивной терапии [216].

Бактериологические исследования, касающиеся госпитальных инфекций, значительно отличаются от внебольничных и требуют назначения разной эмпирической антибактериальной терапии [7, 207, 217].

N.M. Rebman et al. обращают внимание на то, что бактериология эмпиемы часто отличается от бактериологии пневмонии, поэтому требуется другой режим антибиотикотерапии [7]. Высокую настороженность в отношении плевральной инфекции следует иметь у людей с повышенными факторами риска (диабет, злоупотребление алкоголем) [7].

6.2. Патогенез и патофизиология

Факторами риска для эмпиемы как заключительного этапа парапневмонического выпота являются пожилой возраст, мужской пол, пневмония, требующая госпитализации, мультиморбидные и коморбидные состояния, такие как сахарный диабет, алкоголизм, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, хроническая обструктивная болезнь легких, ВИЧ, хроническая почечная недостаточность, недоедание и химиотерапия, злоупотребление наркотиками, бронхиальная аспирация [215, 224]. Эмпиема нередко связана с хирургическими процедурами, травмами, перфорацией пищевода и т.д. [225].

Стадии в развитии парапневмонического плеврального выпота (экссудативно-паренхиматозная, фибринозно-гнойная, стадия организации, экстраплевральная фаза) представлены в разделе 3.3 [4, 226].

Дифференциацию первых трех стадий см. табл. 2 в главе 3.

Неосложненный парапневмонический выпот может быть вылечен без последствий путем применения антибиотикотерапии [214].

Осложненный парапневмонический выпот требует применения дренирования плевральной полости с возможным использованием фибринолиза [214].

При эмпиеме плевры требуется комплексный подход с использованием дополнительно видеоэндоскопической хирургической обработки, декорткации легкого [214].

Эволюция парапневмонического плеврального выпота, эмпиемы плевры происходит в три этапа [7, 207, 227, 228]. В экссудативную стадию осуществляется депонирование стерильного плеврального выпота в плевральную полость из интерстициального пространства легких, что происходит из-за повышенной проницаемости сосудов в связи с активацией провоспалительных цитокинов с преобладанием полиморфноядерных лейкоцитов, уровнем глюкозы выше 60 мг/дл, рН выше 7,2, ЛДГ на уровне, слегка превышающем активность в сыворотке крови, и отрицательными результатами микробиологического исследования.

При отсутствии или неэффективной антибиотикотерапии в плевральный выпот мигрируют бактерии и развивается второй этап — фибринозно-гнойный. Нормальное профибринолитическое состояние плевральной полости меняется на прокоагулянт-

ные процессы в выпоте, что ведет к образованию сгустков фибрина, фибринозным перегородкам, образованию камерных перегородок. Разделение полости на камеры ухудшает возможности опорожнения плевральной полости. В выпоте преобладают нейтрофилы, уровень глюкозы ниже 60 мг/дл, рН <7,20, ЛДГ выше верхней границы нормы в сыворотке, возможно выявление микроорганизмов. рН может быть щелочным при протейных микроорганизмах, так как они вырабатывают аммиак [229].

В третьей стадии процесс прогрессирует, фибробласты растут с обеих листков плевры, образуя толстый плевральный слой. У одних больных возможно спонтанное разрешение, а у других – прогрессирование (абсцесс легкого, бронхоплевральные свищи). У большинства больных парапневмонический выпот переходит в стадию организации, что требует хирургического вмешательства [214].

При первичной эмпиеме плевры возникает прямая транслокация бактерий из ротоглотки или гематогенным путем в плевральную полость. Это может приводить сразу к возникновению фибринозно-гнойной стадии эмпиемы плевры.

Торакальные хирурги в США выделяют четыре категории выпота. Классификация Американской коллегии торакальных врачей (2000 г.) представлена в главе 3 [230]. Современные представления о физиологии и патологии плевральной полости позволяют сформулировать патогенетически обоснованное понятие об эмпиеме плевры.

Эмпиема плевры – патологический процесс, обусловленный воздействием на плевру микробного или другого повреждающего агента, инициирующего активацию цитокинового каскада, преимущественно провоспалительной направленности, с развитием дисбаланса протеолитических и ингибиторных систем.

Эмпиема плевры (гнойный плеврит, пиопневмоторакс) характеризуется наличием гноя или жидкости с биологическими, биохимическими признаками инфицирования в плевральной полости; при этом в процесс вовлекаются париетальная и висцеральная плевро с коллабированием легкого и возможным смещением средостения.

Классификация эмпиемы плевры

I. По содержанию плевральной полости:

- 1) эмпиема плевры;
- 2) пиопневмоторакс.

II. По характеру плеврального экссудата:

- 1) серозно-гнойный;
- 2) серозно-фибринозный;
- 3) фибринозный;
- 4) гнойный;
- 5) гнилостный;
- 6) с геморрагическим компонентом.

III. По характеру возбудителей:

- 1) асептическая;
- 2) неспецифическая;
- 3) анаэробная;
- 4) специфическая;
- 5) смешанная.

IV. По патогенетическому механизму:

1) первичная (посттравматическая);

2) вторичная:

а) связанная с патологией легких (пара-, метапневмоническая; осложнение гнойно-деструктивного процесса легкого, пневмоторакса; послеоперационная);

б) не связанная с патологией легких (контактная; лимфогенная; гематогенная).

V. По распространенности:

1) тотальная;

2) распространенная;

3) ограниченная (верхушечная, костальная, медиастинальная, диафрагмальная, междолевая).

VI. По свободе перемещения жидкостей в плевральной полости: свободная, сегментированная, панцирная.

VII. По сообщению с внешней средой и дыхательными путями легких:

1) закрытая;

2) сообщающаяся с внешней средой (плевроторакальный свищ; empyema necessitatis);

3) сообщающаяся с дыхательными путями легких (бронхоплевральный свищ; плевропульмональный свищ);

4) сообщающаяся с дыхательными путями легких (бронхо-, пульмоноплевроторакальный свищ).

VIII. По степени тяжести и клиническому течению:

1) острая (средней тяжести, тяжелая, крайне тяжелая);

2) хроническая.

Определению характера экссудата, его объема, осложненного течения способствует классификация R.W. Light [107, 235].

Стадия экссудативная

Класс 1. Незначительный выпот: небольшое количество жидкости (<10 мм).

Класс 2. Типичный парапневмонический выпот: количество жидкости >10 мм, глюкоза >0,4 г/л, рН >7,2.

Класс 3. Неосложненный пограничный выпот: отрицательные результаты окрашивания мазка по Граму, ЛДГ >1000 Ед/л, глюкоза >0,4 г/л, рН 7,0–7,2.

Стадия гнойно-фибринозная

Класс 4. Осложненный плевральный выпот (простой): положительные результаты окрашивания мазка по Граму, глюкоза <0,4 г/л, рН <7,0. Отсутствие нагноения.

Класс 5. Осложненный плевральный выпот (сложный): положительные результаты окрашивания по Граму, глюкоза <0,4 г/л, рН <7,0. Нагноение.

Класс 6. Простая эмпиема: явный гной, одиночный гнойный карман или свободное распространение гноя по плевральной полости.

Стадия организации

Класс 7. Сложная эмпиема: явный гной, множественные гнойные осумкования, фиброзные шварты.

6.3. Клинические проявления и течение инфекционного заболевания плевры

Клиническая картина острой эмпиемы плевры проявляется у большинства больных тяжелой интоксикацией с высокой температурой тела (или, наоборот, гипотермией при развернутой клинике сепсиса и синдрома системного воспалительного ответа), отсутствием аппетита, потерей массы тела, слабостью, недомоганием, повышенным потоотделением, особенно ночью, бледностью и тахикардией. Постепенно по мере накопления жидкости развивается одышка, расширяются межреберные промежутки, выявляется отставание пораженной стороны при дыхании. Могут быть сухой кашель, боль в соответствующей половине грудной клетки, цианоз слизистых оболочек и понижение массы тела, пастозность лица, запавшие щеки, контурирующиеся вены шеи, дыхание ртом, сухой, чуть лакированный язык. При перкуссии выявляется притупление звука, увеличивающееся в нижних отделах. Возможно появление болевого симптома при поколачивании по грудной клетке над полостью эмпиемы. Большое скопление жидкости смещает средостение в здоровую сторону. На ней возле позвоночника выявляется притупление треугольной формы – треугольник Раухфуса. Дыхание ослаблено или не прослушивается, отсутствует «голосовое дрожание», иногда прослушивается шум трения плевры. При наличии газа в плевральной полости (пиопневмоторакс) верхняя граница имеет горизонтальную линию.

Начало заболевания зависит от вида инфекции. При аэробной бактериальной инфекции начало острое с фебрильной температурой, болью в грудной клетке, продукцией мокроты, лейкоцитозом. Характерно, что степень лейкоцитоза коррелирует с наличием плевральных болей в грудной клетке независимо от наличия выпота [209].

При анаэробной бактериальной инфекции обычно подострое течение. Неспецифические симптомы: значительная потеря массы тела, лейкоцитоз, легкая анемия. Отмечается плохая гигиена полости рта, возможна аспирация. У больных пожилого возраста, а также с иммунодефицитом клиника может быть стертая: усталость, потеря массы тела, психические нарушения [209].

Развернутая клиническая картина бактериальной эмпиемы плевры при любом виде инфекции сопровождается тяжелой интоксикацией с признаками синдрома системной воспалительной реакции или сепсиса различной степени тяжести, вплоть до септического шока, и при накоплении большого количества жидкости или большого объема поражения легкого развивается синдром дыхательной недостаточности.

Переход острой эмпиемы плевры в хроническую совершается постепенно. Общее состояние больных улучшается, хотя нет полного выздоровления. При переходе в гнойное истощение происходит инверсия температурной кривой. Похудание наступает относительно медленно.

6.4. Диагностика

Диагностика эмпиемы плевры проводится по следующим признакам:

- 1) жалобы;

-
- 2) анамнез (включая применение лекарственных средств);
 - 3) объективное обследование;
 - 4) диагностика выпота:
 - а) лучевая (рентгенологическая и МСКТ-диагностика и трансторакальная сонография);
 - б) трансторакальная пункция с диагностикой выпота;
 - 5) бронхоскопия;
 - 6) оценка риска для жизни, сохранения органа, реабилитация функции.

6.4.1. Клинико-лабораторные исследования

У больного сухая, сморщенная кожа, одутловатость лица, утолщение ногтевых фаланг в виде «барабанных палочек», ногти в виде «часовых стекол», отеки нижних конечностей. Имеет место втягивание межреберных промежутков при податливой париетальной плевре и их сужение при фиброзном утолщении плевры. Дыхательные движения ограничены, особенно по сравнению с другой стороной. Лопатка немного приподнята кверху, отставая при дыхании по сравнению с противоположной, что делает ее как бы «хромой». При больших остаточных полостях над ними перкуторно определяется тимпанический звук с зоной притупления вокруг. С помощью ослабленного голосового дрожания можно выявить границы полости эмпиемы. Перкуторно притупление по мере продвижения к верхней границе полости принимает ясный тон, переходя в тимпанический звук, — признак Шкоды. Аускультативно дыхание ослаблено, принимает характер бронхиального. Разнокалиберные хрипы чаще бывают у больных эмпиемой плевры с деструкцией легочной ткани. Длительное течение заболевания сопровождается хронической анемией. Прорыв легочного гнойника в плевральную полость может проявиться тремя формами: острая форма — клиника коллапса, внезапно появившийся коробочный звук при перкуссии над притуплением; мягкая форма (прорыв гнойника в ограниченное, осумкованное пространство) — умеренная боль, изменение физикальных признаков; стертая форма — момент прорыва уловить трудно.

При лабораторном исследовании крови у больных эмпиемой плевры выявляется лейкоцитоз с выраженным сдвигом лейкоцитарной формулы влево, иногда лейкопения (при тяжелой интоксикации), ускорение скорости оседания эритроцитов, анемия. При биохимических исследованиях отмечается гипопроотеинемия, повышение уровня С-реактивного белка, ЛДГ, трансаминаз, фибриногена. Последний при тяжелом течении может уменьшаться.

При признаках сепсиса целесообразно посеять кровь на стерильность.

При лабораторных исследованиях мокроты на микрофлору следует считать значимой концентрацию в мокроте микробных тел в количестве 10^6 /мл.

6.4.2. Лучевая диагностика

Рентгенологическое обследование включает обзорную рентгенографию, фистулографию, КТ.

Рентгенологическое исследование позволяет определить локализацию процесса, его отграничение, объем жидкости.



Рис. 1. Рентгенограмма больного с плевритом слева. Верхняя граница жидкости проходит по линии Демуазо.

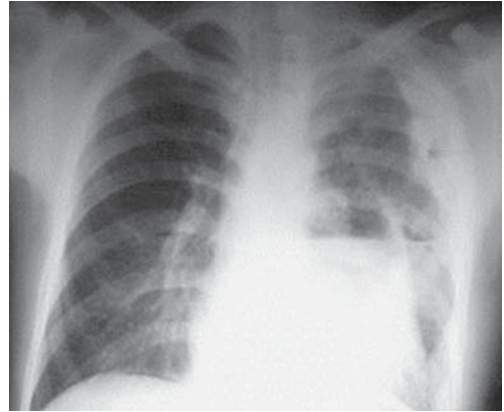


Рис. 2. Рентгенограмма больного с пиопневмотораксом слева. Уровень жидкости расположен горизонтально.



Рис. 3. Рентгенограмма органов грудной клетки больного с левосторонней медиастинальной эмпиемой плевры.



Рис. 4. Рентгенограмма органов грудной клетки больного с левосторонней костальной эмпиемой плевры.

Уровень жидкости в плевральной полости при отсутствии в ней газа проходит по линии Демуазо (рис. 1).

При гидро(пио)пневмотораксе уровень жидкости расположен горизонтально (рис. 2). Большое скопление жидкости вызывает смещение средостения в противоположную сторону.

При отграниченных выпотах жидкость скапливается в отдельных областях плевральной полости (рис. 3, 4).

Ультразвуковое исследование плевральной полости является обязательным во всех случаях при подозрении на развитие плевральных инфекций, поскольку данный метод диагностики дает важную информацию о характере плеврального выпота и позволяет определить точку на грудной стенке пациента для оптимального удаления плеврального выпота [207]. Использование УЗИ позволяет уменьшить вероят-

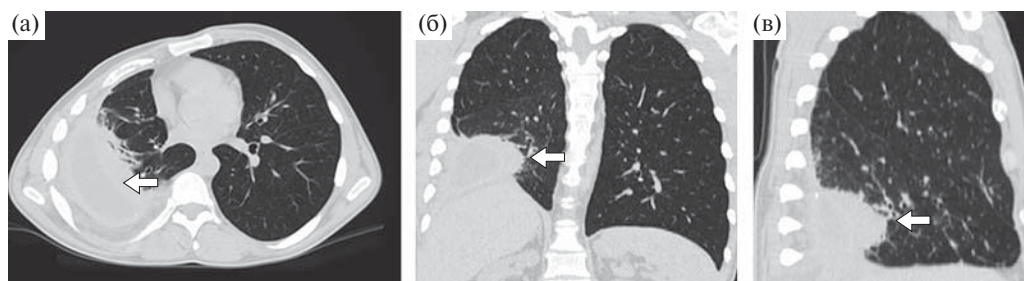


Рис. 5. Больная 32 лет. а–в – почковидной формы объемное образование (стрелка). Трансверсальный срез (а) и мультипланарные реконструкции КТ в прямой (б) и правой боковой (в) проекциях органов грудной клетки. Легочное электронное окно.

ность ятрогенной травмы при дренировании плевральной полости. При рентгенографии органов грудной клетки не всегда определяются небольшие скопления жидкости. Ультразвуковое исследование является более точным методом для определения таких скоплений, чем КТ.

Компьютерная томография органов грудной клетки, особенно КТ с контрастным усилением, не является рутинным методом исследования у всех пациентов с плевральными инфекциями, а должна применяться больным, у которых сохраняется длительная экссудация в плевральную полость, несмотря на адекватное дренирование, пациентам, у которых есть подозрение на наличие патологического процесса в периферических отделах легкого, и тем больным, которым планируется проведение оперативного вмешательства. Компьютерная томография дает детальную подробную информацию о жидкостных скоплениях, позволяет определить положение дренажной трубки в плевральной полости и провести дифференциальную диагностику между эмпиемой плевры и абсцессом легкого, когда диагностика затруднена (табл. 1).

Иллюстрацией применения МСКТ при эмпиеме плевры может служить следующее наблюдение (В.К. Коновалов и соавт.).

Больная 32 лет. В уменьшенном в объеме правом легком в заднем базальном и латеральном базальном сегментах нижней доли визуализируется почковидной

Таблица 1. Дифференциально-диагностические признаки плевральной инфекции и абсцесса легкого по данным рентгенологического исследования [207]

Эмпиема плевры	Абсцесс легкого
Двояковыпуклая, линзообразная тень	Округлая тень
Окружающая легочная ткань часто сдавлена (компрессирована, сжата)	Граница между легочной тканью и жидкостью неотчетливая
Края жидкостного скопления образуют тупой угол с грудной стенкой	Патологическая тень образует с грудной стенкой острый угол
Толстые стенки гладкие	Толстые неровные несимметричные стенки
Рядом с жидкостным скоплением нет сосудов	Видны сосуды, проходящие через жидкостное скопление или рядом с ним

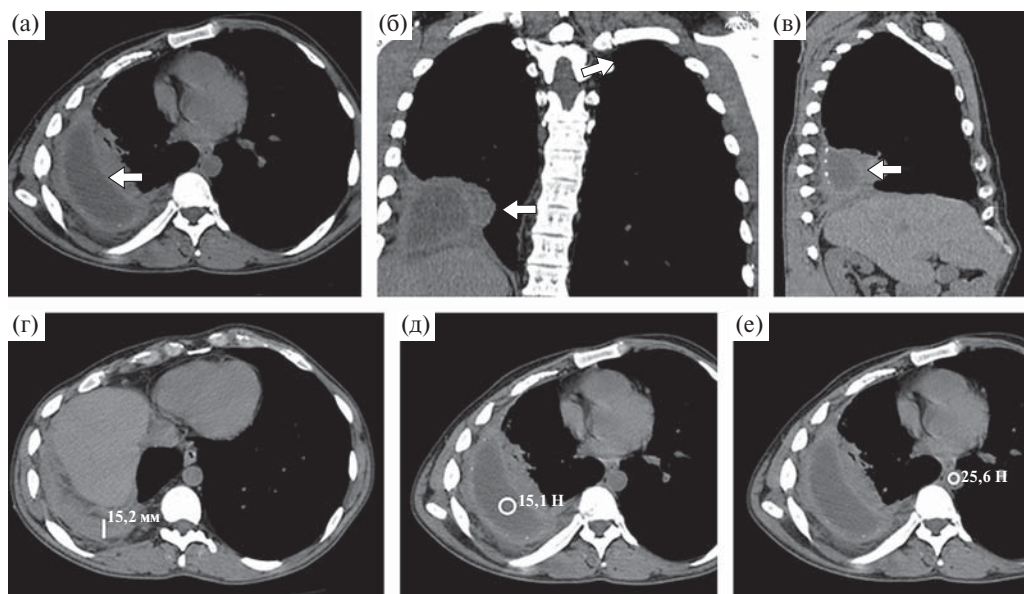


Рис. 6. Больная 32 лет. а–в – почковидной формы объемное образование (стрелка); г – переднезадний размер выпота; д – плотность содержимого внутри образования; е – плотность крови в аорте. Трансверсальный срез (а) и мультипланарные реконструкции КТ в прямой (б) и правой боковой (в) проекциях органов грудной клетки. Средостенное электронное окно. г–е – трансверсальные срезы.

формы объемное образование размерами до $76 \times 43 \times 35$ мм с неравномерной капсулой толщиной от 5 до 15 мм, интимно прилежащее к паракостальной и наддиафрагмальной плевре (рис. 5).

Внутри образования определяется содержимое средней плотностью 15,1 Н (средняя плотность крови в аорте 25,6 Н) (рис. 6).

Виртуальная бронхоскопия: просветы бронхов прослеживаются включительно до субсегментарных с обеих сторон, внутренняя их поверхность не изменена (рис. 7, см. на цветной вкладке).

3D-реконструкция: отчетливо определяется протяженность выпота в правой плевральной полости (рис. 8, см. на цветной вкладке).

Магнитно-резонансная томография показана тем пациентам, которым по каким-то причинам (например, нежелательный риск последствий дополнительного облучения) невозможно сделать КТ. Магнитно-резонансная томография обычно позволяет визуализировать плевральные спайки и отграниченные жидкостные скопления в плевральной полости [207].

6.4.3. Бронхоскопия

Клиницисты должны помнить, что причиной эмпиемы плевры могут быть патологические процессы в центральных (прикорневых) отделах легких. Хотя это бывает редко (менее чем в 4% случаев в крупных многоцентровых исследованиях), эти про-

цессы можно обнаружить при рутинной рентгенографии органов грудной клетки, особенно когда тень средостения смещается в ту же сторону, на которой имеется наличие плеврального выпота. Бронхоскопия и КТ являются методами выбора при подозрении на бронхиальную обструкцию, бронхоскопия не является рутинным методом обследования у всех пациентов с плевральными инфекциями, а должна выполняться по показаниям [207].

Когда обнаруживается эмпиема дистальнее пораженных бронхов, наиболее частой причиной эмпиемы является центральный рак легкого [207]. После гистологического подтверждения опухоли, восстановления проходимости бронхиального дерева при помощи лучевой терапии, лазерной деструкции опухоли или постановки стента лечение эмпиемы плевры значительно эффективнее. Смыв из бронха во время бронхоскопии позволяет определить микроорганизмы, посчитать этиологически значимый результат тогда, когда их численность превышает 10^4 /мл.

6.4.4. Пункция инфицированных полостей плевры

Пункция полости эмпиемы является одновременно лечебным и диагностическим методом. Выполняется эвакуация содержимого полости эмпиемы, санация плевральной полости путем промывания и введения лекарственных препаратов, выявления бронхоплевральных сообщений, клинико-лабораторное, бактериологическое и цитологическое исследование экссудата. Калибр пункционной иглы подбирается в зависимости от характера гноя (в основном игла с внутренним диаметром 2–3 мм). При наличии густого гноя, детрита, хлопьев фибрина возможно применение протеолитических (трипсина, химотрипсина), фибринолитических (стрептокиназы) препаратов. Плевральная полость считается санированной в том случае, когда количество лейкоцитов не превышает 20–25 в поле зрения при 3–4-кратных исследованиях экссудата.

Чем больше лейкоцитов, ниже уровень глюкозы и рН в жидкости, полученной из плевральной полости, тем вероятнее, что больной потребует более инвазивных процедур для эвакуации жидкости.

Неосложненный парапневмонический выпот считается таковым при следующих показателях: уровень глюкозы выше 2,2 ммоль/л (40 мг/мл); рН выше 7,2; отрицательный результат при анализе на наличие микрофлоры; отсутствие фибриновых наложений, однородный характер жидкости при УЗИ плевральной полости. Осложненным парапневмоническим выпотом считается неоднородный по структуре, с фибриновыми наложениями, сегментацией плевральной полости при УЗИ, уровнем глюкозы в плевральной жидкости ниже 40 мг/мл, а рН ниже 7,2. Большие подозрения на инфицирование жидкости возникают у пациентов, у которых не удается достигнуть улучшения в течение нескольких дней после начала антибактериальной терапии, или у больных, имеющих стойкую лихорадку или признаки сепсиса, которые подтверждаются дальнейшими исследованиями. У больных с хронически протекающими плевральными инфекциями необходимо дифференцировать патологический процесс в плевральной полости со злокачественными заболеваниями, сопровождающимися, как правило, значительной потерей массы тела, потливостью и снижением аппетита.

Диагноз ставится на основании трех центральных находок:

- 1) общие симптомы: отсутствие аппетита, субфебрильная температура, потеря массы тела, С-реактивный белок повышен;
- 2) плевральный выпот: исследование, сонография, МСКТ;
- 3) диагностика выпота: гной, рН <7,2, активность ЛДГ повышена, количество полиморфноядерных лейкоцитов повышено, уровень глюкозы понижен, подтверждение наличия бактерий.

Обязательно следует принять меры к установлению причины эмпиемы плевры, первичного патологического процесса.

6.5. Дифференциальная диагностика

При эмпиеме плевры следует проводить дифференциальную диагностику с туберкулезным и микотическим процессами, субкортикальными абсцессами, нагноившимися кистами, легочно-плевральными полостями, бронхоплевральными свищами в сочетании с отграниченными эмпиемами, со смещенными в гемиторакс при диафрагмальной грыже органами брюшной полости и т.д.

Экссудат с преобладанием нейтрофилов может быть при раннем выявлении туберкулеза, злокачественных новообразованиях, легочной артериальной эмболии, абсцессе брюшной полости, панкреатите, коллагеновых заболеваниях [231]. При преимущественном скоплении моноцитов надо думать о туберкулезе, злокачественных новообразованиях [7].

Дифференциальный диагноз проводится с выпотом на фоне ТЭЛА, острого панкреатита, туберкулеза, синдрома Дресслера. Актуальна дифференциация эмпиемы плевры с хилотораксом (табл. 2).

При центрифугировании выпота при хилотораксе сохраняется мутность всей жидкости, что связано с содержанием липидов.

Представляется полезным использование в дифференциальной диагностике выпотов значения рН и концентрации глюкозы (табл. 3).

Таблица 2. Параметры дифференциальной диагностики хилоторакса, псевдохилоторакса и эмпиемы [4]

Анализ выпота	Хилоторакс	Псевдохилоторакс	Эмпиема
Цвет	Молочно-белый	Молочно-белый	Белый вплоть до зеленого, сливочный
рН	7,3–4,4	7,3	<7,0
Концентрация холестерина	<5,18 ммоль/л (<200 мг/дл)	>5,18 ммоль/л (>200 мг/дл)	Низкая
Концентрация триглицеридов	>1,24 ммоль/л (>110 мг/дл)	<0,56 ммоль/л (<50 мг/дл)	Низкая
Хиломикроны	Видны в поле зрения	Отсутствуют	Отсутствуют
Кристаллы холестерина	Отсутствуют	± видны в поле зрения	Отсутствуют

Таблица 3. Дифференциальная диагностика плеврального выпота: ацидоз (рН <7,3) и снижение уровня глюкозы (<60 мг/дл) [4]

Диагноз	Значение рН		Концентрация глюкозы
	абсолютное значение	частота встречаемости, %	
Эмпиема	5,5–7,29	~100	<40
Ревматоидный выпот	<7,0	80	0–30
Злокачественный выпот	6,95–7,29	33	30–59
Туберкулез	7,00–7,29	20	30–59
Волчаночный плеврит	7,00–7,29	20	30–59
Повреждение пищевода	<6,0	~100	<60

При биохимических исследованиях величина рН плевральной жидкости служит наиболее информативным диагностическим признаком для выявления наличия осложнений в форме инфицирования плеврального выпота; в такой ситуации лечение путем раннего дренирования плевральной полости дает хорошие результаты. В мета-анализе, проведенном J.E. Neffner et al., изучавшими биохимические характеристики плевральной жидкости, показано, что если рН плеврального выпота ниже 7,2, то необходимо дренирование плевральной полости дренажной трубкой для предупреждения развития плевральных инфекций [232]. Анализ рН (или уровня глюкозы) должен быть выполнен во всех случаях, когда подразумевается наличие плевральных инфекций.

В авторитетных руководствах рН 7,2 плевральной жидкости рассматривается как диагностический критерий: нужно ставить дренаж или нет. Определение рН плеврального выпота подвержено незначительным изменениям, что делает данный показатель достоверным при определении тактики лечения этой категории больных [207]. N.M. Rahman et al., однако, представили несколько типичных сценариев, когда тесты измерения рН могут быть неинформативны. Даже небольшие количества гепарина или местного анестетика могут значительно снизить рН, пузырьки воздуха в шприце могут увеличить рН (1 мл воздуха в шприце с 2 мл жидкости могут повысить рН в среднем на 0,08). Эти ошибки, по данным авторов, имеют существенное значение более чем у 2/3 пациентов [252].

Как было отмечено ранее, когда невозможно легко выполнить измерения рН, определение уровня глюкозы в плевральной жидкости может оказаться полезным [232]. Образцы жидкости собираются в пробирки для исследования крови и отправляются в лабораторию, если уровень глюкозы в плевральной жидкости меньше 2,2 ммоль/л (40 мг/мл) – это является показанием к дренированию плевральной полости [232, 233].

При осложненном парапневмоническом выпоте и эмпиеме плевры всегда высокие значения уровня ЛДГ в экссудате из плевральной полости. Уровень ЛДГ быстро повышается при прогрессировании плевральной инфекции в фибринозно-гнойную стадию и фазу организации эмпиемы. Когда пациент получает только антибактериальную терапию, подъем уровня ЛДГ при повторном торакоцентезе указывает на неэффективность проводимой терапии и требует дополнительного дренирования плевральной полости [207].

В случаях, когда при первой аспирации жидкости из плевральной полости сразу обнаруживается гной, дальнейшие биохимические анализы плеврального экссудата не имеют смысла и показано дренирование плевральной полости дренажной трубкой.

6.6. Лечение

6.6.1. Общие принципы лечения

Многие больные с парапневмоническим плевритом в начальный период не требуют лечения, отличного от лечения имеющейся пневмонии [7, 234]. Основными целями в лечении эмпиемы плевры являются устранение ее причины (пневмония и т.д.), других источников инфицирования плевральной полости, удаление гнойного экссудата, подавление инфекции и санирование инфицированных полостей плевры, расправление легкого и восстановление подвижности диафрагмы и грудной стенки [4]. Е.А. Корымасов и соавт. считают, что, учитывая тяжесть состояния, неотъемлемой задачей в ведении этих больных является коррекция гомеостаза [235].

Основными методами в лечении эмпиемы плевры являются антибиотикотерапия, торакоцентез, дренирование плевральной полости с пассивным или активным дренажем, внутривнутриплевральный фибринолиз, видеоассистированная торакокопическая хирургия, декортикация, интраторакальная миопластика, открытая торакотомия (плевростомия) [4, 214].

Для выработки подходов к лечению эмпиемы плевры Американское торакальное общество предложило этапы (стадии) в развитии процесса в плевральной полости при эмпиеме, ее хронизации.

В соответствии с указанными этапами (стадиями) предложены ориентированные на них принципы лечения (табл. 4).

По мнению N.M. Rahman et al., все пациенты с парапневмоническим выпотом должны принимать антибиотики в соответствии с действующими руководящими принципами для лечения пневмонии [7, 236]. Если этиология была определена, то терапия должна быть направлена на патогенез. У больных эмпиемой следует использовать препараты, которые воздействуют на анаэробы [221].

Аминогликозиды не рекомендуются из-за плохого проникновения в плевральную полость и их инактивации в кислой среде [237]. При эмпиеме плевры возможно применение амоксициллина/клавуланата (в первой стадии), либо меропенема, либо моксифлоксацина, либо пиперациллина (при эмпирической терапии). Оптимальная продолжительность лечения 3 нед [238, 239].

По мнению M. Gonzalez et al., первоначальный эмпирический выбор антибиотика основывается на констатации факта – внебольничная инфекция или внутригоспитальная инфекция вызвала эмпиему плевры [214] (табл. 5).

Внутригоспитальные инфекции имеют существенно больший диапазон возбудителей и значительно большую летальность [126]. Поэтому следует учитывать возможный генез эмпиемы плевры и более широкий спектр в выборе антибиотикотерапии (табл. 6).

Таблица 4. Стадийно ориентированное лечение [4]

Стадия	Лечение
I	<ul style="list-style-type: none"> • Антибиотикотерапия, клиническое и сонографическое наблюдение течения • Антибиотикотерапия и рецидивирующие пункции выпота • Антибиотикотерапия, активный плевральный дренаж и непостоянное промывание физиологическим раствором (4 раза в день с 600–1000 мл, промывать около 30 мин)
II	<ul style="list-style-type: none"> • Инициальная антибиотикотерапия и постановка активного дренажа с промыванием физиологическим раствором • Инициальная антибиотикотерапия и постановка активного дренажа с лизисом: <ul style="list-style-type: none"> – стрептокиназой (100 000 Ед в 100 мл физиологического раствора в день около 1–2 ч) – урокиназой (150 000 Ед в 100 мл физиологического раствора в день около 1–2 ч) • Видеоэндоскопическая хирургическая обработка и постановка прицельного дренажа
III/IV	<ul style="list-style-type: none"> • Видеоэндоскопическая хирургическая обработка, декортикация и постановка прицельного дренажа (II–III стадия) • Торакотомия с декортикацией (в идеале экстирпация замкнутой сумки эмпиемы: эмпиемэктомия) • Торакотомия с декортикацией и мышечной пластикой для облитерации оставшихся больших отверстий • Торакостома и открытое лечение грудной стенки со вторичным закрытием • Торакопластика для облитерации оставшихся отверстий или лечение бронхиальной недостаточности после пневмонэктомии

Таблица 5. Режим антибиотикотерапии для инициальной терапии [214]

Этиология инфекции	Внутривенное лечение	Пероральное лечение
Внебольничная	Цефуроксим + метронидазол; бензилпенициллин + ципрофлоксацин; меропенем + метронидазол	Амоксициллин/клавуланат; амоксициллин + метронидазол; клиндамицин
Госпитальная	Пиперациллин + тазобактам	Не применяется; меропенем + метронидазол

Таблица 6. Параметры антибиотикотерапии внебольничной и нозокомиальной параневмонических эмпием [4]

Эмпиема плевры, вызванная внебольничной инфекцией	Эмпиема плевры, вызванная нозокомиальной инфекцией
<ul style="list-style-type: none"> • Ациламинопенициллин + бета-лактамаза-ингибитор (пиперациллин/тазобактам, пиперациллин/сульбактам) • Аминопенициллин + бета-лактамаза-ингибитор (амоксициллин/клавуланат, ампициллин/сульбактам) • Цефалоспорины, группа 2 (цефуроксим, цефотим) + клиндамицин • Цефалоспорины, группа 3а (цефотаксим, цефтриаксон) + клиндамицин • Карбапенемы, группа 2 (эртапенем) • Фторхинолоны, группа 4 (моксифлоксацин) 	<ul style="list-style-type: none"> • Ациламинопенициллин + бета-лактамаза-ингибитор (пиперациллин/тазобактам) • Цефалоспорины, группа 3b или 4 (цефтазидим, цефепим) • Карбапенемы, группа 1 (имипенем/циластатин, меропенем) • Фторхинолоны, группа 2 или 3 (ципрофлоксацин, левофлоксацин) + клиндамицин

Е.А. Корымасов и соавт. рекомендуют при выборе антибактериальной терапии у больных эмпиемой плевры ориентироваться на этиологию процесса [235]. Ими предложен следующий подход к применению эмпирической антибактериальной терапии.

Эмпиема, ассоциированная с пневмонией

(с абсцессом легкого или без него);

эмпиема, ассоциированная с абсцессами аспирационного генеза

Основными микроорганизмами являются анаэробы (*Bacteroides* spp., *F. nucleatum*, *Peptostreptococcus* spp., *P. niger*), нередко в сочетании с энтеробактериями (*Enterobacteriaceae*) вследствие аспирации содержимого ротоглотки, а также *Staphylococcus aureus*.

В этом случае препаратами выбора являются:

– ингибиторозащищенные пенициллины (амоксциллин/клавуланат, ампициллин/сульбактам) в сочетании с аминогликозидами III поколения (амикацин) и/или с метронидазолом;

– цефалоспорины III поколения в сочетании с аминогликозидами III поколения.

К альтернативным препаратам относятся:

– защищенные цефалоспорины III поколения (цефоперазон/сульбактам) в сочетании с метронидазолом;

– цефалоспорины IV поколения (цефепим) в сочетании с метронидазолом;

– респираторные фторхинолоны (левофлоксацин, моксифлоксацин) в сочетании с метронидазолом;

– карбапенемы;

– ванкомиин, линезолид (только при обоснованно высоком метициллинрезистентном *Staphylococcus aureus*).

Эмпиема, ассоциированная с гангреной легкого

Основными микроорганизмами являются анаэробы (*Bacteroides* spp., *F. nucleatum*, *Peptostreptococcus* spp., *P. niger*), *P. aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*.

В этом случае препаратами выбора являются:

– цефалоспорины III поколения в сочетании с аминогликозидами III поколения и с метронидазолом;

– респираторные фторхинолоны в сочетании с аминогликозидами III поколения и с метронидазолом.

К альтернативным препаратам относятся:

– цефалоспорины IV поколения в сочетании с ванкомицином (или линезолидом);

– карбапенемы.

Эмпиема, ассоциированная с септическими абсцессами

Основными возбудителями являются *Staphylococcus*, в том числе MRSA (при интравенозном сепсисе), *Enterobacteriaceae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Enterococcus* spp., *Pseudomonas* spp.

В этом случае препаратами выбора являются:

– цефалоспорины III–IV поколения в сочетании с метронидазолом;

– респираторные фторхинолоны в сочетании с метронидазолом.

К альтернативным препаратам относятся:

– ванкомицин в сочетании с карбапенемами;

– линезолид в сочетании с цефоперазоном/сульбактамом.

Эмпиема посттравматическая и послеоперационная

Основными возбудителями являются *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*.

В этом случае препаратами выбора являются:

- ингибиторозащищенные пенициллины;
- цефалоспорины III–IV поколения.

Альтернативным препаратом является ванкомицин (монотерапия).

Эмпиема гнилостная, а также отсутствие бактериоскопических результатов и роста микрофлоры при посеве

В этих ситуациях следует подозревать этиологическую роль анаэробов и/или грамотрицательных энтеробактерий.

Препаратами выбора являются:

- ингибиторозащищенные пенициллины (ампициллин/сульбактам, амоксициллин/клавуланат);
- ингибиторозащищенные цефалоспорины III поколения (цефоперазон/сульбактам).

Альтернативными препаратами являются:

- цефалоспорины III–IV поколения в сочетании с метронидазолом;
- линкозамиды (клиндамицин) в сочетании с аминогликозидами III поколения.

До настоящего времени нет подробных исследований, касающихся длительности применения антибиотиков при лечении плевральных инфекций. В среднем терапия должна продолжаться 21 день [4]. Наш опыт показывает, что в госпитальном периоде во время пребывания в клинике пациент нуждается в парентеральном введении антибиотиков. Перед выпиской из стационара больного можно перевести на прием антибиотиков внутрь, после этого, как правило, от 1 до 3 нед необходимо применять антибиотики амбулаторно. Длительность применения антибиотиков контролируется лабораторными маркерами активности воспалительного процесса (С-реактивный белок) и клиническими признаками, такими как нормализация температуры, положительная динамика при рентгенологическом исследовании, которая обычно наступает после клинического улучшения [207].

Клинический эффект от внутриплеврального введения антибиотиков до конца не ясен. Так как большинство антибиотиков, вводимых внутривенно, проникают в плевральную полость в довольно высоких концентрациях, роль антибиотиков, применяемых внутриплеврально, сомнительна. Однако отмечено, что аминогликозиды не проникают в плевральную полость в достаточных дозировках, что требует их локального введения [207].

6.6.2. Удаление гнойного содержимого плевральной полости и ее санация

Пункция плевральной полости с диагностической целью производится при наличии клинических, сонографических и рентгенологических признаков пиото-

ракса и пневмопноторакса. Если толщина жидкости на снимке более 10 мм или она ограничена, показана пункционная санация или торакоцентез в течение нескольких часов с момента поступления пациента в стационар.

По показаниям проводятся процедуры, которые по мере увеличения их инвазивности включают: диагностическую пункцию, пункционный способ санации, дренирование плевральной полости, дренирование плевральной полости с введением тромболитиков, торакоскопические операции и торакотомия с декортикацией. Метод лечения изменяется при его неэффективности в течение 1–2 сут.

Технология пункционного способа санации плевральной полости предусматривает соблюдение следующих правил [235]:

- полностью аспирировать содержимое полости при каждой пункции;
- промывать полость раствором антисептика до чистого промывного раствора.

При этом объем однократно вводимого раствора не должен превышать объем эвакуированного гноя (предотвращение расслоения сращений и инфицирования других отделов плевральной полости);

- после промывания полости создать в ней максимальное разрежение;
- вводить в полость перед извлечением иглы суточную дозу эффективного антибиотика (бактерицидного, широкого спектра действия до получения результатов бактериологического исследования) в небольшом объеме раствора антисептика (в 10 раз меньше, чем объем полости);

– при наличии в экссудате хлопьев или свертков фибрина, препятствующего аспирации, состав раствора, «оставляемого» в полости, дополняется фибринолитическим препаратом;

- при наличии в экссудате хлопьев или свертков фибрина, препятствующего аспирации, состав раствора, «оставляемого» в полости, дополняется фибринолитическим препаратом;
- пункционная санация может продолжаться 7–10 дней.

Критерии эффективности пункционной санации полости следующие [235]:

- 1) ликвидация проявлений интоксикации;
- 2) уменьшение объема полости (расправление легкого);
- 3) снижение темпов накопления экссудата и трансформация его в серозно-фиброзную стадию, а затем в серозную;
- 4) количество лейкоцитов не более уровня в периферической крови;
- 5) повышение содержания лимфоцитов до 5–15%;
- 6) отсутствие роста микрофлоры.

Пункционный способ санации плевральной полости при «закрытой» эмпиеме может применяться при небольшом объеме (до 300 мл), начальных фазах развития инфицирования плеврального экссудата, определяемых лабораторно, или наличии легкой опалесценции, незначительного количества фибрина в экссудате, локализации процесса в зонах риска для дренирования (апикальной, парамедиастинальной, междолевой, наддиафрагмальной).

При пункционном способе санации плевральной полости надо добиваться максимально полного удаления экссудата, промывания полости до чистых промывных вод. Введение в полость лекарственных препаратов перед извлечением иглы зависит от наличия в экссудате микроорганизмов, большого количества фибрина, отсутст-

вия роста микрофлоры при посеве содержимого плевральной полости, протеолитической активности экссудата. При этом объем вводимой жидкости не должен превышать 1/10 части полости [235].

Антибиотики целесообразно вводить в полость после удаления содержимого в случае наличия в жидкости значимого количества микрофлоры при низкой протеолитической активности. При большом количестве фибрина, вязкой жидкости следует применять протеолитические ферменты.

Противопоказания к пункционному методу при эмпиеме плевры: значительное количество экссудата (1–1,5 л); наличие бронхоплеврального свища, невозможность полностью аспирировать содержимое плевральной полости, достичь разрежения в ней для расправления легкого [235].

Дренажное дренирование плевральной полости осуществляется в неотложном порядке при напряженном пиопневмотораксе, смещении органов средостения с развитием сердечной или дыхательной недостаточности.

6.6.3. Дренажное дренирование плевральной полости

Отсутствие лечебного эффекта от плевральной пункции является прямым показанием для закрытого дренирования плевральной полости [240, 241]. Особенно важно своевременное дренирование при высокой лихорадке, преклонном возрасте, коморбидности патологии [242].

N.M. Rahman et al. считают, что всем пациентам с плевральным выпотом, ассоциированным с сепсисом и значимой пневмонией, показана диагностическая аспирация плевральной жидкости [7].

Закрытое дренирование (торакоцентез) – неотложная помощь (напряженный пиопневмоторакс, тотальная эмпиема плевры со смещением органов средостения). Показания к дренированию плевральной полости, предложенные American College of Physicians/American Society of Internal Medicine and Infectious Diseases Society of America [1, 235]:

- симптомы бактериальной пневмонии и плеврального выпота;
- температура более 38°C;
- плевритическая грудная боль;
- инфильтрат рентгенологически;
- осумкованный плевральный выпот;
- pH плеврального выпота менее 7,2;
- гной в плевральной полости;
- положительный посев выпота.

Необоснованное дренирование парапневмонического плеврального выпота может быть причиной эмпиемы плевры [235].

Дренажное дренирование является наиболее распространенным методом лечения эмпиемы плевры. Оно обеспечивает эффективную аспирацию гноя не только из полости эмпиемы, но и из сообщающихся с ней очагов деструкции легкого. Дренаж может быть осуществлен тремя способами: дренированием трубкой через грудную стенку; дренированием трубкой через плевральную полость с внутриплевральной фибринолитиче-

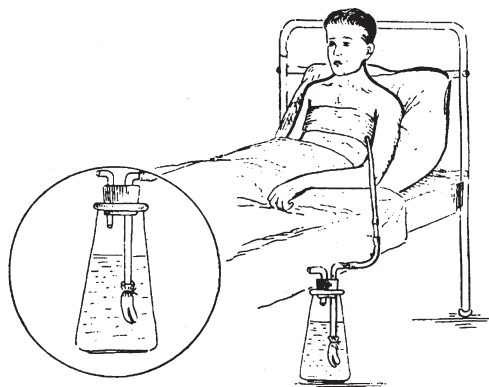


Рис. 9. Дренаж по Бюлау [28].

должен быть установлен в области наибольшего скопления выпота. Диаметр дренажной трубки 9–12 мм, особенно если в плевральной полости находится гной. Более тонкие трубки также могут быть использованы у некоторых больных, но их нужно регулярно промывать физиологическим раствором и ставить на активную аспирацию. Лучшие результаты могут быть получены при точной установке дренажа под контролем УЗИ, рентгенографии или КТ. Наиболее распространен пассивный клапанный дренаж по Бюлау (рис. 9), а также устройства PleurEvac и их аналоги.

При активной аспирации для сбора отделяемого из плевральной полости целесообразны трехбаночные системы (рис. 10).

При парапневмоническом плевральном выпоте показаниями к дренированию плевральной полости являются признаки системного воспалительного ответа

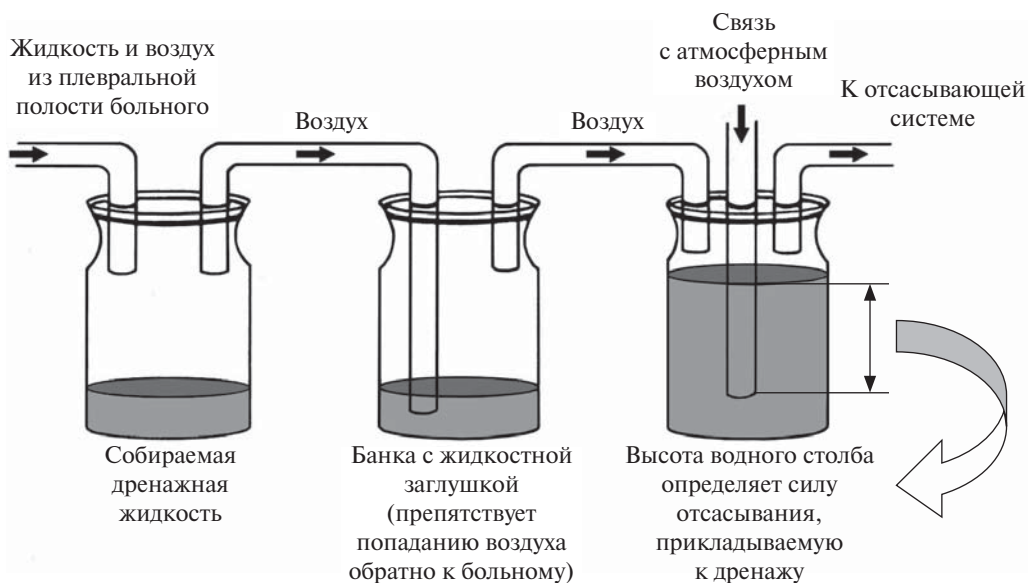


Рис. 10. Схема трехбаночной системы для аспирации плеврального содержимого.

ской терапией; хирургической санацией. Выбор должен быть сделан в течение первых 2 нед госпитализации [7, 234].

Преимущество закрытого дренирования плевральной полости над пункцией заключается в постоянной эвакуации гноя, возможности непрерывного ее промывания и расправления коллабированного легкого с помощью аспирации. При тотальной эмпиеме плевры нередко возникает необходимость в установлении двух или даже трех дренажей (над диафрагмой и под куполом полости). Дренаж

(SIRS), осумкованный плевральный выпот, гной в плевральной полости, количество нейтрофилов в плевральной жидкости более 50%, рН <7,2. Глюкоза <60 мг/л, инфильтрат в легком, наличие микробов в плевральном выпоте.

Дренирование плевральной полости целесообразно производить с помощью двухпросветной трубки или двумя трубками для промывания плевральной полости и удаления детрита, свертков фибрина.

При закрытой эмпиеме плевры и гнойном отделяемом, отсутствии эффекта от пункционного опорожнения полости, нарастании количества экссудата следует дренировать плевральную полость. Если объем гнойной полости не уменьшается, легкое не расправляется, надо применить активную аспирацию с постоянным разрежением в плевральной полости до 40–60 см вод. ст. При гнилостном содержимом в плевральной полости вначале надо перевести процесс в гнойный путем повторных пункций с формированием инфильтрата в грудной стенке (с применением антибиотиков) при извлечении иглы, а потом можно дренировать плевральную полость.

При наличии бронхоплеврального свища следует определить его локализацию и дренировать плевральную полость так, чтобы при ее промывании избежать попадания жидкости в бронх (ниже свища, лежа на стороне пораженной плевральной полости).

Безопасность и эффективность методики возрастает при применении бронхоблокации соответствующего свищу бронха.

В течение 24–48 ч должна появиться клиническая и рентгенологическая положительная динамика. Важными признаками эффективности являются ликвидация остаточной плевральной полости и расправление легкого. Если улучшения нет, то или дренаж функционирует недостаточно эффективно, или неправильно выбран антибиотик. Если проблема в дренаже, то имеются три варианта ее решения: установить другой дренаж, провести интраплевральную тромболитическую терапию или произвести более инвазивную хирургическую манипуляцию. Причины неадекватного дренирования: неправильное расположение дренажа, ограниченный плевральный выпот, неадекватное расправление легкого из-за малоэластичного покрытия на плевре.

Пациенты с персистирующим плевральным сепсисом, которые не подлежат общей анестезии, требуют дальнейшего рентгеновского контроля и постановки дополнительного дренажа. При этом должны проводиться терапевтические и хирургические процедуры, не требующие общей анестезии [7].

6.6.4. Внутривплевральная тромболитическая терапия

Использование фибринолитических препаратов для ликвидации фибриновых плевральных сращений впервые описано W.S. Tillett и S. Sherry в 1949 г. [238]. Авторы использовали частично очищенный стрептококковый фибринолизин, который содержал стрептокиназу и стрептодорназу (anti-DNase) для удаления инфицированного послеоперационного гемоторакса. Метод не стал рутинным в практической деятельности врачей. Стрептокиназа образует комплекс с плазминогеном, переводя циркулирующий плазминоген в плазмин. Плазмин лизирует свежие фибриновые

сгустки и разрушает протромбин и фибриноген. Так как стрептокиназа имеет белковое бактериальное происхождение, этот препарат антигенный для человека в отличие от урокиназы [207].

В исследовании R.J. Davies et al., включавшем 24 пациента, развеяны опасения, связанные с внутриплевральным тромболлизом, показаны безопасность этого метода и улучшение клинических исходов заболевания [243]. Другие исследователи были больше сосредоточены на использовании урокиназы при осумкованном плевральном выпоте, что приводило к повышению эффективности лечения (уменьшению количества оперированных больных и летальности), сокращению длительности пребывания больного в стационаре и улучшению клинических исходов после хирургического лечения [244–246].

В 2005 г. в Великобритании проведено исследование, включавшее 454 пациента с плевральными инфекциями, которые получали внутриплевральную стрептокиназу или плацебо. Критериями включения в исследование являлись клинический диагноз, показания к антибактериальной терапии, использование дренажей и показания к хирургическому лечению, установленные в соответствии с принятыми рекомендациями. В исследовании не было показано значительного преимущества применения стрептокиназы в плане количества оперированных больных и снижения летальности. Также не наблюдалось разницы в длительности пребывания больного в стационаре.

N.M. Rahman et al. указывают на следующее [7]:

- рутинное использование интраплеврального фибринолиза для наступления клинически значимых исходов не поддерживается современной доказательной медициной;

- не остается никаких определенных предикторов исхода у пациентов с плевральной инфекцией. Все случаи требуют быстрой диагностики и адекватного лечения.

В то же время авторы сообщают, что применение фибринолитических препаратов (стрептокиназы, урокиназы, алтеплазы) обеспечивает возможность растворения фибриновых пленок в плевральной полости. Методика введения: в течение периода от 1 до 6 дней вводилось 250 000 МЕ стрептокиназы, или 100 000 МЕ урокиназы, или 10 мг алтеплазы в 50 мл стерильного физиологического раствора капельно через трубку в груди с экспозицией в течение 2 ч. Отмечались побочные эффекты в виде лихорадки, аллергической реакции, плевральные геморрагии [7, 247]. При этом не сообщается об уровне пламиногена в плевральном выпоте, что является принципиальным для получения эффекта от применения фибринолитических средств внутриплеврально. Однако факторы указывают на снижение потребности в хирургических вмешательствах после применения фибринолитической терапии [7, 248].

В обзоре литературы из базы Кокрейн обнаружено, что внутриплевральное введение фибринолитиков приводит к улучшению результатов лечения, уменьшает необходимость в применении хирургических вмешательств у больных с плевральными инфекциями, но не уменьшает летальность [249].

Выбор стрептокиназы как основного литического средства способствовал достижению этого результата, поскольку механизм действия стрептокиназы связан с образованием активного комплекса в плевральной полости с пламиногеном с пере-

Таблица 7. Практическое использование интраплевральных фибринолитиков [209, 214, 250–252]

Фибринолитик	Доза	Инстилляция	Продолжительность
Стрептокиназа	250 000 Ед	100–200 мл солевого раствора	Ежедневно в течение 7 дней
Урокиназа	100 000 Ед	100 мл солевого раствора	Ежедневно в течение 3 дней
Тканевой активатор плазминогена	10–25 мг	100 мл солевого раствора	Дважды в день в течение 3 дней

ходом последнего в плазмин [250]. Тем не менее в 2010 г. руководство Британского торакального общества сообщило, что внутривлепральное введение фибринолитиков не является рутинным методом, а может применяться на практике в особых случаях по показаниям [251].

После этого было проведено двойное слепое исследование, включавшее 210 пациентов с плевральными инфекциями, которые в течение 3 дней случайным методом получали один из четырех способов лечения внутривлепральное: тканевой активатор плазминогена и стрептокиназу; тканевой активатор плазминогена и плацебо; стрептокиназу и плацебо; двойное плацебо [252]. Авторы пришли к выводу, что внутривлепральное применение тканевого активатора плазминогена и стрептокиназы улучшает отток жидкости из плевральной полости, уменьшает число оперированных больных и пребывание больных в стационаре. Лечение только препаратами тканевого активатора плазминогена или только стрептокиназой неэффективно.

На практике для внутривлепального фибринолиза используются стрептокиназа, урокиназа, тканевой активатор плазминогена (табл. 7).

Монотерапия стрептокиназой приводила к увеличению количества оперированных больных. У больных с плевральными инфекциями при использовании комбинированной терапии эвакуация жидкости увеличивалась примерно в 2 раза (с освобождением около 30% объема гемиторакса на стороне поражения и около 60% уменьшения объема жидкости в плевральной полости). Это лечение не сопровождалось серьезными осложнениями или нежелательными явлениями. В 8-центровом исследовании также отмечен положительный эффект от лечения с использованием тканевого активатора плазминогена и стрептокиназы, хотя у ряда пациентов, не получавших рациональную антибиотикотерапию и адекватный дренаж из плевральной полости, имели место осложнения: боли и кровотечения [253].

Так как публикуемые данные не основаны на применении фибринолитической терапии в зависимости от данных о метаболизме фибрина в плевральной полости при острой эмпиеме плевры у конкретных больных, то были проведены специальные исследования у 268 больных эмпиемой плевры [254].

У всех больных острой эмпиемой плевры имеются нарушения со стороны системы гемостаза, наиболее значимыми из которых являются сдвиги по тромбиновому потенциалу плазмы крови (в тесте генерации тромбина), угнетение активности физиологических антикоагулянтов и депрессия плазминопосредованных фибринолитических реакций. Оценка сопряжения гемостатических и воспалительных реакций, эндотелиальной дисфункции, их взаимосвязь с тяжестью течения болезни (по клиническим шкалам APACHE II и SOFA) у больных с сепсисом и тяжелым сепси-

сом позволили выявить отдельные патогенетические механизмы в развитии процесса, определить прогностические маркеры тяжести течения болезни.

У больных острой эмпиемой плевры предиктором тяжести течения сепсиса с первых суток обследования является снижение активности в плазме крови антитромбина III, а предиктором тяжелого сепсиса на поздних стадиях наблюдения — повышение плазменной активности ингибитора активатора плазминогена со снижением активности тканевого активатора плазминогена.

Повышение в плазме крови больных острой эмпиемой плевры содержания D-димеров отражает выраженность внутрисосудистой свертываемости крови и активацию протеолиза, что может служить критерием оценки тяжести процесса, соответствующей клиническим шкалам APACHE II и SOFA.

Активация провоспалительных цитокинов (IL-1, IL-6, ФНО- α) и C-реактивного белка является ранней реакцией на инфекцию. Уровень провоспалительных цитокинов на всем протяжении исследования оставался значительно повышенным у более тяжелых больных.

Выявление у больных острой эмпиемой плевры раннего сочетанного нарастания в крови интегральных маркеров воспалительных и гемостатических реакций (C-реактивного белка и D-димеров), увеличения уровня маркеров эндотелиоза (фактора Виллебранда и эндотелина-1) может рассматриваться как признак неблагоприятного течения заболевания.

Дискордантное содержание D-димеров и концентрации IL-1 или ФНО- α в ранние сроки наблюдений явилось предиктором благоприятного течения острой эмпиемы плевры.

Применение в комплексном лечении эмпиемы плевры криоплазмы с гепарином способствовало увеличению частоты выздоровления на 24,9%, полного выздоровления на 28,6%, уменьшению выраженности признаков воспаления (одышки, температуры тела, уровня лейкоцитов, гемоглобина, фибриногена крови).

Использование клапанной бронхоблокации у больных пиопневмотораксом с бронхиальным свищом увеличивает число лиц с полным и клиническим выздоровлением на 32,4%, с полным выздоровлением на 22,8%, увеличивает частоту ликвидации остаточной плевральной полости на 39,7%, снижает частоту инфильтрации и легочной деструкции на 47,1%, способствует уменьшению одышки и сокращению времени пребывания в стационаре.

Для повышения эффективности лечения больных острой эмпиемой плевры, сопровождающейся образованием фиброторакса или остаточных плевральных полостей, у пациентов с низкой концентрацией плазминогена в плевральном экссудате (ниже 8%) целесообразно в качестве источника плазминогена внутриплеврально использовать донорскую плазму, активированную препаратами стрептокиназы, а при высокой концентрации плазминогена в плевральном экссудате (выше 8%) внутриплеврально использовать препараты стрептокиназы [254–257]. В целом, это направление выглядит перспективным, хотя нужны дальнейшие исследования для подтверждения безопасности, четкого определения показаний и формирования групп больных, для которых этот метод будет наиболее полезен.

6.6.5. Хирургические методы лечения

Показанием для применения хирургических методов является отсутствие эффекта от антибиотикотерапии, дренажа плевральной полости в течение 7 дней или внутривидеооперационной фибринолитической терапии [258].

Среди хирургических методов применяется видеоторакоскопическая хирургия с попыткой декорткации [259, 260]. Техника последней требует общей анестезии и вентиляции. Летальность 2–3%. Эффективность 80% [229, 261, 262].

Еще один способ – удаление фибрина (спаек, мембран) с помощью торакоскопии, что может проводиться под местной анестезией. При мультилокальной эмпиеме эффективность достигается в 94% случаев [263]. Применение этой методики возможно лишь в начале заболевания, до формирования волокнистых адгезивных процессов.

В стадии организации эмпиемы плевры проводится открытая торакотомия с декорткацией [264]. Эффективность около 95%, летальность около 10%, существенная послеоперационная болезненность в виде боли и других неблагоприятных признаков [229, 260, 261].

При высоком риске для проведения оперативных вмешательств при постоянном, хроническом течении эмпиемы можно осуществить под визуальным контролем дренирование полостей с последующей их санацией, включая фибринолитическую терапию.

Торакоскопия

При неэффективности закрытого дренирования плевральной полости показана лечебная торакоскопия. Во время торакоскопии можно разъединить фибриновые перемычки, разделяющие осумкованный выпот, и иногда удалить фибриновые наложения на висцеральной и париетальной плевре. В конце эндоскопической операции устанавливают дренаж под визуальным контролем в оптимальное положение. Перед торакоскопией проводят МСКТ для получения точной информации о размерах и расположении полости с выпотом.

Наличие утолщенной висцеральной плевры при отсутствии перемычек в плевральной полости позволяет предположить хроническую эмпиему, которая, вероятно, не может быть излечена лишь торакоскопическими манипуляциями.

В особых случаях (при неэффективности дренирования) производится лечебно-диагностическая торакоскопия или плевростомия с открытым ведением полости эмпиемы. Расширяются возможности лечебной торакоскопии с использованием ультразвуковых методов санации, торакоскопии в комплексе с бронхоскопией. Аспирируется содержимое полости, заполняется раствором антисептика, и через тубус торакоскопа вводится вращающийся волновод-инструмент. Под визуальным контролем проводится ультразвуковая обработка всех отделов полости. Затем полость осушивается, дренируется или ушивается рана наглухо, в дальнейшем ведется пункционно. Для ликвидации бронхоплеврального свища до уровня долевого бронха используются методики клапанной бронхоблокации свищевого бронха, диатермокоагуляции свищевого бронха на протяжении.

При неэффективности простого дренирования плевральной полости (сегментации ее, осумковании экссудатов с образованием отдельных замкнутых пространств, неадекватном опорожнении плевральной полости) в экссудативную и фибринозно-гнойную фазы применяется видеоторакоскопия (рис. 11, см. на цветной вкладке). Она может дополняться элементами операции (дебридемент).

Пациенты с эмпиемой плевры страдают от затяжных катаболических процессов, связанных с последствиями хронически протекающих инфекций. В большом количестве публикаций показано, что длительно сохраняющийся низкий уровень альбумина в сыворотке крови является плохим прогностическим признаком в исходе эмпиемы плевры. Наряду с адекватным своевременным дренированием плевральной полости и рациональной антибактериальной терапией ранняя хорошая нутритивная поддержка является обязательным компонентом комплексного лечения больных эмпиемой плевры.

Мониторинг и контроль за эффективностью проводимого лечения

Контроль за эффективностью проводимого лечения является сложной задачей. Улучшение картины по данным визуализирующих методов обследования часто отстает от положительной клинической динамики, поэтому принимать решение о дальнейших вмешательствах нужно по клиническому течению заболевания. Лучшие маркеры, свидетельствующие об эффективности проводимого лечения, — это снижение уровня С-реактивного белка (в идеале — падение ниже 100 мг/л), снижение температуры, клинические признаки, указывающие на разрешение сепсиса. Если все эти показатели улучшаются, дальнейшие инвазивные вмешательства, связанные с дополнительным дренированием плевральной полости и возможным хирургическим вмешательством, требуются редко.

Показания к операции определяются после того, как пациенты длительное время получают антибиотики внутрь (от 4 до 6 нед) амбулаторно, необходим рентгенологический контроль органов грудной клетки в динамике и исследование С-реактивного белка.

Оперативные вмешательства

Показания к операции: 1) тотальная эмпиема; 2) эмпиема остаточной полости с бронхоплевральным свищом; 3) сохраняющийся выраженный коллапс легкого; 4) отсутствие успеха в лечении эмпиемы более 2 мес.

Современные методы хирургического лечения плевральных инфекций разнообразны и могут быть адаптированы к конкретному пациенту. Видеоторакоскопические вмешательства прежде всего требуют проведения наркоза, одноплеменной вентиляции, но могут выполняться и под местной анестезией у больных с высоким риском проведения общего обезболивания. Вначале проводится видеоторакоскопия удаления плевральных сращений и шварт [265]. В настоящее время видеоторакоскопия применяется для выполнения декорткации легкого при подострой или хронической эмпиеме плевры, хотя при хронической эмпиеме плевры иногда приходится переходить на конверсию из-за выраженного спаечного процесса в плевральной

полости [266]. Несмотря на успехи современной видеоторакоскопии, согласно резолюции по сепсису, эффективность метода составляет 85%.

Оперативные вмешательства:

- открытые методы дренирования;
- открыто-закрытые методы дренирования;
- восстановительные и резекционно-восстановительные операции;
- корригирующие операции;
- оперативные вмешательства, направленные на ликвидацию бронхоплеврального свища;
- операции, направленные на ликвидацию дефектов грудной стенки (возникшие в процессе лечения эмпием плевры).

Открытые методы низкоэффективны и приводят к высокой летальности. В настоящее время они применяются по жизненным показаниям – при острой эмпиеме с обширными бронхоплевральными сообщениями, при острой послеоперационной эмпиеме и травме пищевода, в сочетании с флегмоной грудной стенки.

Для пациентов с рецидивирующими или хронически текущими эмпиемами плевры можно использовать и другие методы дренирования. Наиболее часто применяемым методом является торакостомия, или формирование «открытого окна» для дренирования плевральной полости. Этот метод заключается в поднадкостничной резекции двух или трех ребер с созданием прямого сообщения с грудной полостью, что позволяет тампонировать плевральную полость [267]. Преимуществом этого метода является формирование плевро-кожного свища – плеврального «окна» и создание дренажа гнойной полости без дренажных трубок. В дальнейшем для закрытия такого «окна» требуется «торакомиопластика», когда плевральная полость тампонируется крупной мышцей «на ножке» (чаще используется мышца спины). Этот метод чаще всего используется при множественных бронхоплевральных фистулах, «ригидном» легком или послеоперационной эмпиеме плевры [268].

При открыто-закрытом лечении эмпиемы плевры выполняется широкая торакотомия, удаляется источник инфицирования, рана ушивается наглухо и в дальнейшем эмпиема лечится пункционным методом. Показания к этим видам операций: нагноившийся, свернувшийся гемоторакс; инородные тела грудной стенки с

нагноением; несостоятельность культи бронха или швов легочной ткани в условиях острой эмпиемы; при чресплевральных способах устранения бронхиального свища после пневмонэктомии в условиях хронической послеоперационной эмпиемы плевры.

Восстановительные и резекционно-восстановительные операции включают декортикацию, плеврэктомию с декортикацией и плеврэктомию с резекцией легкого.

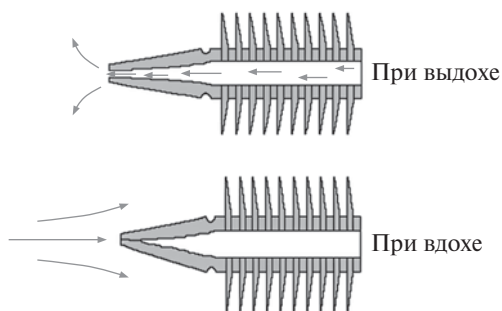


Рис. 13. Схема работы клапана.

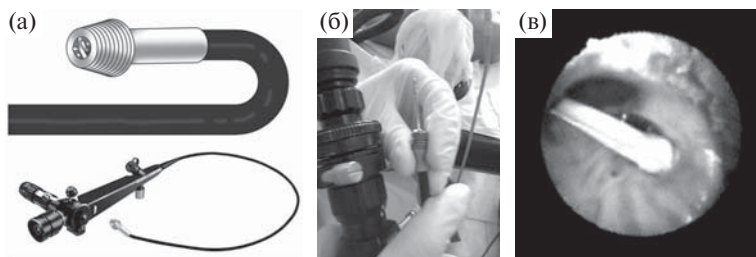


Рис. 14. Обтурация клапаном верхнедолевого бронха: а – клапан, помещенный на конец фибробронхоскопа; б – надевание клапана на конец фибробронхоскопа; в – клапан, установленный в верхнедолевом бронхе.

В последние годы для ликвидации бронхоплевральных свищей стал применяться эндобронхиальный клапан, показавший высокую эффективность в ликвидации сброса воздуха в плевральную полость (рис. 12 (см. на цветной вкладке), рис. 13, 14).

Прогноз заболевания

Показатели заболеваемости и летальности у пациентов с парапневмонической эмпиемой плевры выше, чем у больных с одной только пневмонией [7, 269].

Плохой исход, высокий риск смертности связан со следующими показателями [270]:

- почечная недостаточность (мочевина >7 ммоль/л);
- возраст ≥ 65 лет;
- белок (альбумин <25 г/л);
- лечение в амбулаторных условиях;
- артериальное давление <70 мм рт. ст.

Каждый элемент добавляет 1 очко к сумме баллов.

При сумме баллов ≤ 2 летальность – 1–3%.

При сумме баллов ≥ 3 летальность – 25%.

При сумме баллов 4–5 высокий риск смертности – 68%.

Во всем мире растет частота плевральных инфекций с изменяющимся спектром возбудителей. Раннее распознавание и такие методы лечения, как адекватный дренаж, рациональная антибиотикотерапия, хорошая нутритивная поддержка, являются краеугольным камнем в лечении эмпиемы плевры. Для пациентов, у которых нет хорошего оттока выпота из плевральной полости, внутриплевральная фибринолитическая терапия тканевым активатором плазминогена в сочетании со стрептокиназой дает хорошую альтернативу хирургическому вмешательству. Однако нужны дальнейшие исследования для определения места этой методики в алгоритме лечения больных плевральными инфекциями. Между тем мини-инвазивные хирургические вмешательства, такие как видеоторакоскопия, должны использоваться шире, а у больных с высоким риском проведения наркоза при необходимости под местной анестезией.

6.7. Туберкулезный плеврит

6.7.1. Определение

Туберкулезный плевральный выпот встречается почти у 30% больных туберкулезом [271]. В США туберкулезный плеврит встречается у 3–5% больных туберкулезом [272]. В странах с большей распространенностью туберкулеза вовлечение плевры в процесс достигает 30% [273, 274]. В регионах, где ВИЧ является эпидемическим заболеванием, туберкулезный плеврит часто бывает причиной лимфоцитарного выпота [274].

Туберкулезный выпот в современных индустриальных странах играет небольшую роль с его долей менее 1% среди всех экссудатов [7]. Однако он не является столь редким клинко-дифференциальным вариантом, особенно когда другие манифестации заболевания исключаются. Иногда он проявляется в виде хронического рецидивирующего плеврального выпота без очевидной причины в течение нескольких лет, пока у совершенно здорового на первый взгляд пациента не обнаруживается туберкулезный плеврит.

До недавнего времени туберкулезный выпот рассматривался как следствие реакции замедленной гиперчувствительности [275]. Усовершенствование лабораторных методик позволило определять культуру микобактерий туберкулеза и в плевральной жидкости, и в плевре в 70% случаев [276].

Туберкулезный плеврит, по мнению A.F. Seibert et al., вероятно, служит проявлением олигобациллярной микобактериальной инфекции в плевральную полость, которая исходит от начальных паренхиматозных поражений и приводит к иммунологической реакции, что способствует как увеличению количества плевральной жидкости, так и уменьшению ее удаления из плевральной полости [277]. Вначале субплевральный казеозный фокус в легких прорывается в плевральную полость через 6–12 нед после первичной инфекции [278]. Сперва наблюдается нейтрофильная воспалительная реакция, затем мигрируют макрофаги и лимфоциты, активация иммунного ответа, сопровождающегося образованием плевральной гранулемы и выделением АДА [275]. Полиморфноядерные лейкоциты являются ответом на плевральную травму и играют определенную роль либо самостоятельно, либо при взаимодействии с макрофагами в механизмах иммунной защиты против микобактерий [279, 280].

6.7.2. Клиническая картина

У больных с туберкулезным плевральным выпотом отмечается лихорадка, непродуктивный кашель, боль в груди при отсутствии лейкоцитоза в периферической крови [277, 281]. Наблюдаются ночные поты, озноб, слабость, одышка, похудение [282]. При развитии плеврита при реактивации туберкулеза легких течение болезни более тяжелое, страдают люди более старшего возраста, нередко процесс протекает на фоне иммуносупрессии [274].

Хронический туберкулез плевры характеризуется гнойной жидкостью с большим удельным весом нейтрофилов, прогрессирующим течением: прогрессирование пер-

вичного туберкулезного плеврита (I), расширение зоны процесса; в плевральную полость от грудной клетки, в лимфоузлы и т.д. (II); гематогенное распространение (III); пневмонэктомия (IV) [275, 283]. Туберкулезная эмпиема плевры может возникнуть у больных, перенесших искусственный пневмоторакс или торакоскопию [271, 284]. Плевра становится толстой, кальцинируется, возможен прорыв через грудную клетку (*empyema necessitatis*) [285]. Может развиваться плевральный фиброз или фиброторакс [286]. При этом возможны хронический болевой синдром в груди, одышка, нарушение функции легких [286, 287].

Сонография имеет существенное значение при проведении плевроцентеза и закрытой плевральной биопсии [288]. Утолщение плевры и другие изменения в ней позволяют ориентироваться в месте проведения биопсии [289]. С помощью УЗИ можно получить дополнительную информацию о наличии перегородок, однородности или неоднородности жидкости, опалесценции и т.д. [290, 291].

6.7.3. Лучевая диагностика

Плевральный выпот, выявленный рентгенологически, чаще бывает односторонним с небольшим преобладанием справа (в 55% случаев) [292]. Объем накопления жидкости чаще (в 80% случаев) менее 1/3 от гемиторакса [292]. Размеры выпота и сторона поражения на прогноз не влияют [293]. При рентгенологическом обследовании может одновременно выявляться туберкулезная патология легких и плевры (до 50% случаев) [277]. При этом сторона поражения легкого и плевры почти всегда совпадает [282]. Патологический процесс в легких при этом локализуется в 75% случаев в верхних долях [282].

Мультиспиральная КТ позволяет оценить степень поражения плевры, фазу туберкулезной эмпиемы (экссудативную – первоначальный выпот; фиброзную – утолщение висцеральной и париетальной плевры, разделенных жидкостью – «раскол» плевры; организационную – утолщение плевры, кальцификация и т.д.) [230, 285]. Можно заподозрить лимфатическое распространение туберкулеза по септальным утолщениям, перибронховаскулярному интерстицию [250, 294]. В ряде случаев выявляются субплевральные узелки [250, 394].

Для определения выпота при туберкулезе легких особенно значимым является МСКТ. Для иллюстрации приводим следующее наблюдение (В.Н. Коновалов, В.Г. Колмогоров).

Больная 24 лет. Во всех долях и сегментах обоих легких визуализируются множественные очаги размерами от ацинарных до дольковых; справа в верхушечном и латеральном базальном сегментах нижней доли, слева в верхушечном сегменте верхней доли субсегментарные инфильтраты с полостями распада до 5 × 5 мм. Увеличены до 11 мм внутригрудные лимфатические узлы 2L-сайта. В правой плевральной полости определяется выпот от уровня верхушечного сегмента нижней доли до диафрагмы, наибольший его размер 17 мм в поперечном направлении на уровне латерального базального сегмента нижней доли; средняя плотность выпота 12,3 Н (средняя плотность крови в аорте 51,4 Н). Отмечается наличие выпота над куполом диафрагмы толщиной 11 мм (рис. 15, 16).

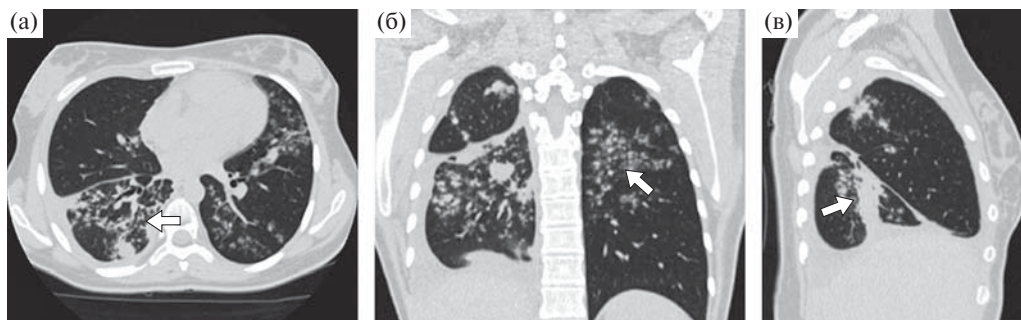


Рис. 15. Больная 24 лет. Трансверсальный срез (а) и мультипланарные реконструкции КТ в прямой (б) и правой боковой (в) проекциях органов грудной клетки. Легочное электронное окно. а – множественные очаги справа в верхушечном сегменте нижней доли (стрелка); б – множественные очаги в верхушечном сегменте нижней доли (стрелка); в – множественные очаги справа в верхушечном и латеральном базальном сегментах нижней доли (стрелка).

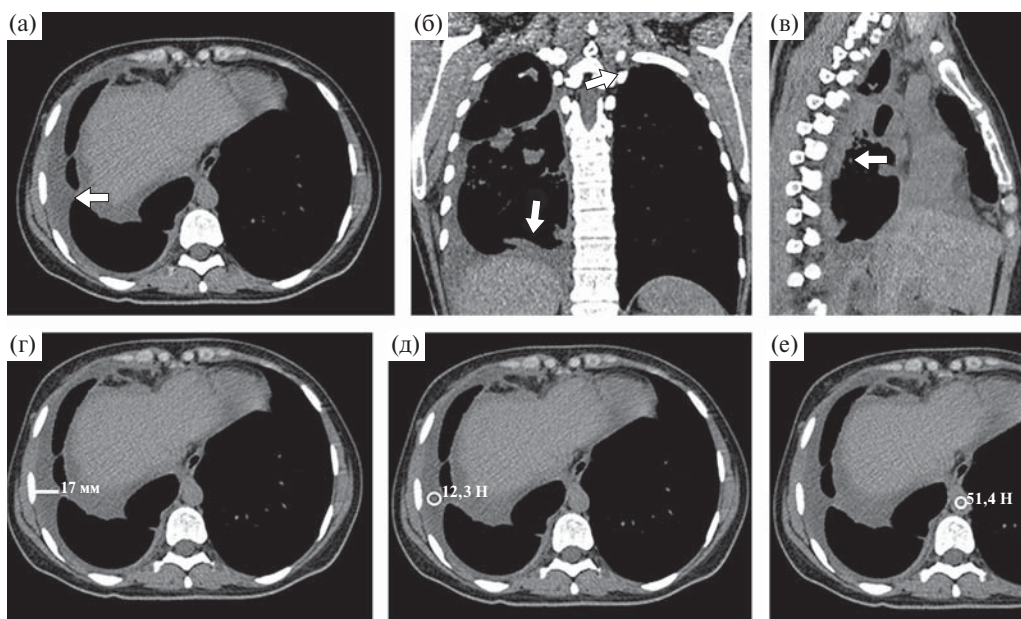


Рис. 16. Больная 24 лет. Трансверсальный срез (а) и мультипланарные реконструкции КТ в прямой (б) и правой боковой (в) проекциях органов грудной клетки. Средостенное электронное окно. г–е – трансверсальные срезы. а – выпот в правой плевральной полости (стрелка); б – выпот над диафрагмой (стрелка); в – паракостальный выпот (стрелка); г – размер выпота в поперечном направлении; д – плотность выпота; е – плотность крови в аорте.

Виртуальная бронхоскопия: просветы бронхов во всех сегментах прослеживаются с обеих сторон включительно до субсегментарных, внутренняя их поверхность не изменена (рис. 17, см. на цветной вкладке).

3D-реконструкция: определяются гладкая равномерная поверхность очагов, умеренно деформированные бронхи (рис. 18, см. на цветной вкладке).

6.7.4. Обоснование диагноза

Диагноз туберкулезного плеврита ставится на основании маркеров воспаления, микробиологии и патологии.

Лабораторные параметры:

1) максимальный лимфоцитоз (>80%);
2) высокая активность ЛДГ, белков со связью с низкой концентрацией глюкозы (потребление глюкозы микобактериями);

3) аденозиндезаминаза (АДА, особенно специфична АДА2, ферменты, ассоциированные с макрофагами и Т-клетками, пограничный уровень ≥ 47 Ед/мл возрастает при эмпиеме, ревматоидном артрите и раке плевры);

4) интерферон (цитокины, ассоциированные с макрофагами и Т-клетками, пограничный уровень ≥ 140 пг/мл). Альтернативно может проводиться Т-клеточный интерферон- γ -анализ в плевральном выпоте.

Микробиология. Обоснование диагноза базируется на результатах обнаружения микобактерий в продуктах через:

- микроскопию;
- культуральное исследование (выпот и биопсия плевры);
- молекулярную генетику (техника амплификации нуклеиновых кислот).

Кислотоустойчивые микроорганизмы положительны в 10–20% случаев, положительная бактериальная культура в 30–50% случаев, биопсия плевры и последующее микробиологическое исследование повышают результаты диагностики до 90%.

В литературе описано много биомаркеров туберкулеза:

- АДА;
- лептин;
- неоптерин;
- лизоцим;
- фибронектин;
- интерлейкин-2;
- интерферон- γ ;
- ФНО- α ;
- обнаружение нуклеиновых кислот *M. tuberculosis*;
- CD4 Т-лимфоциты;
- система комплемента.

Аденозиндезаминаза – высокочувствительный биохимический маркер туберкулеза, однако у ВИЧ-инфицированных он малоинформативен.

Туберкулиновый тест/EliSpot у 2/3 пациентов с туберкулезным плевритом положительный. Комбинация положительного туберкулинового теста и плеврального экссудата с переизбытком лимфоцитов позволяет эмпирически начать противотуберкулезную терапию.

Е. Perez-Rodriguez et al. сформулировали ряд положений в ведении больных с подозрениями на туберкулезный плеврит или установленным туберкулезным плевритом [7]:

– плевральный туберкулез – один из наиболее частых типов экстрапульмонального туберкулеза. Он сосуществует с легочным туберкулезом в 34–50% случаев и является наиболее частой причиной экссудата у больных туберкулезом легких;

– клиническая картина, подтверждающая туберкулез, является высоким диагностическим критерием в 65–70% случаев, однако требует бактериологического подтверждения с целью назначения терапии. Без лечения плевральный туберкулез ограничивается самостоятельно после 2–4 мес у здоровых индивидуумов, однако у 65% пациентов развивается активный туберкулез в последующие 5 лет;

– туберкулезный плевральный выпот часто вызывается иммунологическим ответом на антигенные компоненты микобактерии более чем высокой бациллярной колонизацией плевральной полости, что демонстрируется по нечастой изоляции микобактерий как культуры;

– диагностическое подтверждение получается через идентификацию микобактерий в плевральной жидкости (23–77% чувствительность теста) и(или) биопсией с присутствием некротизированных гранулем (51–84% чувствительность теста). Комбинация этих тестов позволяет поставить диагноз в 90% случаев;

– альтернативные диагностические методы развиваются. Среди них определение АДА (чувствительность 77–100%, специфичность 81–100%), интерферона- γ и микобактерий методом ПЦР. У пациентов в возрасте до 35 лет АДА плевральной жидкости >35 у.е. и уровень лимфоцитов/нейтрофилов $>0,75$ являются эффективным подтверждением диагноза туберкулезного плеврита в странах с высокой распространенностью туберкулеза и низкой встречаемостью лекарственно-устойчивых микобактерий.

6.7.5. Лечение

Лечение туберкулезного плеврита требует такой же противотуберкулезной терапии, как и при туберкулезе легкого [275]. При неосложненном течении и чувствительности микобактерий необходима терапия четырьмя препаратами в течение 6 мес.

По мнению E. Perez-Rodriguez et al. [7]:

– широко рекомендуемый терапевтический режим: рифампицин, изониазид и пиазинамид. Терапевтическое дренирование выпота может достоверно улучшить симптоматику. Существует неподтвержденная рекомендация рутинного использования ГКС как адьювантной терапии;

– утолщение плевры (>2 –10 мм), осложнения отмечаются в 43% случаев. Ни биохимия плевральной жидкости, ни тип лечения не являются предикторами развития утолщения плевры. Эмпиема – нечастое осложнение, которое требует постановки плеврального дренажа и пролонгированного антитуберкулезного лечения.

При соответствующей терапии лихорадка проходит в течение 2 нед с реабсорбцией плевральной жидкости в течение 6 нед. Резорбция выпота может занять до 2–4 мес [275]. Межреберный дренаж традиционно не предлагается пациентам, если нет тяжелой одышки [295, 296]. В то же время есть данные, что использование раннего плеврального дренажа в дополнение к стандартной противотуберкулезной тера-

пии по сравнению с одной только стандартной терапией дает улучшение функции легких спустя 6 мес [297].

У пациентов с туберкулезной эмпиемой плевры, перенесших искусственный пневмоторакс или торакоскопию, имеющих туберкулез легких, большое количество микобактерий в плевральной гнойной жидкости (кислотоустойчивые бациллы, AFB), в дополнение к противотуберкулезному лечению может потребоваться последовательный торакоцентез, экстраплевральная пневмонэктомия или торакоскопия [220].

6.8. Актиномикоз. Нокардиоз. Грибковые инфекции

Диагностика экссудатов при данном генезе процесса осуществляется через культуральные исследования и биопсию плевры (табл. 8).

Таблица 8. Диагностика генеза экссудата при актиномикозе, нокардиозе и грибковых инфекциях [49]

Возбудители процесса	Зона первичного поражения	Особенности характера экссудата и процесса	Основания для диагноза
Актиномикоз	Легкое с переходом на грудную стенку	Гной с преимущественно ПЯЛ	Культуральные исследования выпота
Нокардиоз	Легочный инфильтрат	От серозного до гнойного	Культуральные исследования выпота
Аспергиллез	При лечении искусственным пневмотораксом и других операциях: аспергиллома в легком или в плевральной полости	Хроническая воспалительная интоксикация, утолщенная плевра с уровнем жидкости	Культуральные исследования выпота, положительный тест для антител к <i>Aspergillus</i>
Бластомикоз	В плевральной полости и вне ее	Утолщение плевры, экссудат с малыми лимфоцитами. Клиника такая же, как при туберкулезе	Культуральные исследования выпота и секретов. Биопсия плевры: гранулема без казеоза
Кокцидиоидомикоз	Паренхиматозный инфильтрат и область вне легкого	Односторонний плеврит с высоким уровнем жидкости. Воспалительная интоксикация (фебрильная температура)	Культуральные исследования выпота и биоптатов
Криптококкоз	Субплевральный узел	Диссеминированный процесс, вовлекается паренхима. Экссудат преимущественно с лимфоцитами	Культуральные исследования, определение антигена
Гистоплазмоз	Инфильтрат или субплевральный узел	Выпот редко. Подострое течение. Экссудат с лимфоцитами	Биопсия – неказеозные гранулемы
Пневмоцисты	Легкое	Выпот редко. Экссудат с низким уровнем белка, но высоким уровнем ЛДГ	Исследование выпота

Таблица 9. Основные возбудители микозов легких [298]

Опportunистические	Контагиозные (эндемичные)
<ul style="list-style-type: none"> • <i>Aspergillus</i> spp. (<i>A. fumigatus</i>, <i>A. flavus</i>, <i>A. niger</i>, <i>A. terreus</i>, <i>A. nidulans</i> и пр.) • <i>Candida</i> spp. (<i>C. albicans</i>, <i>C. tropicalis</i>, <i>C. parapsilosis</i>, <i>C. glabrata</i>, <i>C. krusei</i> и пр.) • <i>Cryptococcus neoformans</i> • Зигомицеты (<i>Rhizopus</i>, <i>Absidia</i>, <i>Rhizomucor</i> и <i>Mucor</i> spp.) • Гиалогифомицеты (<i>Fusarium</i>, <i>Scedosporium</i>, <i>Acremonium</i>, <i>Paecilomyces</i> spp. и пр.) • Феогифомицеты (<i>Bipolaris spicifera</i>, <i>Cladophialophora bantiana</i>, <i>Alternaria</i>, <i>Cladosporium</i>, <i>Curvularia</i> spp.) • <i>Pneumocystis jiroveci</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Coccidioides immitis</i> • <i>Histoplasma capsulatum</i> • <i>Blastomyces dermatitidis</i> • <i>Paracoccidioides brasiliensis</i> • <i>Penicillium marneffeii</i>

Таблица 10. Основные факторы риска развития инвазивных микозов (критерии иммуноскомпрометированного больного) [298]

Длительная нейтропения (количество нейтрофилов в периферической крови < 500 кл/мм³) на протяжении > 10 дней в период наблюдения или в предыдущие 60 дней

СПИД

Длительное (> 3 нед) использование системных ГКС (преднизолон $> 0,3$ мг/кг/сут) в предыдущие 60 дней

Недавнее или текущее использование препаратов, оказывающих значительный иммуносупрессивный эффект (циклоспорин, такролимус, сиролимус и пр.)

Реакция «трансплантат против хозяина» у реципиентов аллотрансплантатов кроветворных стволовых клеток

Первичные иммунодефициты

Возбудители микозов – микроскопические грибы (микромиицеты) – являются представителями отдельного царства живых существ и значительно отличаются от других возбудителей инфекций – бактерий, вирусов и простейших [298].

Возбудители грибковых инфекций делятся на две группы: опportunистические и контагиозные (эндемичные) (табл. 9).

Микозы чаще возникают у иммуноскомпрометированных больных, что необходимо учитывать при профилактике (табл. 10).

На основании клинических и радиологических методов можно заподозрить очаг поражения, но его верификация требует применения микологических исследований и серологических тестов (табл. 11).

Показания к проведению МСКТ для диагностики микоза легких и плевры иммуноскомпрометированного больного [298]:

– появление признаков пневмонии (кашель, боль в груди, кровохарканье, одышка);

– выявление на рентгенограмме легких нового инфильтрата, плеврального выпота;

– выявление *Aspergillus* spp. или других мицелиальных грибов при микроскопии респираторного биосубстрата, отделяемого из носа, плеврального выпота;

Таблица 11. Основные методы диагностики микозов легких и плевры

МСКТ или рентгенография легких

Бронхоскопия, получение БАЛ

Биопсия очагов поражения (чрезбронхиальная, трансторакальная, открытая)

Микроскопия БАЛ, мокроты, биоптатов с обработкой калькофлуором белым

Посев БАЛ, мокроты, биоптатов на специализированные среды (например, Сабуро) с обязательной идентификацией выявленного возбудителя до вида

Гистологическое исследование биоптатов с применением специфических окрасок (PAS, по Гомори–Грокотту и т.д.)

По показаниям – серологические исследования, например при подозрении на инвазивный аспергиллез – определение антигена *Aspergillus* в сыворотке крови (Platelia *Aspergillus*, Bio-Rad)

Обозначения: БАЛ – бронхоальвеолярный лаваж.

– лихорадка ($>38,0^{\circ}\text{C}$) в течение 7 сут, несмотря на антибиотикотерапию и применение противогрибковых препаратов.

Важными методами диагностики являются серологические. Для отдельных микозов разработаны методы определения специфических антител, ПЦР-диагностика.

В лечении микозов легких применяются полиены (амфотерицин В, липосомальный амфотерицин В, липидный комплекс амфотерицина В), азолы (флуконазол, вориконазол, итраконазол), ингибиторы синтеза глюкана (каслофунгин) [298].

Наиболее распространенным вариантом микоза легких является аспергиллез (*Aspergillus* spp.). Он может вызывать различные заболевания легких: инвазивный аспергиллез, хронический аспергиллез, хронический некротизирующий аспергиллез, аспергиллезный трахеобронхит, аспергиллез плевры, бронхолегочный аспергиллез [309]. Клинический вариант зависит больше от состояния иммунной системы, чем от особенностей возбудителя.

Аспергиллезный плеврит встречается реже других вариантов аспергиллеза [298]. Обычно он развивается у больных с бронхоплевральной фистулой, при пневмотораксе или хирургическом вмешательстве, инвазивной диагностической процедуре. Возбудителями при этом являются *Aspergillus fumigatus*, реже *A. flavus*.

Клиника неспецифична. На клинические проявления влияет наличие инвазивного аспергиллеза легких, степень иммунодефицита.

Диагностика основана на применении МСКТ или рентгенографии легких, микроскопического исследования или биопсии плевры.

Лечение предпочтительно в комбинированном варианте: лекарственное и хирургическое [298]. Препаратами выбора являются итраконазол или амфотерицин В. Применение антимикотиков длительное в течение многих месяцев, лет, а иногда пожизненно.

6.9. Вирусные инфекции

Вирусная природа экссудата может быть установлена путем изоляции вируса и выявления роста титров противовирусных антител. По эпидемическим соображени-

ям особую актуальность приобретает диагностика процесса при первичной атипичной пневмонии и ВИЧ-инфекции [33]. Плевральный выпот может появиться при инфекционном гепатите, что требует динамического контроля. Плевральный выпот отмечен при хантавирусном легочном синдроме (вначале транссудат, а затем экссудат), тяжелой форме лихорадки денге, инфекционном мононуклеозе, респираторном синцитиальном гриппе, вирусе гриппа, кори (после применения вакцины), цитомегаловирусе, вирусе герпеса [49].

6.10. Паразитарные инвазии

Среди паразитарных инвазий наиболее значимыми являются амебиаз, эхинококкоз, парагонимиаз. Амебный абсцесс и нагноившийся эхинококк могут прорваться в плевральную полость или могут раздражать плевру при поддиафрагмальном расположении паразита. Амебный генез процесса устанавливается при исследовании плевральной полости (вид «шоколадного соуса»), а эхинококк диагностируется рентгенологическими методами. Парагонимиаз диагностируется при выявлении яиц паразитов в плевральной жидкости [33, 49].

6.11. Атипичная инфекция

L.R. Teixeira et al. сформулировали основные положения, которыми целесообразно руководствоваться при ведении больных с атипичной инфекцией [7]:

- плевральные заболевания, вызванные атипичной инфекцией, нечасты;
- ранняя диагностика и лечение важны для контроля инфекции;
- большая часть этих инфекций связаны с оппортунистическими инфекциями и чаще наблюдаются у лиц с иммунной депрессией, СПИДом, онкологией и хроническими заболеваниями;
- несмотря на то что грибковые плевральные инфекции встречаются менее чем в 1% случаев, их идентификация необходима для адекватной терапии;
- поиск этиологического агента важен, так как микобактерии, грибы, актиномицеты и нокардии продуцируют клинические, радиографические находки в плевральной жидкости;
- использование соответствующих диагностических тестов, включая плевральную биопсию и серологические технологии, сегодня рекомендовано для диагностики атипичной инфекции плевральных выпотов;
- микробиологическое исследование плевральной жидкости должно проводиться систематически. Микробиологическое исследование мокроты, крови и легочной ткани должно осуществляться с целью окончательной диагностики;
- специфическое лечение грибов проводится дериватами азола, такими как эуконазол, итраконазол, или амфотерицином В;
- плевральный выпот вторичен при паразитарных инфекциях;
- единственный возбудитель, не диагностируемый в плевральном выпоте, – вирусная инфекция.

Фиброторакс происходит в результате отложения толстого фиброзного слоя на поверхность плевры. Этот слой может нарушать эластические свойства легкого, ограничение подвижности диафрагмы, равно как сжатие и иммобилизацию скелетного гемиторакса. Обычно фибротораксу предшествует воспаление плевры. Хотя механизмы, приводящие к фиброзу в результате воспаления, неясны, в недавних исследованиях высказано предположение о значительной роли в этом процессе про-фиброзных цитокинов, особенно ТФР- β [33].

Наиболее часто фиброторакс является осложнением эмпиемы или гемоторакса, но также может быть осложнением туберкулеза, коллагенозов, уремии, парагонимиаза и реакцией на лекарственные препараты. Сообщалось также об идиопатическом и наследственном фибротораксе [299]. При этом, если туберкулезный плеврит – частая патология, то фиброторакс – редкое его осложнение. В случаях возникновения фиброторакса в результате контакта с асбестом плевральный фиброз развивается вместе с облитерацией плевральной полости, наступающей после плеврального выпота, и обычно носит двусторонний характер [300]. Фиброз плевры (с сопутствующим фиброзом легкого или без него) может также развиваться в результате применения бромкриптина, перголида и метисергида, обычно он носит двусторонний характер, хотя может быть и односторонним [33, 301]. Фиброторакс также может быть ятрогенным, искусственно вызванным после плевродеза, который используется для контроля, лечения и предотвращения рецидива плеврального выпота и пневмоторакса. Интересно, что ни химический, ни хирургический плевродез не приводит к значительным нарушениям легочной функции [22].

7.1. Патогенез

Более чем у 3/4 больных острой эмпиемой плевры супернатант плеврального экссудата обладал коагулянтной активностью, что в значительной степени обусловлено наличием в нем большого количества фосфолипидных мембран, с которыми активируются факторы свертывания и образуется тромбин. При этом в экссудате значительно снижена фибринолитическая активность. Такие сдвиги показателей коагуляционного потенциала в остром периоде выполняют защитную роль [58, 59, 368].

В острой фазе воспалительного процесса в плевральной полости у 30% макрофагов выявляется коагулянтная активность. В плевральном выпоте отмечены повышение активности протеиназ при дефиците ингибиторов, выраженный дисбаланс в процессах кининообразования и кининоразрушения (усиление кининообразования без увеличения кининазной активности). Фагоцитарная активность нейтрофилов и мононуклеаров подавляется супернатантом плеврального выпота.

В плевральном экссудате в фазе регрессии острой эмпиемы плевры отмечено значительное угнетение «ликворного» фибринолиза со снижением уровня продуктов деградации фибрина, с очень низкой активностью плазминогена при сохраненной активности α_2 -антиплазмина. Если в фазу разгара заболевания эти сдвиги локальной коагуляции способствуют фибринации тканей и отграничению воспаления, то в фазу регрессии воспалительного процесса эти изменения начинают играть скорее патологическую роль. Высокие коагулянтные свойства плеврального экссудата способствуют формированию толстых плевральных шварт и массивного спаечного (адгезивного) процесса в плевральной полости, ее сегментации. Более чем у 3/4 пациентов в фазе регрессии воспаления макрофаги в плевральной полости обладали коагулянтной активностью, что способствовало усилению процессов фибринообразования и отложению фибрина на плевральных листках. Следует отметить, что фибриноген выходит из субплевральных капилляров и ложится на поверхность плевры (рис. 1, см. на цветной вкладке).

В фазе регрессии острого процесса в плевральном экссудате отмечается гиперкоагуляция, снижение активности протеиназ и нарастание активности ингибиторов.

По мнению S. Shetty, S. Idell, основными положениями в развитии плеврофиброза являются следующие [7]:

- травма плевры и восстановление характеризуются беспорядочной выработкой фибрина, что составляет патогенез плеврофиброза;
- внутриплевральная коагуляция инициируется повышенным местным уровнем экспрессии тканевого фактора и одновременным ослаблением процессов фибринолиза, в основном из-за повышенной экспрессии PAI-1 и снижения активности антиплазмина;
- формирование адгезии между висцеральной и париетальной плеврой происходит в ассоциации с интраплевральной коагуляцией и снижением фибринолиза;
- в процессе деления сегментации плевральной полости происходит фибриновая адгезия с прогрессивной выработкой коллагена согласно традиционной регрессии заживления раны;
- фибринолиз используется для ликвидации интраплеврального избыточного фибрина и способен устранять сегментацию плевральной полости;
- хотя широкое использование фибринолиза в последнее время дискутируется, он производит терапевтический эффект, который может иметь значение у пациентов с тяжелым состоянием, непригодных для оперативного лечения, с массивной сегментацией, являющейся фактором плохого прогноза.

7.2. Клинические проявления и диагностика

Для клинической значимости фиброторакса необходимо очень широкое вовлечение плевры в фиброзный процесс или сопутствующий паренхиматозный легочный фиброз. Клинические проявления у большинства больных будут обусловлены в первую очередь основным заболеванием.

В типичных случаях диагноз фиброторакса ставится на основании рентгенологической картины (рис. 2, 3) и анамнеза (плевральный выпот, ранение, инфекция и т.п.). С помощью МСКТ можно точно выявить фиброзное покрытие на легком, отдифференцировать его от жировых отложений, возможных при высокой степени ожирения, и количественно оценить толщину плевры и фракцию вовлеченного гемиторакса, коррелирующие с нарушениями легочной функции [7, 59]. Общие исследования легочной функции показывают рестриктивные дыхательные нарушения от легких до выраженных [33].



Рис. 2. Фиброторакс у больного, перенесшего лобарную пневмонию. Рентгенограмма органов грудной клетки.

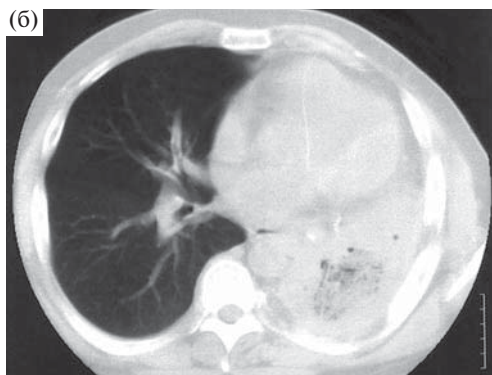


Рис. 3. Фиброторакс после атипичной резекции легкого: а – рентгенограмма органов грудной клетки; б – КТ.

7.3. Лечение

Нет специфического лечения, направленного на фиброз плевры. Больным с фибротораксом следует избегать препаратов, которые могут его индуцировать.

У части больных может быть спонтанное симптоматическое улучшение и утончение плевры в течение 3–6 мес после периода дыхательной недостаточности [302].

Декортикация показана больным при значительном нарушении функции легких, у которых фиброторакс стабилен или ухудшается по меньшей мере в течение нескольких месяцев [92]. Если выявляются значительные паренхиматозные легочные нарушения или не ожидается достаточного расправления легочной паренхимы после операции, декортикация не показана, равно как и больным с тяжелой сопутствующей патологией [66].

В диагностике и лечении фиброторакса есть много общих задач. Непринятие мер по лечению процессов, сопровождающихся развитием фиброза в плевральной полости, угрожает ограничением функциональных возможностей легкого.

ГЕМОТОРАКС

Гемотораксом называется накопление крови в плевральной полости. Считается, что у больного имеется гемоторакс, если гематокрит плевральной жидкости составляет не менее половины от гематокрита периферической крови. При этом встречаются случаи, когда плевральная жидкость выглядит насыщенно геморагической, а ее гематокрит не превышает 5% [301]. Подавляющее большинство гемотораксов вызвано травмой, включая ятрогенную. Значительно менее частые причины включают кровотечение из метастатических опухолей с вовлечением плевры, кровотечение во время антикоагулянтной терапии по поводу ТЭЛА, катамениальный (менструальный) гемоторакс [66]. В зависимости от причин гемотораксы делятся на две большие группы: травматические (в том числе ятрогенные) и нетравматические. Если установить причину гемоторакса не удастся даже несмотря на проведенную торакотомию, то такой гемоторакс считается идиопатическим [303].

8.1. Этиология и патогенез

В большинстве случаев травматический гемоторакс возникает в результате проникающего ранения или тупой травмы грудной клетки. Кровь может изливаться в плевральную полость при травматическом повреждении сосудов грудной стенки (рис. 1), диафрагмы, легкого или средостения.

Наиболее частой причиной возникновения нетравматического гемоторакса являются метастатические злокачественные поражения и первичные опухоли плевры. На втором месте стоит терапия антикоагулянтами. На третьем месте – спонтанный гемоторакс в результате коагуляционных нарушений у больных с гемофилией или тромбоцитопенией, как осложнение спонтанного пневмоторакса, вследствие разрыва аномальных сосудов в грудной клетке, а также при артериовенозных субплевральных шунтах, аневризмах грудного отдела аорты или легочных артерий, незаращении артериального протока, коарктации аорты, бронхолегочной секвестрации, а также интраторакальном гематопоэзе и эндометриозе [301, 304].

Кровь, поступившая в плевральную полость, как правило, быстро сворачивается, но, вероятно, в результате сердечных сокращений и дыхательных экскурсий легких может произойти дефибринация сгустка крови. При гемотораксе рано происходит осумкование экссудата.

8.2. Диагностика

Диагноз гемоторакса обычно устанавливают на основании рентгенологического выявления жидкости в плевральной полости у больных. Уровень жидкости будет располагаться по линии Дамуазо при чистом гемотораксе. Высота расположения уровня жидкости зависит от объемов плевральной полости (рис. 2).

Важно различать гемоторакс с состоявшимся кровотечением и гемоторакс с продолжающимся кровотечением. Критерием служит проба Рувилуа—Грегуара: при продолжающемся кровотечении кровь из плевральной полости сворачивается.

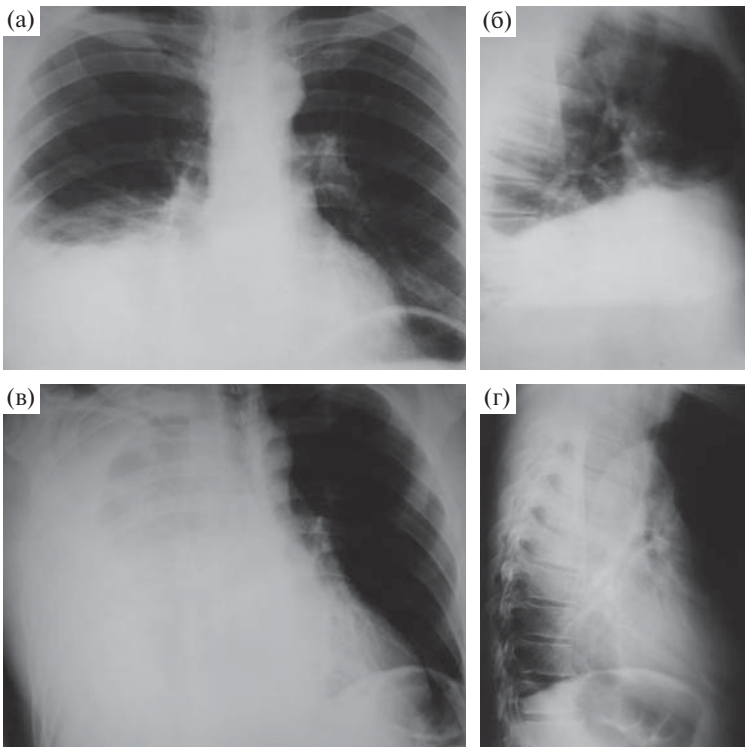


Рис. 1. Гемоторакс при повреждении межреберной артерии. Рентгенограммы органов грудной полости: после поступления в больницу (а, б); через 4,5 ч после транспортировки в специализированный центр (в, г). а, в — прямая проекция; б, г — боковая проекция.

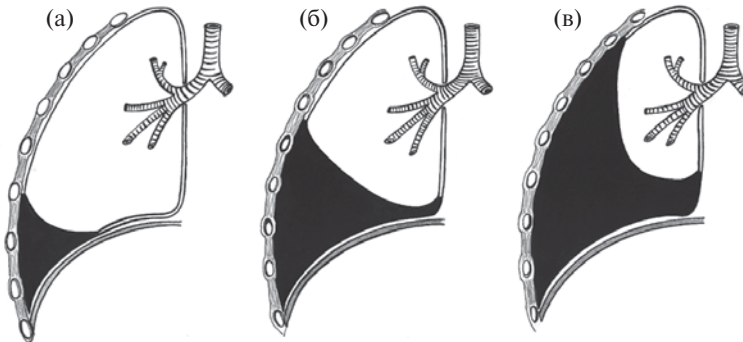


Рис. 2. Схема изменений уровня затемнения на рентгенограммах в зависимости от количества крови в плевральной полости при гемотораксе: а — до 350 мл; б — 350—1500 мл; в — более 1500 мл.

При гемопневмотораксе уровень жидкости будет горизонтальным. Однако при первом рентгенологическом обследовании гемоторакс может оказаться невыявленным. Клиницисты считают, что поскольку в некоторых случаях на рентгенограммах в положении лежа не удастся выявить гемоторакс, то по возможности больным с травмой грудной клетки рекомендуется рентгенография грудной клетки в положении стоя. Пациентам с тяжелой травмой грудной клетки необходима повторная рентгенография через 24 ч после несчастного случая. Ценную информацию о количестве жидкости в плевральной полости и форме гемоторакса дают УЗИ плевральной полости и МСКТ. Независимо от характера ранения (проникающая или тупая травма грудной клетки) велика частота случаев развития пневмоторакса одновременно с гемотораксом. Диагноз подтверждается пункцией плевральной полости.

8.3. Лечение

Возможные последствия недренированного гемоторакса: 1) формирование свернувшегося гемоторакса; 2) переход в эмпиему; 3) появление плеврального выпота; 4) переход в фиброторакс. Начальным этапом лечения гемоторакса должно быть дренирование плевральной полости трубкой диаметром 11–12 мм.

Техника дренирования: под местной анестезией в шестом-седьмом межреберье по средней или задней подмышечной линии делается прокол скальпелем мягких тканей грудной стенки, в плевральную полость вводится стилет-катетер с несколькими боковыми отверстиями, стилет удаляется, дренаж фиксируется к краям кожной раны и герметизируется П-образным швом. При «свежем» гемотораксе кровь из плевральной полости удаляют через стерильный контейнер для реинфузии, подсоединенный к вакуумной системе для активной аспирации. Наличие пневмоторакса и гемоторакса служит показанием к дренированию плевральной полости двумя трубками, чаще всего во втором и шестом межреберьях. После дренирования нужны динамическое наблюдение, рентгенологический контроль и изучение динамики показателей «красной крови». Если одной дренажной трубки недостаточно для эвакуации крови и воздуха из плевральной полости, необходимо установить дополнительные трубки для дренирования [66]. Преимущества неотложного закрытого дренирования плевральной полости:

- более полная эвакуация крови из плевральной полости;
- полная остановка кровотечения, если оно является следствием разрыва плевры;
- возможность количественной оценки величины гемоторакса;
- снижение вероятности последующего развития эмпиемы плевры, поскольку кровь является хорошей питательной средой для микроорганизмов;
- быстрое и адекватное удаление крови из плевральной полости, снижающее вероятность развития фиброторакса;
- кровь из плевральной полости, выведенная при дренировании, при отсутствии противопоказаний может быть вновь перелита больному.

Некоторые клиницисты рекомендуют вводить дренаж высоко по средней подмышечной линии (четвертое или пятое межреберье), так как при травме грудной клетки может отмечаться высокое стояние купола диафрагмы. По прекращении функцио-

нирования дренажа его нужно удалить из плевральной полости, так как дренажная трубка может служить проводником инфекции.

Хотя вопрос о необходимости неотложной торакотомии в каждом конкретном случае решается индивидуально, имеются общепринятые показания к ее проведению. При ранении в «опасную зону» и подозрении на тампонаду сердца, повреждении крупного сосуда (чаще артериального), в случае широкого бронхоплеврального сообщения с напряженным гемопневмотораксом, не устранимым дренированием плевральной полости, показана неотложная торакотомия. Другим показанием к неотложной торакотомии является продолжающееся внутриплевральное кровотечение.

Показаниями к экстренной торакоскопии при травмах грудной клетки являются:

- малый и средний (а в случае давности ранения более 6 ч и большой) гемоторакс или гемопневмоторакс;
- ранение в «сердечной зоне» грудной клетки, подозрение на ранение сердца;
- ранение в «торакоабдоминальной зоне» грудной клетки, подозрение на ранение диафрагмы;
- напряженный пневмоторакс.

Для объективизации понятий «подозрение на ранение сердца» и «подозрение на ранение диафрагмы» следует четко определить понятия «торакоабдоминальная зона» и «сердечная зона» груди. Границами «торакоабдоминальной зоны» являются горизонтальные плоскости, проведенные сверху на уровне сосков, снизу на уровне вершин XI ребер. Верхней границе соответствует четвертое межреберье спереди, пятое межреберье сбоку, шестое межреберье сзади. Границами «сердечной зоны» следует считать: II ребро сверху, подреберную линию снизу, среднеключичную линию справа, переднюю подмышечную линию слева. При ранениях в этих зонах, проникающих в плевральную полость, показана экстренная торакоскопия. В группе пострадавших, которым выполнены лишь первичная хирургическая обработка раны и дренирование плевральной полости, могут возникать показания к выполнению срочной торакоскопии.

Показаниями к срочной торакоскопии являются:

- продолжающееся внутриплевральное кровотечение – поступление более 200 мл/ч крови по дренажу или любое количество крови с положительной пробой Рувилуа–Грегуара;
- неразрешающийся пневмоторакс и/или сохранение сброса воздуха по плевральному дренажу за 12 ч активной аспирации;
- свернувшийся гемоторакс;
- инфицированный гемоторакс.

Торакоскопия позволяет установить состояние крови в плевральной полости – свернувшаяся или несвернувшаяся (рис. 3, 4, см. на цветной вкладке). Торакотомия или видеоассистированная торакоскопическая операция (при наличии оборудования и персонала) рекомендуется также, если, несмотря на дренирование, резидуальный гемоторакс занимает более 30% плевральной полости [66]. Видеоассистированная торакоскопическая операция показала себя безопасным и эффективным методом эвакуации крови из плевральной полости, снижающим время нахождения дренаж-

ных трубок, время пребывания в стационаре и стоимость лечения. Чем раньше сделана попытка удаления сгустка, тем больше шансов, что эвакуация с помощью видеоассистированной торакоскопической операции будет полностью успешной [66].

Обнадёживающие результаты получены при применении для растворения сгустков крови внутриплеврального введения стрептокиназы при высокой активности плазминогена в лаважной жидкости из плевральной полости (выше 8%) и стрептокиназы со свежезамороженной плазмой – при низкой активности плазминогена в плевральном экссудате (ниже 8%) [305, 306]. Следует отметить, что данный малоинвазивный метод лечения нашел широкое применение не только у пациентов с изолированной травмой груди, но и у больных с тяжелой сочетанной травмой, у пожилых пациентов с тяжелыми сопутствующими заболеваниями.

До 4% гемотораксов инфицируются. Частота такого осложнения может быть уменьшена с помощью антибиотикопрофилактики. Это осложнение встречается чаще у больных, поступивших с шоком, с видимым пылевым загрязнением плевры во время травмы, с сопутствующими повреждениями органов брюшной полости, при длительном нахождении дренажа в плевральной полости [66]. Важную роль в патогенетическом лечении эмпиемы плевры играет дифференцированное внутриплевральное применение в фазу разгара воспаления ингибиторов протеиназ (контрикал, гордокс, антагозан), улучшение отграничения очага воспаления и использование стрептокиназы (при уровне плазминогена в плевральной полости выше 8%) или свежезамороженной плазмы со стрептокиназой (при уровне плазминогена в плевральной полости ниже 8%) для проведения биохимической декорткации легкого в фазу регрессии воспаления [255].

Если появился плевральный выпот после эвакуации гемоторакса и удаления дренажа, необходимо произвести диагностический торакоцентез, чтобы исключить инфицирование плевральной полости. При отсутствии инфекции плевральный выпот рассасывается, как правило, без каких-либо остаточных явлений.

Фиброторакс чаще развивается у больных с гемопневмотораксом, инфицированным гемотораксом, свернувшимся гемотораксом, когда сгустки из плевральной полости не удалены. Поэтому основой его профилактики будет адекватное дренирование с тщательной эвакуацией содержимого из плевральной полости и ее адекватная санация при необходимости.

8.4. Ятрогенный гемоторакс

Заслуживает внимания гипотеза ятрогенного происхождения гемоторакса. Наиболее частой причиной ятрогенного гемоторакса является перфорация центральной вены при чрескожной катетеризации или подтекание крови при проведении транслюмбальной аортографии. Ятрогенный гемоторакс может возникнуть при проведении торакоцентеза, биопсии плевры, чрескожной аспирационной биопсии легкого, трансбронхиальной биопсии легкого, эндоскопической склерозирующей терапии при варикозном расширении вен пищевода, реанимационных мероприятий по поводу остановки сердца и дыхания. Больных с ятрогенным гемотораксом

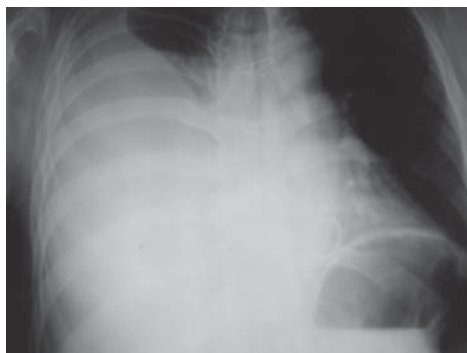


Рис. 5. Гемоторакс, возникший через 4 дня после повышения дозы варфарина у больного с протезированием митрального и аортального клапанов.

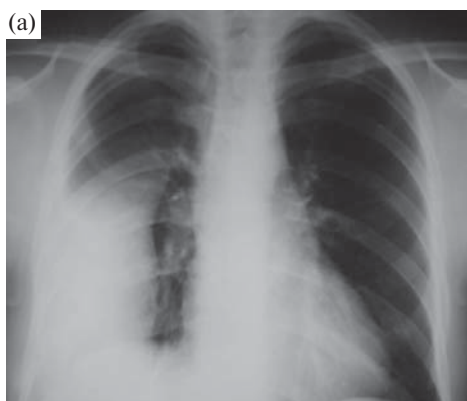


Рис. 6. Гемоторакс, диагностированный через 1 мес с момента появления рентгенологической картины у больного, получавшего варфарин после протезирования митрального клапана: а – рентгенограмма органов грудной клетки; б – КТ.

следует лечить по общей схеме дренированием плевральной полости или торакоскопически. При необходимости производят торакотомию.

8.5. Гемоторакс как осложнение терапии антикоагулянтами

Терапия антикоагулянтами – варфарином, нефракционированным и низкомолекулярным гепарином – может осложниться гемотораксом [33, 307]. Обычно гемоторакс возникает через 4–7 дней после начала такой терапии, но в отдельных случаях он может возникнуть значительно позднее, даже через несколько месяцев (рис. 5, 6).

Показатели свертываемости крови у этих больных, как правило, соответствуют допустимому терапевтическому уровню. Лечение гемоторакса, возникшего на фоне антикоагулянтной терапии, состоит в немедленном прекращении приема данного лекарственного препарата и эвакуации крови из плевральной полости. Для эвакуации крови из плевральной полости и оценки скорости кровотечения следует ввести в плевральную полость дренаж. При продолжающемся интенсивном кровотечении (более 100 мл/ч) показана экстренная торакотомия [33].

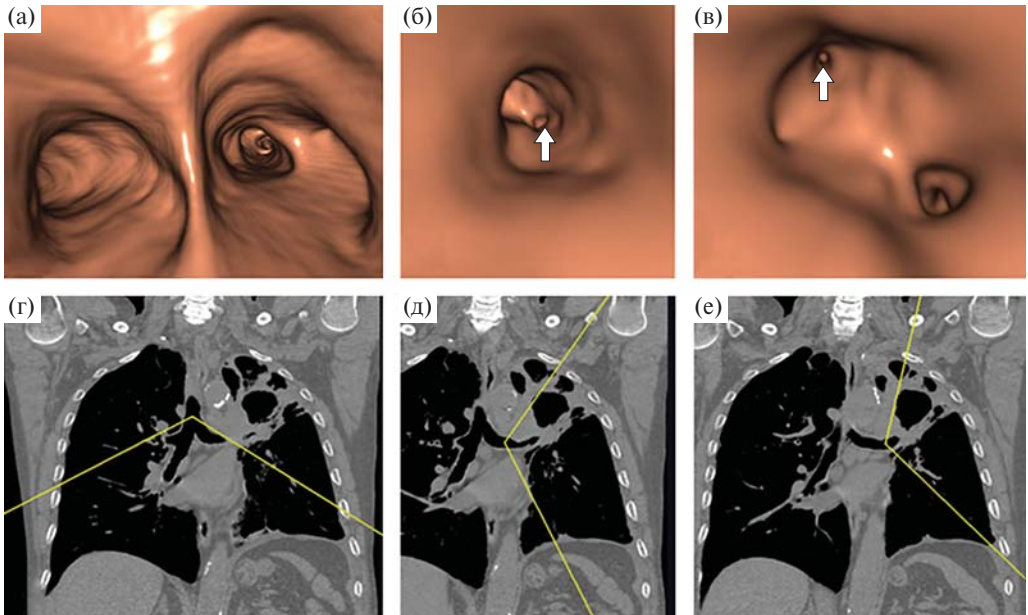


Рис. 4. Больной 59 лет. Виртуальная бронхоскопия. а – трахея и главные бронхи; б – левый главный бронх; в – сегментарные и субсегментарные бронхи; г – уровень киля трахеи; д – уровень левого главного бронха; е – уровень деления левого главного бронха. а–в – визуализация внутренней поверхности трахеи и бронхов. Сужение Б1+2 (стрелка). г–е – указание уровня и угла обзора в прямой проекции.

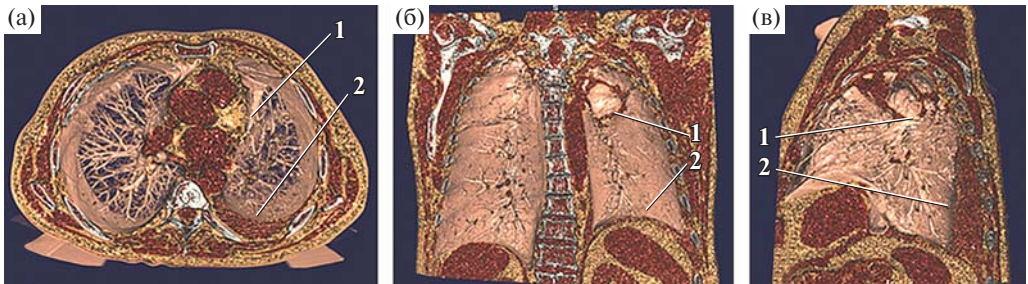


Рис. 5. Больной 59 лет. 3D-реконструкция в трансверсальной (а), прямой (б) и левой боковой (в) проекциях органов грудной клетки. а – наружная поверхность полостного образования (1), выпот (2); б – наружная поверхность полостного образования (1), выпот над диафрагмой (2); в – наружная поверхность полостного образования (1), выпот (2).

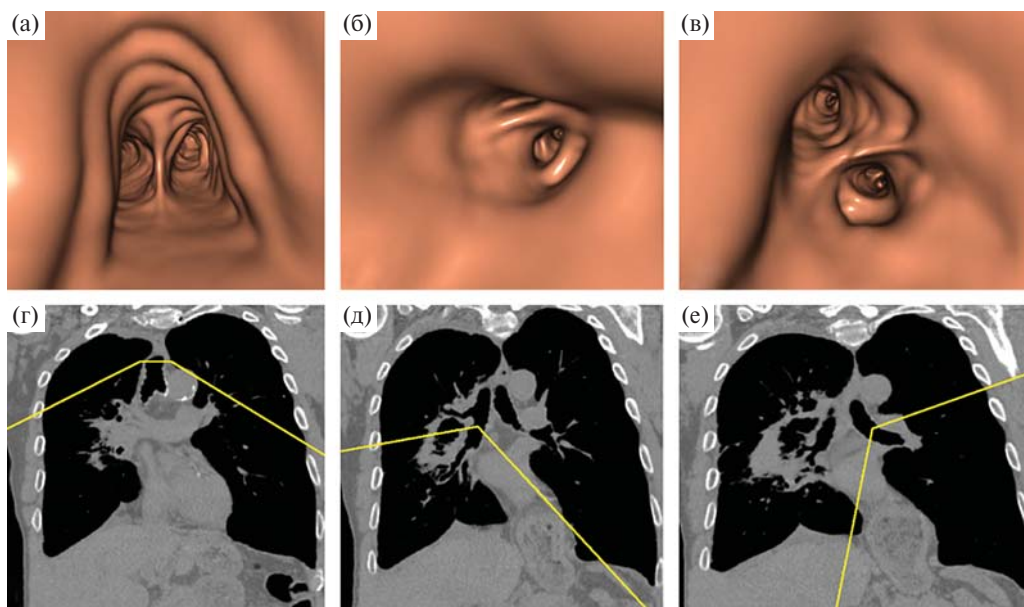


Рис. 8. Больной 66 лет. Виртуальная бронхоскопия. а – трахея и главные бронхи; б – промежуточный бронх; в – левый нижнедолевой бронх; г – уровень нижней трети трахеи; д – уровень верхней трети промежуточного бронха; е – уровень верхней трети левого нижнедолевого бронха. а–в – визуализация внутренней поверхности трахеи и бронхов. г–е – указание уровня и угла обзора в прямой проекции.

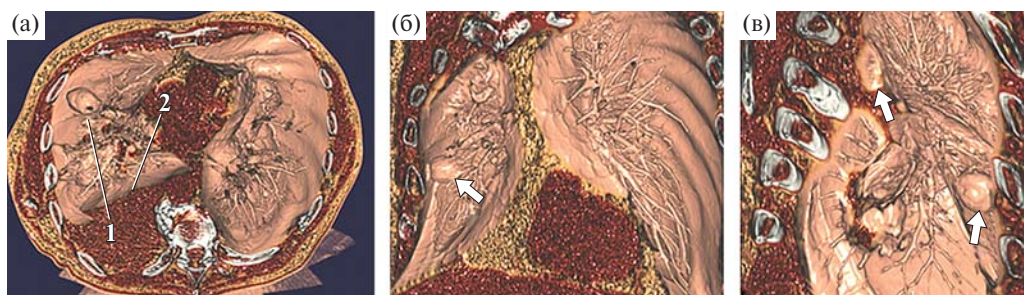


Рис. 9. Больной 66 лет. 3D-реконструкция в трансверсальной (а), прямой (б) и правой боковой (в) проекциях органов грудной клетки. а – наружная поверхность одного из объемных образований (1), выпот (2); б – наружная поверхность одного из объемных образований (стрелка); в – наружные поверхности объемных образований (стрелки).

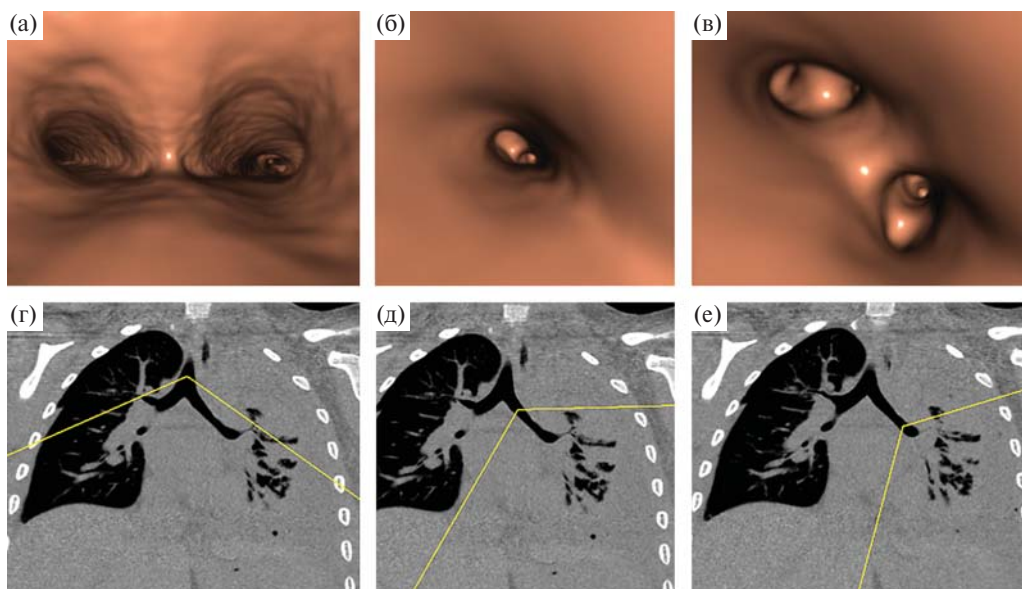


Рис. 6. Виртуальная бронхоскопия. а – трахея и главные бронхи; б – левый нижнедолевой бронх; в – сегментарные и субсегментарные бронхи; г – уровень нижней трети трахеи; д – уровень левого нижнедолевого бронха; е – уровень деления левого нижнедолевого бронха. а–в – визуализация внутренней поверхности трахеи и бронхов. г–е – указание уровня и угла обзора в прямой проекции.

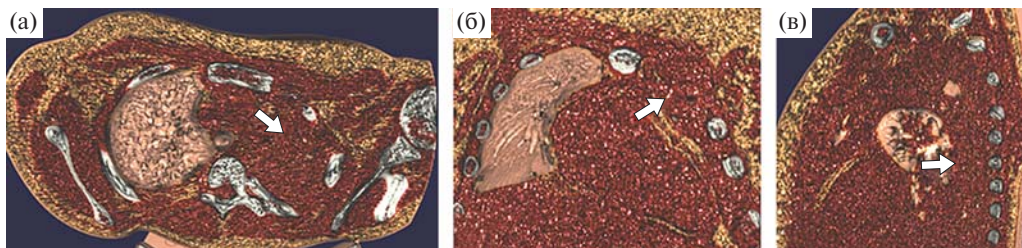


Рис. 7. Больная 15 лет. а–в – выпот (стрелка). Реконструкция в трансверсальной (а), прямой (б) и левой боковой (в) проекциях органов грудной клетки.

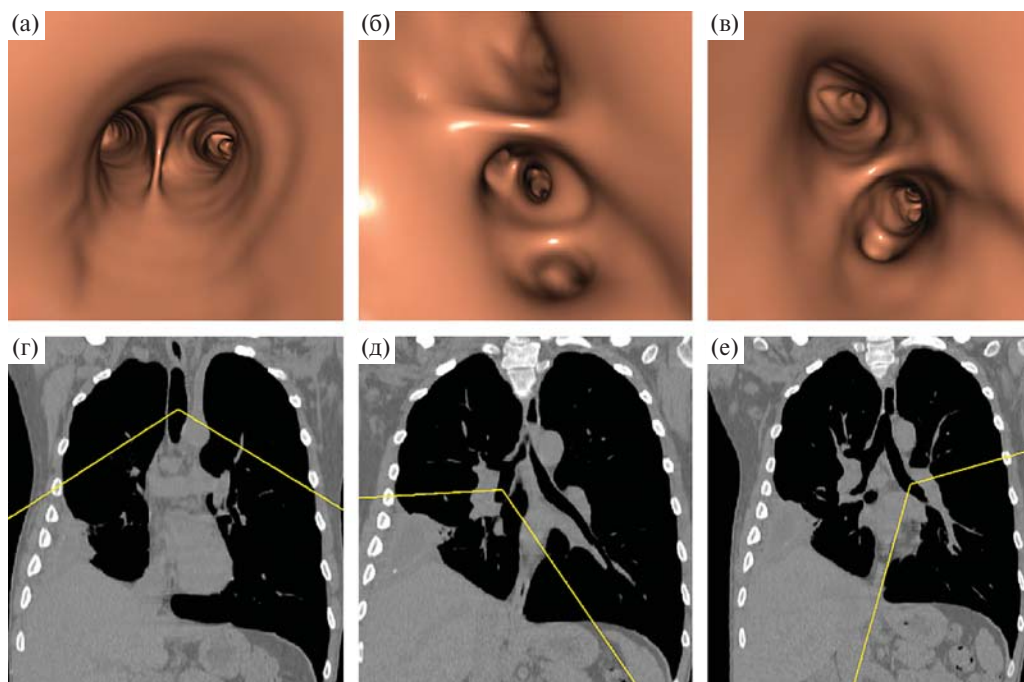


Рис. 7. Больная 32 лет. а – трахея и главные бронхи; б – нижнедолевые бронхи справа; в – нижнедолевые бронхи слева; г – уровень нижней трети трахеи; д – уровень нижней трети промежуточного бронха; е – уровень деления левого нижнедолевого бронха. Виртуальная бронхоскопия. а–в – визуализация внутренней поверхности трахеи и бронхов. г–е – указание уровня и угла обзора в прямой проекции.

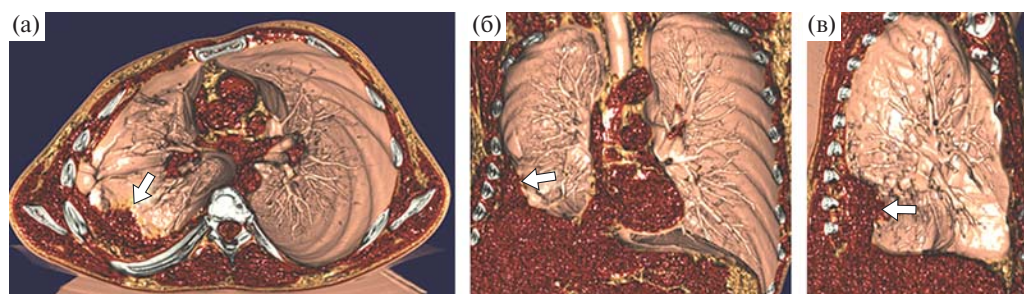


Рис. 8. Больная 32 лет. а–в – выпот (стрелка). 3D-реконструкция в трансверсальной (а), прямой (б) и правой боковой (в) проекциях органов грудной клетки.

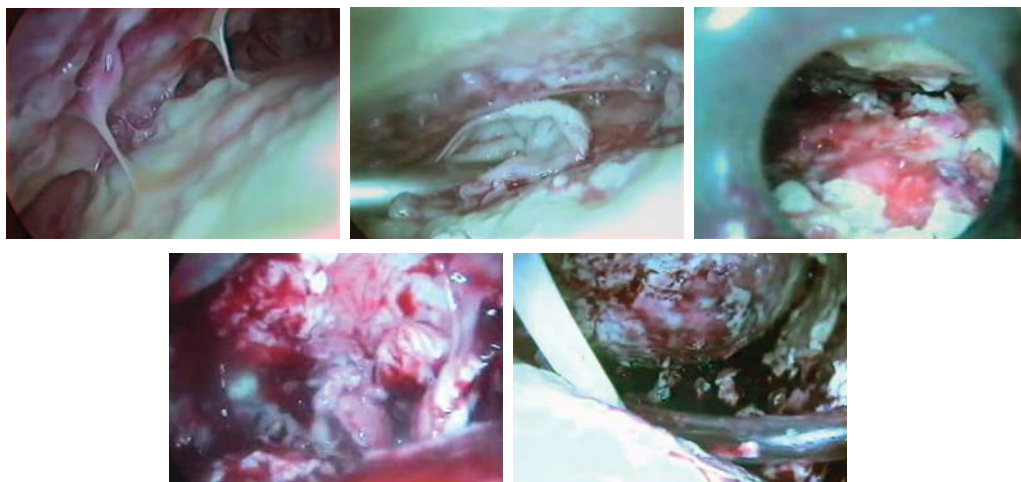


Рис. 11. Торакоскопическая санация плевральной полости при эмпиеме плевры.



Рис. 12. Блокада свища в культе левого главного бронха.

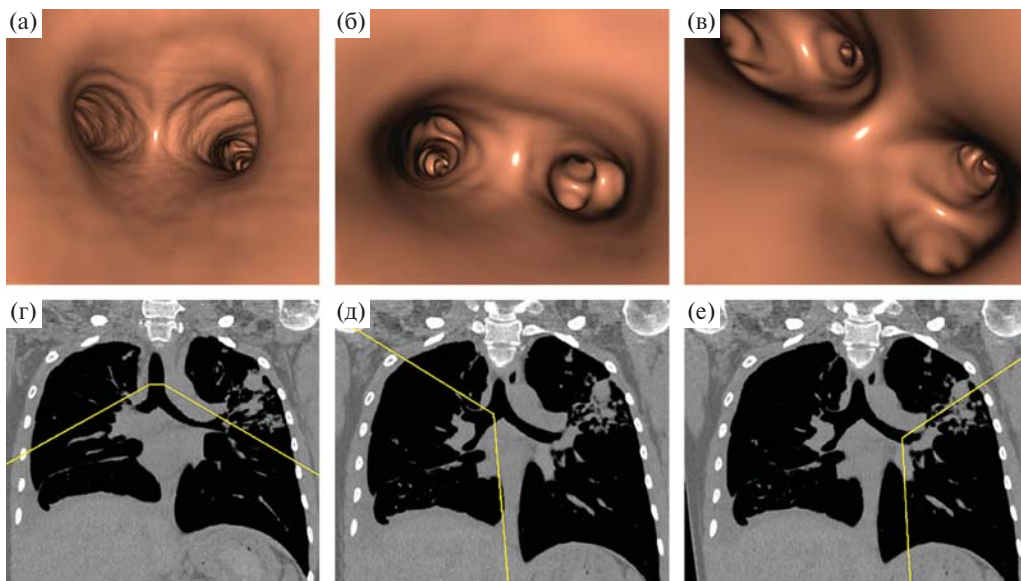


Рис. 17. Больная 24 лет. Виртуальная бронхоскопия. а – трахея и главные бронхи; б – правый главный бронх; в – левый верхнедолевой бронх; г – уровень нижней трети трахеи; д – уровень правого главного бронха; е – уровень деления левого верхнедолевого бронха. а–в – визуализация внутренней поверхности трахеи и бронхов. г–е – указание уровня и угла обзора в прямой проекции.

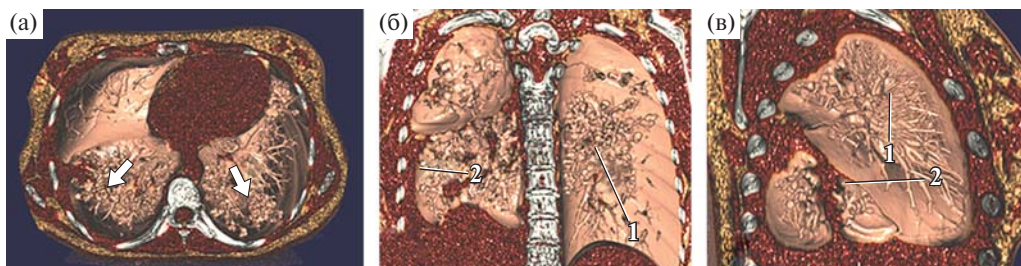


Рис. 18. Больная 24 лет. 3D-реконструкция в трансверсальной (а), прямой (б) и правой боковой (в) проекциях органов грудной клетки. а – множественные очаги справа в верхушечном и латеральном базальном сегментах нижней доли (стрелки), слева в верхушечном сегменте нижней доли; б – множественные очаги в верхушечном сегменте нижней доли слева (1), паракостальный выпот (2); в – множественные очаги справа в верхушечном сегменте верхней доли (1), выпот (2).

ЦВЕТНЫЕ ИЛЛЮСТРАЦИИ К ГЛАВЕ 7

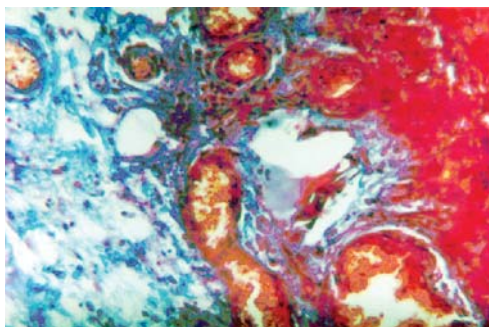


Рис. 1. «Молодой» фибрин в субплевральном слое легкого.

ЦВЕТНЫЕ ИЛЛЮСТРАЦИИ К ГЛАВЕ 8

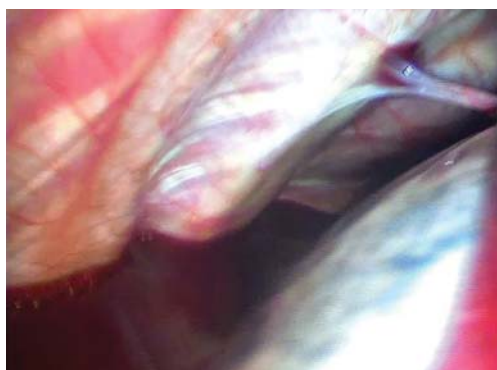


Рис. 3. Гемоторакс. Несвернувшаяся кровь в плевральной полости.



Рис. 4. Гемоторакс. Свернувшаяся кровь в плевральной полости.

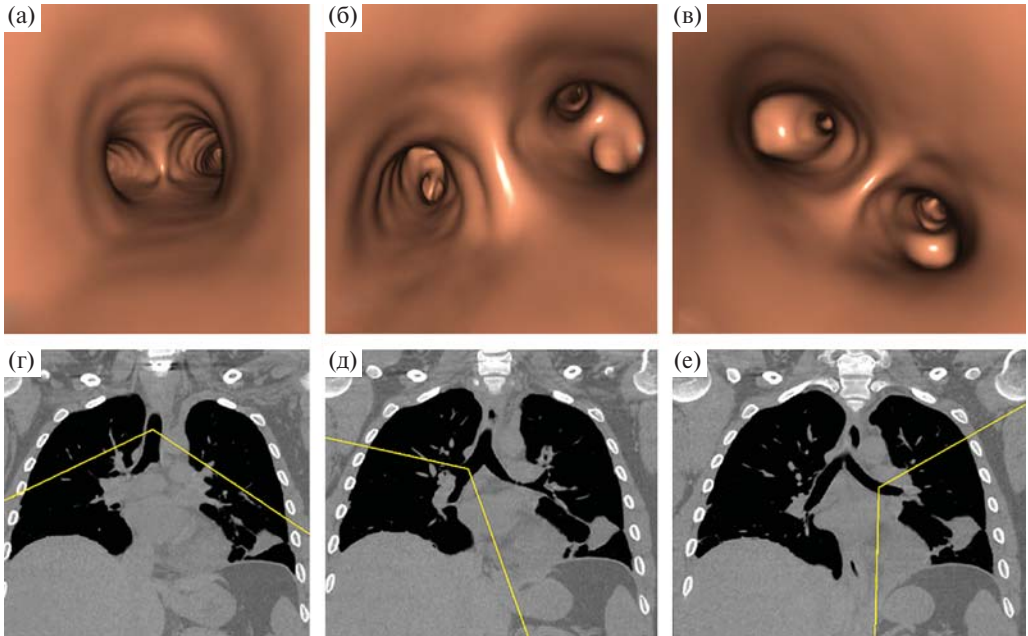


Рис. 5. Больной 31 года. Виртуальная бронхоскопия. а–в – визуализация внутренней поверхности трахеи и бронхов. г–е – указание уровня и угла обзора в прямой проекции. а – трахея и главные бронхи; б – промежуточный бронх; в – левый нижнедолевой бронх; г – уровень нижней трети трахеи; д – уровень промежуточного бронха; е – уровень деления левого нижнедолевого бронха.



Рис. 6. Больной 31 года. 3D-реконструкция в трансверсальной (а), прямой (б) и левой боковой (в) проекциях органов грудной клетки. а – выпот в левой плевральной полости (стрелка); б – поверхность объемного образования (стрелка); в – объемное образование (стрелка).

ХИЛОТОРАКС

Хилоторакс – это экссудативный плевральный выпот, содержащий лимфу, богатую триглицеридами и хиломикронами, поступающими в результате всасывания жиров из кишечника по путям лимфооттока в грудной лимфатический проток.

G. Hillerdal рассматривает хилоторакс как редкое осложнение повреждения грудного протока: анализ плевральной жидкости выявляет высокие уровни триглицеридов и холестерина, клетки в основном лимфоциты [7, 311]. Наиболее частые причины – травма или лимфома.

9.1. Этиология

Этиология хилоторакса на основании литературных и собственных данных может быть представлена в следующем виде [308].

1. Врожденный:

- первичный персистирующий хилоторакс плода;
- атрезия грудного лимфатического протока;
- свищ грудного лимфатического протока с плевральной полостью;
- родовая травма.

2. Травматический и/или ятрогенный:

- после тупой травмы;
- после проникающего ранения;
- хирургические причины:
 - шея: удаление лимфоузлов, радикальная лимфодиссекция шеи;
 - торакальные операции по поводу:
 - а) незаращения артериального протока;
 - б) коарктации аорты;
 - в) врожденных диафрагмальных грыж;
 - г) сосудистые операции и манипуляции, вовлекающие устье левой подключичной артерии;
 - д) эзофагэктомия;
 - е) симпатэктомия;
 - ж) аневризмы грудного отдела аорты;
 - з) удаление опухолей средостения;
 - и) левосторонняя пневмонэктомия;

к) трансплантация легких и сердца:

– абдоминальные и забрюшинные операции: симпатэктомия, радикальная лимфодиссекция;

– спинальные операции.

• Диагностические процедуры:

– транслюмбальная артериография;

– катетеризация подключичной вены;

– катетеризация левых отделов сердца;

– эзофагоскопия.

3. Новообразования.

4. Инфекции:

• туберкулезный лимфаденит;

• неспецифический медиастинит;

• восходящий лимфангиит;

• филариоз.

5. Прочие:

• венозный тромбоз:

– левого подключично-яремного сегмента;

– верхней поллой вены;

• легочный лимфангиоматоз;

• хилоперитонеум;

• кишечные лимфангиэктазии (или ретикулярная гиперплазия);

• синдром желтых ногтей;

• фиброз средостения;

• воспаление грудного лимфатического протока;

• амилоидоз;

• синдром Горхама.

Если невозможно установить причину хилоторакса, то он считается идиопатическим.



Рис. 1. Хилоторакс вследствие повреждения грудного лимфатического протока при операции пневмонэктомии с лимфодиссекцией по поводу рака левого легкого.

Более половины хилотораксов вызываются опухолями, и среди них лимфома занимает приблизительно 75%. На втором месте стоит травма, чаще всего в результате торакальной или сердечно-сосудистой операции. Хотя частота хилоторакса после кардиоторакальных операций невысока (0,5–2,5%), но в связи с большим количеством таких операций возможность данного осложнения требует внимания [309, 310]. Хилоторакс развивается наиболее часто после хирургической травмы грудного лимфатического протока или его главных ветвей (рис. 1),

но также может быть связан с множеством других состояний. Обычно он односторонний. Например, он может возникнуть справа после эзофагэктомии, где грудной лимфатический проток наиболее часто повреждается при диссекции дистального отдела пищевода. Если медиастинальная плевра повреждена с обеих сторон, может возникнуть двусторонний хилоторакс. Левосторонний хилоторакс может возникнуть после левосторонней шейной лимфодиссекции, особенно в области слияния подключичной и внутренней яремной вен, катетеризации центральной вены и других манипуляций. Хилоторакс может также последовать за нехирургической травмой, включая проникающие и тупые травмы грудной клетки или области шеи (например, непенетрирующие травмы, сопровождающиеся гиперэкстензией позвоночника или переломом позвонков, и даже подъем тяжестей, чрезмерные вытягивания, сильный кашель или рвота, роды и др.) [311]. Он также встречается у новорожденных: или вторично в результате родовой травмы, или в виде так называемого первичного плеврального выпота плода (когда невозможно установить никакую явную причину) [33]. Наследственные лимфангиэктазии — это редкое заболевание, которое может вызвать хилоторакс плода [312]. Также происхождение хилоторакса может быть обусловлено хилоперитонеумом в результате движения хилезной лимфы через диафрагму в плевральную полость (по уже имевшимся или вновь сформированным порам). Хилоперитонеум имеет многие причины, сходные с таковыми при хилотораксе, но сообщалось, что даже цирроз печени может вызвать это осложнение [313].

Хилоторакс может быть также результатом множества других доброкачественных и злокачественных заболеваний, которые вовлекают лимфатическую систему средостения или шеи.

9.2. Патофизиология

Хилоторакс формируется в результате поступления лимфы, богатой триглицеридами и хиломикронами, из грудного лимфатического протока и его главных ветвей. Хиломикроны формируются в тонкой кишке и поступают по путям лимфооттока в *cisterna chyli* и грудной лимфатический проток. Наиболее часто грудной лимфатический проток начинается в животе из *cisterna chyli*, которая локализуется по средней линии около уровня второго поясничного позвонка. Отсюда грудной лимфатический проток поднимается в грудную клетку через аортальное отверстие диафрагмы на уровне T_{10} – T_{12} и проходит непосредственно около аорты справа. Продвигаясь вверх выше диафрагмы, он наиболее часто остается в правой половине грудной клетки, располагаясь непосредственно позади пищевода между аортой и непарной веной. Продолжаясь вверх, проток лежит непосредственно справа от позвоночника. Затем, приблизительно на уровне T_4 – T_6 , он пересекает позвоночник позади аорты и ее дуги, переходя в левое заднее средостение. Двигаясь вверх, он входит в верхнее средостение между дугой аорты и подключичной артерией слева от пищевода. После входа в грудную клетку он формирует дугу приблизительно на уровне ключицы или немного выше нее, далее проходя вниз впереди левой подключичной артерии, тиреоцервикального ствола и тел позвонков и непосредственно слева и позади сон-

ных артерий. Сразу медиально к передней скаленной мышце он, двигаясь вниз, дренируется в области соединения внутренней яремной и подключичной вен. Благодаря крайней вариабельности основного протока и его ветвей, а также наличию множества лимфовенозных анастомозов накопление лимфы в грудной клетке или ее подтекание из проникающих ран возможно в результате множества травм и заболеваний. Повреждения грудного лимфатического протока до пересечения им срединной линии в основном приводят к правостороннему хилотораксу, а его повреждения после перехода на левую сторону позвоночника — к левостороннему хилотораксу.

9.3. Клинические проявления

Симптоматика, физикальные и рентгенологические данные при хилотораксе будут такими же, как и при другом плевральном выпоте соответствующего размера. Плевритическая боль в грудной клетке и гипертермия встречаются редко, так как лимфа в грудном лимфатическом протоке и его ветвях обладает бактериостатическими свойствами, способна оставаться неинфицированной при комнатной температуре несколько недель, не оказывает раздражающего действия на ткани и не вызывает утолщения плевры [33]. При хилотораксе нетравматического характера начало и развитие симптомов постепенное, первым симптомом, как правило, бывает диспноэ при нагрузке и дискомфорт на пораженной стороне. При травматическом хилотораксе имеется латентный период 2–10 дней между травмой и началом клинических проявлений, в течение которого лимфа может накопиться в заднем средостении и сформировать там хилому, имеющую вид опухоли заднего средостения на рентгенографии грудной клетки, а затем она исчезает после разрыва медиастинальной плевры и формирования хилоторакса [301, 314].

Основная опасность хилоторакса для жизни — потеря дренируемой наружу лимфы, а это 1,5–2,5 л жидкости в день, богатой белком, жирами, электролитами и лимфоцитами, что быстро истощает больного и приводит к метаболическим нарушениям и иммунодефициту. Поэтому конституциональные симптомы не заставят себя ждать [315]. В норме в каждых 100 мл содержится 0,4–5 г жира, 65–220 мг холестерина, 2,21–5,9 г белка (обычно более 3 г), в том числе 1,1–4,1 г альбумина, 1,1–3,1 г глобулина, до 2,4 г фибриногена, 48–200 мг глюкозы. Основным клеточным компонентом являются Т-лимфоциты [301, 314].

9.4. Диагностика

На обзорной рентгенограмме будет выявляться плевральный выпот. При хилотораксе жидкость располагается более полого, чем при плевритах (рис. 2).

Диагноз основывается на анализе жидкости. Классически жидкость при хилотораксе имеет вид опалесцирующей жидкости, похожей на молоко. Однако имеются наблюдения, когда она была серозно-геморрагической, например на голодный желудок. После отстаивания жидкость при хилотораксе разделяется на три слоя: верхний

сливкообразный содержит хиломикроны; похожий на молоко средний; нижний, содержащий клеточные элементы. Если после центрифугирования жидкость остается мутной, это почти всегда является результатом высокого содержания в ней жира. Уровень триглицеридов >1100 мг/л (1,24 ммоль/л), отношение уровней триглицеридов в плевральной жидкости и крови >1 и отношение уровня холестерина в плевральной жидкости и крови <1 дают серьезные основания предполагать накопление лимфы, в то время как уровень триглицеридов <50 мг/мл исключает диагноз хилоторакса [308]. Промежуточные уровни требуют

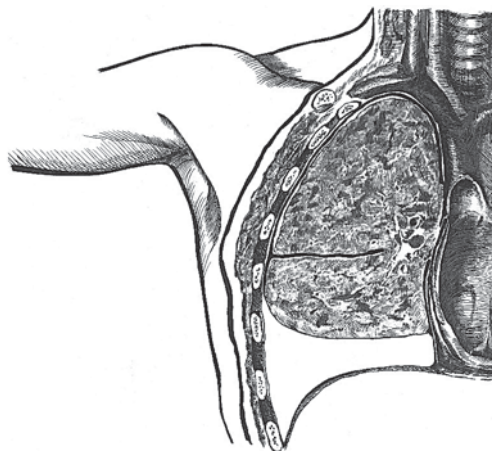


Рис. 2. Схематическое изображение рентгенограммы больного с хилотораксом.

анализа липопротеинов, чтобы доказать присутствие хиломикронов для обоснования диагноза. Некоторые авторы считают наиболее надежным тестом дать *per os* сливки и проследить изменения дренажной жидкости, так как больные, не получающие питания *per os* (что нередко после травмы), имеют значительно сниженный уровень триглицеридов в плевральной жидкости, что может привести к ложноотрицательному результату. По мнению В.Д. Паршина и соавт., диагностика хилоторакса основана на обнаружении в плевральном пунктате нейтрального жира [316]. Тяжесть заболевания определяется по показателям гипопопротеинемии, иммунодефицита и др.

Для установления причины хилоторакса при отсутствии травмы следует в первую очередь исключать лимфому. Мультиспиральная КТ грудной клетки и средостения, брюшной полости и забрюшинного пространства поможет выявить лимфаденопатию, а у женщин с паренхиматозными инфильтратами в легких — легочный лимфангиолейомиоматоз. Еще одной полезной диагностической процедурой у больных с нетравматическим хилотораксом может быть двусторонняя лимфангиография, позволяющая выявить место подтекания лимфы и иногда установить причину этого. В качестве альтернативы применяется лимфангиосцинтиграфия с ^{99m}Tc -меченым альбумином [317].

Плевральная биопсия и торакоскопия обычно не показаны больным с хилотораксом, так как редко помогают установить его причину.

9.5. Дифференциальная диагностика

Только три состояния могут дать молочноподобный выпот: 1) хилоторакс; 2) псевдохилоторакс; 3) эмпиема плевры. Если после центрифугирования супернатант выпота становится прозрачным, то это скорее всего эмпиема плевры. Если он остается мутным, то необходимы микроскопия осадка и определение уровней холестерина, триглицеридов и хиломикронов в выпоте. При псевдохилотораксе у боль-

шинства больных в осадке будут кристаллы холестерина и повышенный уровень холестерина в жидкости (>250 мг/100 мл, или $>6,45$ ммоль/л) [301].

9.6. Лечение

План лечения любого хилоторакса зависит от его причины, количества отделяемой жидкости и состояния больного. Выделяются три основных направления лечения хилоторакса: 1) нутритивная поддержка и уменьшение подтекания лимфы; 2) купирование диспноэ удалением скопившейся лимфы и предупреждением ее накопления в плевральной полости; 3) закрытие дефекта. Как правило, большинство больных лечат коротким периодом голодания, полным парентеральным питанием, дренированием плевральной полости под наблюдением в течение 2 нед (так как половина дефектов, которые закрываются спонтанно, делают это в течение 2 нед [318]). Хотя если значительное отхождение лимфы (более 500 мл в сутки у взрослых или более 100 мл в сутки у младенцев) продолжается, несмотря на полное парентеральное питание и хорошее расправление легкого, рекомендуется раннее хирургическое лигирование протока. При небольшом подтекании лимфы и невозможности полного парентерального питания безжировая диета или применение триглицеридов со средней длиной цепи считается приемлемым [319]. Применение октреотида, по некоторым данным, способствует прекращению подтекания лимфы, хотя механизм его действия не совсем ясен [320]. Консервативное лечение в виде подкожной инъекции октреотида и/или низкожировой диеты или тотального парентерального питания должно быть опробовано сначала, особенно у детей при повреждении. Следующим шагом является плевротомия и/или лигирование грудного протока [7].

Если по истечении 2 нед потери лимфы остаются высокими, показано хирургическое закрытие дефекта, которое может быть выполнено различными способами. При торакотомии возможно как лигирование самого дефекта при его надежной идентификации, так и лигирование грудного лимфатического протока (рекомендуется с правой стороны сразу после его появления из-под диафрагмы или с обеих сторон дефекта [321]), а также париетальная плеврэктомия. Непосредственно перед операцией для лучшей визуализации дефекта рекомендуют дать *per os* сливки. В центрах, где имеется достаточный опыт, успешно применяют видеоассистированную эндоскопическую торакальную операцию с лигированием дефекта, клипированием или заклеиванием его либо с лигированием грудного лимфатического протока [66]. Было успешно применено лапароскопическое лигирование грудного лимфатического протока [322]. Также применяются лимфатическая эмболизация и блокада грудного лимфатического протока [323].

В.Д. Паршин и соавт. считают показанием к операции также массивную потерю хилоза [316].

Если по истечении 2 нед потери лимфы снижаются (и составляют менее 250 мл в день), то лечение продолжают еще в течение 1 нед. Если потери лимфы прекратились, дренаж удаляют. Если продолжают, то показано хирургическое закрытие дефекта указанными выше способами.

При невозможности закрытия дефекта или лигирования грудного лимфатического протока показано плевроперитонеальное шунтирование, которое позволяет избежать выведения лимфы (и ее составляющих) из организма, или плевродез [324, 325].

Хилоторакс на фоне злокачественных новообразований часто поддается лечению с помощью химио- и/или лучевой терапии. Если они неэффективны, то предпочтение отдается эмболизации, плевродезу или плевроперитонеальному шунтированию.

Если причина нетравматического пневмоторакса не установлена, то он считается идиопатическим на фоне минимальной травмы, и спонтанного закрытия дефекта следует ожидать в течение нескольких недель. В данной ситуации также показано плевроперитонеальное шунтирование, что позволит без всяких опасений тщательно обследовать больного и ждать выздоровления.

9.7. Псевдохилоторакс

Псевдохилоторакс – длительное накопление жидкости в утолщенной фиброзной плевральной полости с высоким уровнем холестерина [7]. Встречается при кальцификации плевры и длительном воспалительном процессе.

Две различные ситуации могут привести к высокому содержанию жиров в плевральной жидкости: 1) повреждение грудного лимфатического протока и его главных ветвей, приводящее к попаданию лимфы в плевральную полость и образованию хилоторакса; 2) накопление большого количества холестерина или лецитин-глобулиновых комплексов в длительно существующем плевральном выпоте, приводящее к псевдохилотораксу. Эти два состояния необходимо четко дифференцировать, так как их этиология и лечение абсолютно различны [301]. Псевдохилоторакс является еще более редким состоянием, чем хилоторакс. В литературе сообщалось примерно о 200 случаях [326].

Плевральные поверхности у большинства больных заметно утолщены и иногда с кальцификацией, время существования плеврального выпота более 5 лет. В таком случае плевра насыщается холестерином, так как во время активного воспаления повышается его фильтрация в плевральную полость, а также его источником могут стать гибнущие эритроциты и лейкоциты [33]. Утолщенная плевра ингибирует выведение холестерина из плевральной полости. Основными причинами псевдохилоторакса являются туберкулезный плеврит (54%) и хронический ревматоидный плеврит (9%) [326]. Изредка он может быть ассоциирован с травмой или хирургическим вмешательством [327]. Диагноз ставится на основании исследования плевральной жидкости. После центрифугирования супернатант выпота не становится прозрачным, у большинства больных в осадке будут кристаллы холестерина характерной ромбовидной формы и повышенный уровень холестерина в выпоте ($>6,45$ ммоль/л) [311]. С помощью МСКТ можно выявить жировые наложения и утолщение плевры [328]. Лечение псевдохилоторакса должно быть направлено на лечение вызвавшего его заболевания (в основном туберкулез). Плевральная пункция и дренирование показаны при выраженных дыхательных нарушениях и большом объеме выпота,

хотя выполнение их осложняется утолщенной плеврой и отрицательным внутриплевральным давлением [33].

Осложнениями при этом процессе являются дыхательная недостаточность, инфекции и свищи [7].

9.8. Синдром желтых ногтей

Синдром желтых ногтей – редкая болезнь с нарушенной формой и желтым цветом ногтей, часто сопровождаемая лимфедемой и плевральными выпотами. Он часто вторичен по отношению к аутоиммунным заболеваниям и онкологии, встречаются сопутствующие случаи. Рекомендуется плевродез или, возможно, плевропультмональное шунтирование [7].

ПНЕВМОТОРАКС

Под пневмотораксом понимают состояние, характеризующееся скоплением воздуха в плевральной полости. Свободное сообщение плевральной полости с просветом дыхательных путей и действия эластической тяги паренхимы легкого приводят к его полному или частичному коллапсу. Все пневмотораксы можно разделить на спонтанные, связанные с травмой грудной клетки, и ятрогенные, связанные с врачебными манипуляциями, а также нетравматические пневмотораксы, вызванные другими причинами.

Пневмоторакс может быть одно- и двусторонним, в зависимости от его распространенности — тотальным, субтотальным, частичным, осумкованным, а от степени спадения (коллапса) легкого — полным и частичным [334, 335]. В зависимости от типа сообщения плевральной полости, содержащей воздух, с внешней средой различают закрытый, открытый и клапанный пневмоторакс. При открытом пневмотораксе воздух свободно поступает в плевральную полость и при выдохе перемещается в обратном направлении. Поступление воздуха в плевральную полость продолжается до тех пор, пока давление в ней не станет равным атмосферному или не прервется сообщение. Однако иногда патологическое сообщение пропускает воздух в плевральную полость только во время вдоха, во время выдоха закрывается и препятствует эвакуации воздуха. В результате такого «клапанного» механизма давление в плевральной полости может значительно превышать атмосферное — развивается напряженный пневмоторакс. Высокое внутриплевральное давление приводит к смещению органов средостения, уплощению диафрагмы и компрессии непораженного легкого. Последствиями такого процесса являются снижение венозного возврата, уменьшение сердечного выброса, гипоксемия.

При анализе газов артериальной крови гипоксемия ($PaO_2 < 80$ мм рт. ст.) наблюдается у 75% больных с пневмотораксом. Наличие фонового заболевания легких и размер пневмоторакса тесно связаны с изменениями газового состава артериальной крови [111, 336].

Основными причинами гипоксемии являются коллапс и снижение вентиляции пораженного органа при сохраненной легочной перфузии (эффект шунта). Гиперкапния развивается в основном у больных с тяжелыми фоновыми заболеваниями легких (хроническая обструктивная болезнь легких, муковисцидоз и др.). Однако если она имеется, то для исключения ее нарастания необходим тщательный кон-

троль газов крови при назначении кислородотерапии. Довольно часто присутствует респираторный алкалоз.

Особое внимание следует уделить напряженному пневмотораксу, сопровождающемуся сдавлением ипсилатерального легкого, смещением средостения, сдавлением контралатерального легкого. Из других осложнений наблюдаются дыхательная недостаточность, эмфизема мягких тканей, пневмомедиастинум, пиопневмоторакс, гемопневмоторакс, гидропневмоторакс, недостаточность кровообращения. При несвоевременном оказании адекватной медицинской помощи может развиваться ригидный пневмоторакс.

10.1. Патофизиология пневмоторакса

В норме воздух в плевральной полости отсутствует, хотя внутриплевральное давление на протяжении дыхательного цикла отрицательное: при вдохе на 5–9 мм рт. ст., а при выдохе на 3–4 мм рт. ст. ниже атмосферного. Сумма всех парциальных давлений газов в капиллярной крови составляет приблизительно 706 мм рт. ст., поэтому для движения газов из капилляров в плевральную полость требуется внутриплевральное давление менее чем на 54 мм рт. ст. ниже атмосферного, чего практически никогда не происходит в реальной жизни, вот почему плевральная полость не содержит газа [111].

Газ в плевральную полость может попасть тремя путями:

- прямое сообщение между альвеолами и плевральной полостью при сохраненной целостности грудной стенки (закрытый пневмоторакс);
- прямое сообщение между атмосферой и плевральной полостью при нарушении целостности грудной стенки при ранениях и травмах (открытый пневмоторакс);
- присутствие в плевральной полости газообразующих микроорганизмов (при сочетании пневмоторакса с эмпиемой плевры).

10.2. Спонтанный пневмоторакс

Спонтанный пневмоторакс — скопление воздуха в плевральной полости, не связанное с травмой груди и легкого, инфицированной или опухолевой деструкцией легкого, осложненной пиопневмотораксом, а также с применением медицинских технологий.

По этиологии спонтанный пневмоторакс может быть первичным или вторичным. Первичный спонтанный пневмоторакс выявляется у людей без признаков каких-либо болезней, при которых возможно попадание воздуха в плевральную полость. Вторичный пневмоторакс возникает на фоне заболеваний легких, за исключением прорыва в плевральную полость специфических и неспецифических грибковых полостей деструкции легочной ткани, полостных форм рака, системной патологии.

Первичный спонтанный пневмоторакс возможен при первичной буллезной или диффузной эмфиземе легких, отрыве спайки плевральной полости с участком висцеральной плевры.

Вторичный спонтанный пневмоторакс наблюдается при бронхоспастических болезнях легких, муковисцидозе, интерстициальных заболеваниях легких, инфекционных заболеваниях легких, новообразованиях легких, болезнях соединительной ткани, синдромах Марфана, Элерса–Данло, инфаркте легкого, лучевой терапии, эозинофильной гранулеме, эндометриозе (катамениальный), анатомической аномалии, при респираторном дистресс-синдроме взрослых при проведении искусственной вентиляции легких (ИВЛ).

Спонтанный пневмоторакс может быть неосложненным и осложненным (кровохарканьем, плевритом, эмфиземой средостения) [329]. Проблемы профилактики, диагностики и лечения спонтанного пневмоторакса остаются актуальными [329–331]. В определенной степени это связано с распространенностью процесса, достигающей 5 случаев спонтанного пневмоторакса на 100 000 человек: 7,4 случая на 100 000 мужчин и 1,2 случая на 100 000 женщин. Вторичный спонтанный пневмоторакс встречается среди мужчин в 6,3 случая на 100 000, среди женщин – в 2 случаях на 100 000. При этом спонтанный пневмоторакс возникает в основном в возрасте 20–40 лет [206]. В последние годы по многим аспектам проблемы пневмоторакса разработаны новые подходы к пониманию патогенеза и, соответственно, лечебной тактики [111, 206, 332, 333].

10.2.1. Первичный спонтанный пневмоторакс

Первичный спонтанный пневмоторакс чаще встречается у высоких худощавых молодых мужчин, но может возникнуть у лиц любого пола в любом возрасте [66, 111].

Непосредственной причиной спонтанного пневмоторакса становится прогрессирующее истончение стенок и разрыв расположенных субплеврально эмфизематозных булл и субплевральных пузырей [66, 111, 337]. Такие буллы возникают вследствие атрофии и дегенерации перегородок между альвеолами с последующим их слиянием. Поэтому внутренняя поверхность булл выстлана атрофичными альвеолярными клетками, а снаружи – между буллой и висцеральной плеврой – обычно имеется небольшая прослойка легочной ткани.

При развитии дегенеративных изменений в альвеолах, расположенных в субплевральных отделах легких, происходит отслойка или расслоение висцерального плеврального листка с формированием околоплевральной буллы, чаще называемой блебом (субплевральным пузырем). Стенка субплеврального пузыря представлена элементами плевры, и в отличие от буллы он не покрыт легочной тканью и не имеет внутренней эпителиальной выстилки (рис. 1).

Буллы и субплевральные пузыри найдены более чем у 75% больных и локализуются преимущественно в апикаль-

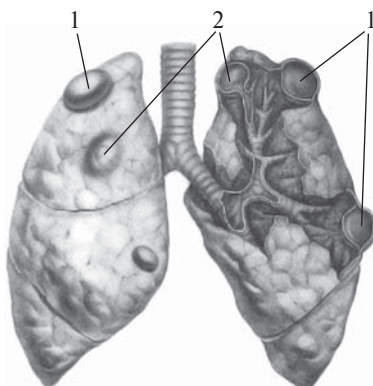


Рис. 1. Схематическое изображение субплеврального пузыря (1) и буллы (2), располагающихся в легком [338].

ных отделах легких [337]. Риск развития первичного спонтанного пневмоторакса в 7–100 раз выше у курящих, чем у некурящих [339].

Наиболее частой непосредственной причиной, вызывающей разрыв участка такой патологически измененной ткани, является резкое повышение внутрилегочного давления. В 80–85% случаев это совпадает по времени с сильным натуживанием при выполнении физической работы или силовых упражнений при занятиях спортом.

Выделяют относительно типичное течение спонтанного пневмоторакса – с умеренными или бурными клиническими проявлениями, и стертый или так называемый «латентный» вариант его развития. Для типичного клинического развития спонтанного пневмоторакса, протекающего с умеренными проявлениями, уже с первых минут от начала заболевания характерно ощущение внезапно возникших острых колющих или сжимающих болей в соответствующей половине грудной клетки. Как правило, эти жалобы связывают с выполнением физических нагрузок, сопряженных с кратковременной задержкой дыхания, внезапным сильным кашлем. Чаще всего боли локализируются в верхних отделах груди, иррадиируют в плечо, шею или руку. Иногда они распространяются преимущественно на область живота и поясницы. Почти одновременно с болями пациенты отмечают появление и нарастание ощущения некоторого стеснения в груди, затруднение дыхания. Нередко вследствие усиления болей пациент не может делать глубокий вдох. В течение 30–60 мин интенсивность болей снижается или даже они почти полностью проходят. Состояние больного улучшается, уменьшается дыхательный дискомфорт, лишь при физической нагрузке вновь появляется субъективное ощущение «нехватки воздуха», отсутствии «полного вдоха». При этом общее состояние больных сохраняется вполне удовлетворительным, изредка может быть отмечено повышение температуры тела.

Иногда клинические проявления очень бурные, болевой приступ в груди выражен особенно сильно и сочетается с резкой одышкой. Нередко такие больные испытывают кратковременные обморочные состояния. Кожа бледнеет, развивается небольшой акроцианоз, появляется холодный пот. Возникает учащенное сердцебиение, чувство тревоги и страха.

При латентном течении симптоматика стерта или вообще отсутствует.

Спонтанный пневмоторакс характеризуется рецидивирующим течением. Вероятность рецидива спонтанного пневмоторакса прогрессивно увеличивается с каждым последующим эпизодом, достигая 62% после второго и 83% после третьего рецидива заболевания [111]. При возникновении спонтанного пневмоторакса увеличивается риск развития пневмоторакса и на контралатеральной стороне.

Основными факторами риска развития рецидивов у больных со спонтанными пневмотораксами (как с первичными, так и со вторичными) являются наличие легочного фиброза, возраст старше 60 лет и астенический статус больных [111].

При осложнениях клиническая картина дополняется разными симптомами.

При пневмомедиастинуме и подкожной эмфиземе отмечаются изменение тембра голоса, затруднения глотания, увеличение размеров шеи, подкожная крепитация.

При гемопневмотораксе появляются признаки гиповолемии и анемии, ортостатический коллапс. При напряженном пневмотораксе могут наблюдаться сердцебие-

ние, нарушение ритма сердечных сокращений. При пиопневмотораксе развивается клиника сепсиса. Возможно развитие дыхательной недостаточности.

Физикальная картина также может различаться от симптомов напряженного пневмоторакса до отсутствия изменений. В типичном случае при осмотре и проведении обследования удается отметить некоторое увеличение объема грудной клетки с несколько большим выбуханием ее со стороны пневмоторакса. Здесь рельеф межреберных промежутков более сглажен, а при дыхании эта половина грудной клетки малоподвижна, в то время как здоровая, напротив, дышит усиленно. У худощавых людей можно видеть смещение верхушечного толчка, набухание и расширение шейных вен. Пальпаторное исследование позволяет выявить небольшую, не склонную к нарастанию подкожную эмфизему, определить ослабление голосового дрожания на стороне коллабированного легкого. При перкуссии здесь слышится громкий коробочный звук различной тональности — в зависимости от количества воздуха в грудной клетке. Аускультация дает возможность установить ослабление или отсутствие дыхательных шумов на стороне пневмоторакса при сохранении дыхания на здоровой стороне. Границы сердца на основании данных физикального обследования обычно смещены, сердечные тоны чаще всего приглушены. Определяется тахикардия, небольшое снижение артериального давления.

Наиболее информативным в диагностике пневмоторакса является рентгенологическое обследование, включающее рентгенограммы в двух проекциях: прямой (фасной) и боковой.

Основные рентгенологические признаки: отсутствие легочного рисунка в периферических отделах гемиторакса, визуализация контуров коллабированного легкого, тонкой линии висцеральной плевры (менее 1 мм), отделенной от грудной клетки (рис. 2).

Возможные дополнительные признаки при выраженном пневмотораксе: тень коллабированного легкого, смещение средостения, изменение положения диафрагмы, слияние тени коллабированного легкого с диафрагмой.

Диагноз ставится на основании клинических данных и объективного обследования больного.

Частой находкой при пневмотораксе является смещение тени средостения в противоположную сторону. Так как средостение не является фиксированной структурой, то даже небольшой пневмоторакс может вести к смещению сердца, трахеи и других органов средостения, поэтому контралатеральный сдвиг средостения не является признаком только напряженного пневмоторакса.



Рис. 2. Спонтанный пневмоторакс. Рентгенограмма органов грудной клетки.



Рис. 3. Левосторонний пневмоторакс, осложненный гидротораксом. Рентгенограмма органов грудной клетки.

Около 10–20% пневмотораксов сопровождаются появлением небольшого плеврального выпота (в пределах синуса), причем при отсутствии тенденции к расправлению легкого количество жидкости может увеличиваться (рис. 3).

При отсутствии признаков пневмоторакса при рентгенологическом обследовании в переднезадней проекции, но при наличии клинических данных, характерных для пневмоторакса, показано проведение рентгенографии в латеропозиции

или латеропозиции на боку, что позволяет подтвердить диагноз дополнительно в 14% случаев [111].

Рентгенологическим признаком пневмоторакса у больных в горизонтальном положении (чаще при проведении ИВЛ) является признак глубокой борозды — углубление реберно-диафрагмального угла, что особенно хорошо заметно при сравнении с противоположной стороной.

Для диагностики небольших по размеру пневмотораксов, для дифференциальной диагностики больших эмфизематозных булл и пневмоторакса КТ является более надежным методом, чем рентгенография. Мультиспиральная КТВР позволяет в ряде случаев выявить причины пневмоторакса, уточнить его локализацию, степень расправления легкого.

Определение размера пневмоторакса. Размер пневмоторакса является одним из наиболее важных параметров при выборе лечебной тактики у больных с первичным спонтанным пневмотораксом. Наиболее широкое признание получила формула R. Light, основанная на положении, что объем легкого и объем гемиторакса пропорциональны величине их диаметров, возведенных в третью степень [111, 301]. Размер пневмоторакса по формуле Light рассчитывается следующим образом: объем пневмоторакса (%) = $(1 - DL^3/DH^3) \times 100$, где DL — диаметр легкого, DH — диаметр гемиторакса на рентгенограмме органов грудной клетки.

В некоторых согласительных документах предлагается еще более простой подход к определению объема пневмоторакса, например, в руководстве British Thoracic Society пневмотораксы подразделяются на малые и большие при расстоянии между легким и грудной стенкой менее 2 см и более 2 см соответственно, а в руководстве American College of Chest Physicians рекомендуется делить пневмотораксы в зависимости от величины расстояния между верхушкой легкого и куполом грудной клетки: малый пневмоторакс при расстоянии менее 3 см, большой — более 3 см [340, 341]. Эти методики следует применять в зависимости от положения больного во время исследования: при вертикальном положении определяется расстояние от верхушки гемиторакса до легкого, а при горизонтальном — от боковой грудной стенки до легкого.

Изменения электрокардиограммы обычно выявляются только при напряженном пневмотораксе: отклонение электрической оси сердца вправо или влево в зависимости от локализации пневмоторакса, изменение вольтажа, изменения зубца Т могут внешне напоминать таковые при инфаркте миокарда [111, 342].

10.2.2. Вторичный спонтанный пневмоторакс

Вторичный спонтанный пневмоторакс является более серьезной патологией, чем первичный спонтанный пневмоторакс, так как возникает у больных, имеющих значительно меньший легочный резерв, ассоциированный с повышенным риском для исхода процесса.

Вторичный спонтанный пневмоторакс развивается на фоне многих заболеваний. Выделяют следующие виды вторичного спонтанного пневмоторакса по генезу: хроническая обструктивная болезнь легких, астматический статус, муковисцидоз инфекционных заболеваний легких, пневмоцистная пневмония при СПИДе (стафилококковая, туберкулезная, паразитарные, грибковые и др.), интерстициальные заболевания легких (эмфизема легких, саркоидоз, идиопатический фиброзирующий альвеолит, гистиоцитоз Х, лимфангиолейоматоз, пневмоконииоз и др.), болезни соединительной ткани (ревматоидный артрит, анкилозирующий спондилит, полимиозит, системная склеродермия, эозинофильная гранулема, синдром Марфана, синдром Элерса–Данло), инфаркт легкого, злокачественные новообразования, лучевая терапия, лекарственные воздействия (цитостатики), нарушения менструального цикла (эндометриоз), беременность, анатомические аномалии. В последнее время приобретает актуальность также вызываемая пневмоцистами Каррини пневмония, ассоциированная с синдромом приобретенного иммунодефицита [66, 343].

По взаимоотношению с атмосферой вторичный спонтанный пневмоторакс может быть закрытым, клапанным (напряженным), открытым внутрь (через поврежденную плевру с зияющим бронхом, бронхиолоальвеолярным пространством), открытым кнаружи (после дренирования). Среди воздушных образований, являющихся причиной пневмоторакса, при эмфиземе легких выделяют воздушные кисты (рис. 4), находящиеся в толще паренхимы, но близко к висцеральной плевре; буллы,

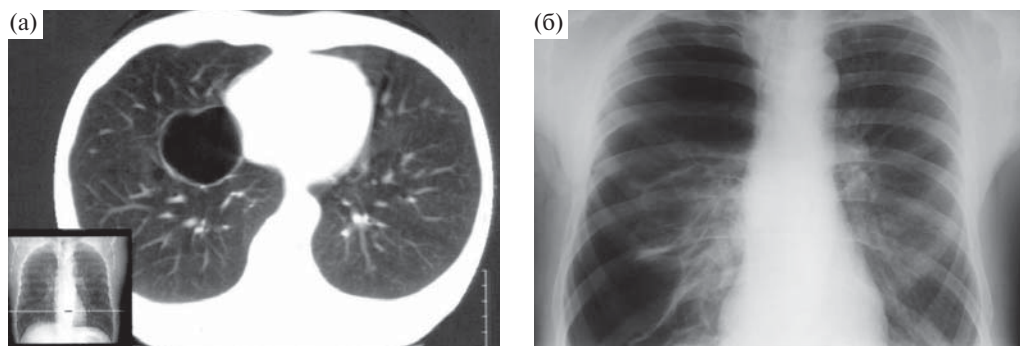


Рис. 4. Воздушная киста правого легкого, осложнившаяся спонтанным пневмотораксом: а – МСКТ до пневмоторакса; б – прямая рентгенограмма органов грудной клетки после развития пневмоторакса.

располагающиеся под плеврой и тонким слоем паренхимы; пузыри, располагающиеся под висцеральной плеврой, без прикрытия легочной паренхимой.

Клиническая симптоматика при вторичном спонтанном пневмотораксе обычно не отличается от таковой при первичном, но при вторичном спонтанном пневмотораксе симптоматология более выражена, что связано с заболеванием, на фоне которого развился пневмоторакс. Рецидивы возникают лишь немного чаще, чем при первичном спонтанном пневмотораксе.

Диагностические затруднения могут возникнуть при интерпретации рентгенограмм в связи с наслоением патологического процесса в легких на изменения, вызванные пневмотораксом. Поэтому очень важно правильное выполнение и особенно экспозиция рентгенограмм. Чаще возникает необходимость применения МСКТ как для диагностики самого пневмоторакса и заболевания, его вызвавшего, так и для дифференциальной диагностики с буллами и кистами, интерстициальными болезнями легких и др.

10.2.3. Лечение спонтанного пневмоторакса

Цели лечения – удаление воздуха из плевральной полости с расправлением легкого, прекращением поступления воздуха в плевральную полость, ликвидация остаточной полости гемиторакса, профилактика рецидивов пневмоторакса [340, 341, 352].

Наличие спонтанного пневмоторакса является показанием к госпитализации в отделение торакальной хирургии, а его отсутствие – в хирургическое отделение.

Лечебная тактика зависит от:

- наличия и степени дыхательной недостаточности [352];
- наличия нарушений гемодинамики [352];
- интенсивности накопления воздуха в плевральной полости;
- степени коллапса легкого;
- причины пневмоторакса, характера изменений легочной паренхимы [352];
- повторяемости эпизодов спонтанного пневмоторакса [352];
- сопутствующей патологии;
- необходимости вентиляции с положительным давлением;
- наличия плеврального выпота, риска его инфицирования;
- профессии больного, сопряженной с повышенным риском (машинист подвижного железнодорожного состава, пилот самолета и т.д.).

Экстренная медицинская помощь оказывается при спонтанном пневмотораксе при нарушениях дыхания, дыхательной недостаточности, нарушениях кровообращения и направлена прежде всего на декомпрессию плевральной полости [352].

Это касается в первую очередь больных с напряженным спонтанным пневмотораксом с клапанным дефектом в легком, приводящим к полному спадению легкого и резкому уменьшению альвеолярной вентиляции, артериовенозному шунтированию крови в сдавленном легком, смещению средостения в здоровую сторону, повышению внутригрудного давления с уменьшением притока крови к сердцу и падению сердечного выброса, развитию недостаточности кровообращения и дыхательной недостаточности.

Методы лечения спонтанного пневмоторакса [352]:

- динамическое наблюдение, мониторинг;
- плевральная пункция с аспирацией воздуха;
- дренирование плевральной полости с пассивной или активной аспирацией;
- диагностическая торакоскопия;
- химический плевродез;
- хирургическое (оперативное) вмешательство.

Наблюдение (мониторинг). Кислородотерапия

Обычно применяется у бессимптомных больных с малым первичным спонтанным пневмотораксом размером менее 15% [111, 344]. Таким больным показан рентген-контроль для оценки скорости рассасывания пневмоторакса.

При малом апикальном или ограниченном пневмотораксе риск плевральной пункции превышает ее эффективность, и поэтому наблюдение оправдано. Это касается больных, у которых воздух определяется лишь выше ключицы, или его объем менее 15% гемиторакса, или лежа расстояние между грудной стенкой и легким менее 2 см.

Известно, что при использовании для дыхания окружающего воздуха скорость рассасывания пневмоторакса составляет 1,25% объема гемиторакса в сутки (50–70 мл) [345]. Кислородотерапия показана всем госпитализированным больным, так как она может увеличить это значение до 4,2% [346, 347]. British Thoracic Society рекомендует применение кислорода 10 л/мин через маску, однако положительный эффект наблюдается и при назначении кислорода через носовые канюли [340]. Такая кислородотерапия ускоряет разрешение пневмоторакса в 4–6 раз [346]. Данный факт связан с тем, что основной объем воздуха составляет азот, объемная пропорция которого уменьшается при увеличении количества кислорода. В результате происходит относительная денитрогенизация крови, и азот, составляющий также и большую часть пневмоторакса, активнее выводится из плевральной полости.

Нужно учитывать несколько минусов простого наблюдения больных [66]:

- риск летального исхода у больных, находящихся под наблюдением (в большинстве случаев из-за развившегося нераспознанного напряженного пневмоторакса);
- легкое, полностью не расправленное в течение 2 нед, входит в группу повышенного риска образования фибриновой корки с последующим нерасправлением. Это приводит к необходимости серьезного хирургического вмешательства, которого можно было бы избежать при эвакуации газа в начале лечения;
- простое наблюдение не уменьшает риск рецидива при спонтанном пневмотораксе.

Если пневмоторакс не абсорбировался в течение 1–2 нед, необходимо вмешательство для полного расправления легкого.

Плевральная пункция с аспирацией воздуха

Плевральная пункция с проведением аспирации показана больным первичным спонтанным пневмотораксом объемом 15%; при расстоянии между боковой грудной стенкой и легким более 2 см без выраженного диспноэ [348].

Рекомендована в случае простого пневмоторакса, когда нет подозрения на продолжающееся поступление воздуха в плевральную полость и когда у больного проводится ИВЛ с положительным давлением. Цель — удалить воздух из плевральной полости. Данный метод эффективен примерно у 59–83% больных спонтанным пневмотораксом [348, 349]. Данная процедура не защищает от продолжающегося поступления воздуха в плевральную полость и рецидива пневмоторакса в будущем. Процедура выполняется так же, как для декомпрессии напряженного пневмоторакса. После местной анестезии игла (и по ней катетер 16-го калибра) устанавливается в плевральную полость во втором межреберье по середине ключичной линии или в третьем-четвертом межреберье по средней подмышечной линии. Катетер соединяется короткой трубкой с краном со шприцом. Когда воздух перестает поступать в шприц, катетер удаляют и производят первую контрольную рентгенограмму. Если 4 л воздуха уже удалено и никакого сопротивления всё еще нет, значит, имеется продолжающееся поступление воздуха в плевральную полость, и ее следует дренировать [92].

Дренирование плевральной полости

Чрескожное дренирование плевральной полости тонким катетером некоторые авторы рекомендуют в качестве метода выбора для простого пневмоторакса. Катетеры размером 3–6 мм вводят, используя технику Сельдингера или методику «катетер на игле». Они имеют ряд преимуществ: терапевтическая и экономическая эффективность, меньшая травма по сравнению с дренированием стандартными трубками [66]. Однако катетер такого диаметра не может справиться с массивным продолжающимся поступлением воздуха в плевральную полость, особенно у больных на ИВЛ с положительным давлением. Им показана установка в плевральную полость стандартных дренажей (калибра 10–14F) с помощью троакар-катетера с использованием стилетной, троакарной технологии.

Используются дренажи размером 9 мм и более для удаления приблизительно 15 л/мин на отсосе –10 см вод. ст.

Показания:

- неэффективность чрескожного дренирования плевральной полости тонким катетером;
- пневмоторакс, ассоциированный со значительным накоплением жидкости;
- пневмоторакс с ожидаемым продолжающимся поступлением воздуха, которое превысит возможность тонкого катетера, особенно при применении вентиляции с положительным давлением [66].

Правильное использование местной анестезии играет принципиальную роль в сохранении комфорта больного при проведении данной процедуры. В дополнение применяют внутривенную анестезию и короткодействующие бензодиазепины. Дренажи для воздуха устанавливают во втором межреберье по среднеключичной линии. Рекомендуют создать подкожный туннель на одно межреберье вверх до введения в плевральную полость. Этот туннель служит двум целям: 1) является клапаном для предотвращения попадания воздуха в плевральную полость после удаления дренажа; 2) позволяет хирургу контролировать направление трубки: кпереди для

удаления воздуха и кзади для удаления жидкости. Дренаж вводится на глубину 2–3 см от последнего отверстия в трубке.

Далее трубка устанавливается на активное или пассивное дренирование, которое производится с использованием клапанных систем. Активное дренирование лучше способствует полному расправлению легкого, но оно сопряжено с более частыми осложнениями, в частности с реэкспансионным отеком расправленного легкого. Причиной такого отека является повышенная проницаемость легочных капилляров. Клинически реэкспансионный отек легких проявляется кашлем и усиленной одышкой или появлением чувства «заложенности» в грудной клетке после введения дренажной трубки. На рентгенограмме органов грудной клетки признаки отека могут быть видны не только в пораженном легком, но и на противоположной стороне. Распространенность реэкспансионного отека легких составляет в целом по данным ретроспективных исследований около 1%, хотя при использовании активной аспирации может достигать 14%, и его риск значительно возрастает при длительности пневмоторакса более 3 дней, полном коллапсе легкого [350]. Летальность при реэкспансионном отеке легких может достигать 14% и более [111, 351]. Удаление дренажной трубки производят через 24 ч после прекращения отхождения по ней воздуха, если по рентгенологическим данным достигнуто полное расправление легкого.

Диагностическая торакоскопия

Диагностическая торакоскопия выполняется в процессе дренирования плевральной полости в случае невозможности выполнить КТ, которая позволяет оценить в целом патологические изменения в легком [352].

Операция проводится на стороне пневмоторакса в положении лежа на боку. При этом следует учитывать данные рентгенографии. При полном коллапсе легкого торакопорт устанавливается в четвертом и пятом межреберье по средней подмышечной линии.

Оценку морфологических данных целесообразно выполнить по классификации R. Vanderschuren, С. Boutin [369].

Классификация морфологических типов, выявляемых в плевральной полости и легочной паренхиме, у больных спонтанным пневмотораксом (Vanderschuren R., 1981; Boutin С., 1991):

I тип – отсутствие визуальной патологии;

II тип – наличие плевральных сращений при отсутствии изменений паренхимы легкого;

III тип – небольшие субплевральные буллы диаметром менее 2 см;

IV тип – крупные буллы диаметром более 2 см.

Торакоскопия заканчивается дренированием плевральной полости. Аспирация осуществляется с разрежением 10–20 см вод. ст. Наиболее выгодна аспирация с тем минимальным разрежением, при котором легкое полностью расправляется. Методика выбора оптимального разрежения следующая: под контролем рентгеноскопии уменьшаем разрежение до того уровня, когда легкое начинает коллабироваться, после чего увеличиваем разрежение на 3–5 см вод. ст. По достижении полного расправления

легкого, отсутствии отхождения воздуха в течение 24 ч и поступлении жидкости менее 100–150 мл дренаж удаляют. При прекращении поступления воздуха из плевральной полости в течение 12 ч дренаж перекрывают на 24 ч и затем выполняют рентгеновский снимок. Если легкое остается расправленным, дренаж удаляют. На следующий день после удаления дренажа необходимо выполнить контрольную рентгенографию грудной клетки, подтверждающую факт ликвидации пневмоторакса [352].

Если на фоне дренирования легкое не расправляется и поступление воздуха по дренажу длится более 3 сут, показано хирургическое лечение в срочном порядке.

Химический плевродез

Химическим плевродезом называется процедура, при которой в плевральную полость вводятся вещества, приводящие к асептическому воспалению и адгезии висцерального и париетального листков плевры, что сопровождается облитерацией плевральной полости. Химический плевродез показан больным с рецидивным первичным спонтанным пневмотораксом, так как данная процедура позволяет снизить риск возникновения рецидивов пневмоторакса [352, 353]. Он осуществляется также при невозможности выполнить радикальную операцию.

После премедикации наркотическими анальгетиками в плевральную полость вводят 25 мл 1% раствора лидокаина через дренажную трубку с дополнительным внутривенным потенцированием.

Для химического плевродеза применяется порошок медицинского талька, раствор тетрациклина (доксициклина) или блеомицина: взвесить талька (5 г), доксициклин (20–40 мг на 1 кг), блеомицин в 1-й день 100 мг, в последующие дни, если необходимо, – по 200 мг.

J. Ferrer et al. указывают, что после талькового плевродеза частички талька могут диссеминировать в экстраплевральные органы, включая легкие [7]. Возможно, что ОРДС, возникающий после талькового плевродеза, обусловлен депозицией талька в легких.

Тальк вызывает гранулематозное воспаление. Поэтому его следует применять лишь в старческом возрасте, при тяжелых сопутствующих заболеваниях, а также когда есть уверенность, что в последующем не потребуются операция [352].

После введения склерозирующего вещества дренажную трубку пережимают на 1–2 ч. Число рецидивов после введения тетрациклинов составляет 9–25%, а после введения талька – 8%, однако с введением талька в плевральную полость ассоциирован ОРДС [111, 112, 353, 354]. Развитие ОРДС может быть связано с высокой дозой талька (более 5 г), а также с размерами частиц талька (более мелкие частицы подвергаются системной абсорбции с последующим развитием системной воспалительной реакции) [111]. Плевродез может быть эффективен лишь при расправленном легком.

Хирургическое лечение

Показания к проведению хирургического вмешательства [66, 111, 340]:

- напряженный пневмоторакс при неэффективности дренирования плевральной полости с аспирацией;

- продолжающийся сброс воздуха при невозможности расправить легкое;
- продолжающийся сброс воздуха более 72 ч при расправленном легком;
- спонтанный гемопневмоторакс;
- двусторонний спонтанный пневмоторакс;
- отсутствие эффекта от менее инвазивного лечения, в частности отсутствие расправления легкого после проведения дренирования плевральной полости в течение 3–5 дней, рецидив пневмоторакса после проведения химического плеврореза;
- наличие пневмоторакса в сочетании с другими показаниями для операции;
- рецидивирующий, в том числе контралатеральный пневмоторакс;
- первый эпизод пневмоторакса при выявлении булл или спаек (II–IV тип изменений по R. Vanderschuren, С. Boutin);
- эндометриоззависимый пневмоторакс;
- подозрение на вторичный пневмоторакс;
- профессиональные и социальные показания – больные, чья работа или хобби связаны с изменениями давления в дыхательных путях, риском для людей при внезапном развитии пневмоторакса (летчики, водолазы, машинисты тепловозов, электровозов, дайверы, музыканты, играющие на духовых инструментах и т.д.);
- ригидный пневмоторакс.

Ряд показаний являются основанием для экстренной и срочной операции [352]:

1) спонтанный гемопневмоторакс;

2) напряженный пневмоторакс при неэффективности дренирования плевральной полости с аспирацией;

3) продолжающийся сброс воздуха при невозможности расправить легкое или при сбросе воздуха более 72 ч при расправленном легком.

Показания к плановому хирургическому лечению [352]:

1) рецидивирующий, в том числе контралатеральный пневмоторакс;

2) двусторонний пневмоторакс;

3) первый эпизод пневмоторакса при выявлении булл или спаек (II–IV тип изменений по R. Vanderschuren, С. Boutin);

4) эндометриоззависимый пневмоторакс;

5) подозрение на вторичный пневмоторакс. Операция носит лечебно-диагностический характер:

6) профессиональные и социальные показания – пациенты, чья работа или хобби связаны с изменениями давления в дыхательных путях (летчики, парашютисты, дайверы и музыканты, играющие на духовых инструментах);

7) ригидный пневмоторакс.

Задачами хирургического лечения пневмоторакса являются:

1) резекция булл и субплевральных пузырей (блебов);

2) ушивание дефектов легочной ткани;

3) плеврорез.

Выполняется двумя путями: 1) видеоассистированная торакоскопическая операция (ВАТО); 2) открытая торакотомия.

По крайней мере в начале лечения ВАТО может быть применена для большинства пневмотораксов при наличии оборудования и квалифицированного персонала. Эта операция с ушиванием булл и субплевральных пузырей и проведением механического плевродеза приводит лишь к 5% рецидивов, поэтому она может быть предпочтительнее другого вида плевродеза [111, 301].

Противопоказания к ВАТО:

- вторичный пневмоторакс в результате перфорации пищевода;
- разрыв крупных дыхательных путей;
- пневмоторакс, сочетанный со значительным продолжающимся кровотечением;
- сочетанная травма других органов грудной клетки.

Когда проведение ВАТО невозможно и имеются показания к хирургическому лечению, необходимой опцией будет открытая торакотомия.

При выраженном болевом синдроме назначают анальгетики, в том числе, по показаниям, наркотические, при отсутствии контроля над болью возможно проведение эпидуральной или межреберной блокады.

После выписки из стационара больной должен избегать физических нагрузок в течение 2–4 нед и воздушных перелетов в течение 2 нед.

Пациенту необходимо посоветовать избегать эпизодов повышенного барометрического давления (прыжки с парашютом, дайвинг) и отказаться от курения [111].

Бессимптомный вторичный спонтанный пневмоторакс практически не встречается из-за сопутствующей легочной патологии. Следовательно, наблюдение применимо лишь у избранных больных, находящихся под тщательным контролем. Простая аспирация также применима в очень редких ситуациях из-за ее неэффективности.

Клиническая декомпенсация этой группы больных часто происходит и без развития напряженного пневмоторакса. Поэтому любое показание для применения вентилиции с положительным давлением у больных со вторичным спонтанным пневмотораксом должно автоматически быть показанием для дренирования плевральной полости.

В большинстве случаев в раннем периоде показано проведение плевродеза для предупреждения рецидива. Исключение составляют больные, ожидающие трансплантации легких (так как сращения могут значительно затруднить извлечение легкого и увеличить кровопотерю), а также больные с опухолями или инфекциями, при которых невозможно полностью расправить легкое [66]. Показания к хирургическому лечению, преимущественно ВАТО, соответствуют общим показаниям при пневмотораксе.

А.К. Письменный и соавт. разработали алгоритм хирургической тактики при спонтанном пневмотораксе, который целесообразно использовать в повседневной практике (рис. 5) [355].

А.С. Miller сформулировал основные положения по ведению спонтанного пневмоторакса [7]:

- ведение больных в первую очередь должно быть построено на симптомах и на том, имеется ли в период лечения подтвержденная легочная патология;
- полный коллапс легкого на рентгенограмме органов грудной клетки не является сам по себе экстренной ситуацией;

– простая аспирация является предпочтительным методом, особенно если производящий манипуляции доктор не является квалифицированным пульмонологом;

– интервенция должна производиться тогда, когда при первичном пневмотораксе имеется утечка воздуха в плевральной полости в течение 5 дней. Более длительное консервативное лечение может быть использовано в случаях вторичного пневмоторакса в зависимости от тяжести сопутствующей патологии легких. Ослабленные пациенты с персистирующей утечкой воздуха могут быть успешно вылечены пролонгированным дренажным катетером с клапаном. В случаях, где дренаж успешен, показан тальковый плевродез;

– риск рецидива при первичном пневмотораксе составляет всего 30%. Следует избегать ранней активной хирургической тактики, которую неоправданно стали применять в последнее время;

– эффективное лечение пневмоторакса (персистирующая утечка воздуха, профилактика рецидива) обычно может быть произведено торакоскопически, желательнее торакальным хирургом;

– до сих пор точно неизвестно, улучшает ли ведение пациентов возрастающее использование МСКТ;

– теория о том, что первичный пневмоторакс возникает вследствие разрыва субплевральных пузырей, сохраняет свою актуальность и в настоящее время;

– на раннем этапе лечения обязательна консультация непрофильных специалистов пульмонологом и, в свою очередь, пульмонолога торакальным хирургом, особенно у пациентов с плохим дыхательным резервом.

Анализ литературы позволяет отметить, что сложившийся комплексный подход к диагностике и лечению спонтанного пневмоторакса во многом не утратил своей актуальности, и его целесообразно учитывать при ведении больных:

– лечение должно проводиться дифференцированно в зависимости от степени коллапса легкого [356];

– выбор метода лечения зависит от типа пневмоторакса, степени спадения легочной ткани, осложнений [357];

– последовательное применение методов лечения «от простого к сложному» [358];

– активная тактика на расправление легкого: пункция, дренирование, торакотомия (не позже 3–5-го дня) [359];

– дифференцированный подход к выбору хирургической тактики [360];

– применение торакоскопии для выбора тактики [361];

– основной метод – дренирование плевральной полости во втором межреберье по среднеключичной линии дренажной трубкой >5 мм. При неэффективности в течение 4–5 дней – торакотомия с парietальной плеврэктомией [362, 363].

10.3. Неспонтанный пневмоторакс

Травматический пневмоторакс

Как тупая, так и проникающая травма грудной клетки может привести к пневмотораксу. Механизм его развития при проникающей травме связан с попаданием

воздуха из атмосферы через рану грудной стенки или через рану висцеральной плевры из дыхательных путей. При тупой травме пневмоторакс развивается также в результате разрыва висцеральной плевры вследствие повышения альвеолярного давления или ее ранения сломанными и сместившимися ребрами.

Клинические проявления пневмоторакса зачастую перекрываются симптомами, связанными с самой травмой и ее последствиями для других окружающих тканей и органов. Поэтому пневмоторакс должен быть заподозрен у всех больных с механизмом травмы, который способен его вызвать.

Диагноз ставится на основании рентгенографии грудной клетки в положении стоя или лежа на боку (рис. 6).

Мультиспиральная КТ позволяет выявить многие так называемые скрытые пневмотораксы, невидимые на рентгенограммах [364]. Имеются данные об успешном применении УЗИ для диагностики травматического пневмоторакса [365, 366].

В большинстве случаев лечение травматического пневмоторакса начинают с дренирования плевральной полости. У больных с травматическим пневмотораксом вследствие частого сочетания с гемотораксом рекомендуется выбор трубок большого диаметра (9–12 мм). Тем не менее при наличии показаний, связанных с травмой других органов, необходимо хирургическое лечение. Два наиболее тяжелых диагноза, требующих немедленной торакотомии, это: 1) перелом и/или отрыв трахеи и крупных бронхов (обычно сопутствующие передним или боковым переломам одного или более из первых трех ребер – у большинства больных будет как минимум гемоторакс) [367]; 2) травматический разрыв пищевода с характерным повышением уровня амилазы в плевральной жидкости [301].

М.Н. Вауманн указал на следующие основные положения в ведении больных с неаэрогенным пневмотораксом [7]:

- пневмоторакс является второй по частоте причиной манифестации болей в грудной клетке после перелома ребер;
- от 29 до 72% травматических пневмотораксов могут быть скрытыми и требуют проведения МСКТ грудной клетки для дообследования с целью выявления другой патологии, включая гемоторакс;
- наличие подкожной эмфиземы, легочной контузии или перелома ребер у пациента с травмой может свидетельствовать о скрытом пневмотораксе;
- травматический пневмоторакс обычно требует дренажа в грудной клетке, но хорошо отобранные пациенты могут прицельно наблюдаться;



Рис. 6. Двусторонний посттравматический пневмоторакс. Разрыв грудино-ключичного сочленения справа. Состояние после дренирования плевральных полостей (справа легкое развернуто полностью, слева – частично). Рентгенограмма органов грудной клетки.

— травматический пневмоторакс у большинства пациентов на ИВЛ требует постановки дренажа.

10.4. Ятрогенный пневмоторакс

Ятрогенный пневмоторакс, возможно, наиболее часто встречающийся вид пневмоторакса. Описаны случаи его возникновения при проведении следующих процедур: трансторакальная тонко- и толстоигольная биопсия, пункция и катетеризация подключичной вены, торакоцентез, трансбронхиальная легочная биопсия, ИВЛ с положительным давлением (рис. 7), медиастиноскопия, межреберные новокаиновые блокады, установка тонких назогастральных зондов, а также различные торакальные операции [301].

Клинические симптомы, связанные с пневмотораксом, которые возникли после проведения описанных выше манипуляций, и/или необъяснимое внезапное ухудшение состояния у больных на ИВЛ должны заставить лечащего врача провести необходимые диагностические мероприятия по исключению пневмоторакса, прежде всего рентгенографию и, при необходимости (и возможности), МСКТ грудной клетки.

При выборе метода лечения нужно принимать во внимание множество факторов, включая этиологию, симптоматику, размер пневмоторакса и степень дыхательной недостаточности больного. В связи с тем, что пневмоторакс вызван манипуляцией, риск его рецидива мал. Поэтому плевротомия в основном не показана. При малых бессимптомных пневмотораксах достаточно простого наблюдения. Для больших пневмотораксов или при выраженной симптоматике у ходячих больных, находящихся под наблюдением, возможна аспирация или катетеризация тонкими дренажами. Пневмоторакс на фоне баротравмы или в результате инвазивной процедуры у больного на ИВЛ с положительным давлением является показанием к немедленному стандартному дренированию плевральной полости.

Показания к хирургическому лечению, преимущественно ВАТО, соответствуют общим показаниям при пневмотораксе. Необходимо помнить о возможности сочетания пневмоторакса с повреждением пищевода в результате эндоскопии или дилатации, поэтому при подозрении следует исключить данный диагноз путем эндоскопии или рентгеноскопии [66].

По мнению М.Н. Baumann, при ятрогенном пневмотораксе целесообразно руководствоваться следующими основными положениями [7]:

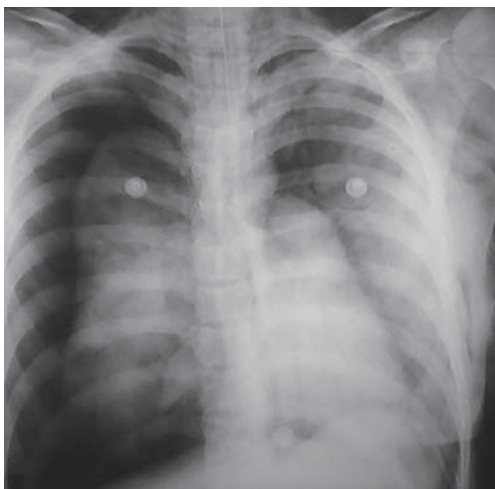


Рис. 7. Пневмоторакс при проведении ИВЛ при синдроме Мендельсона.

– в большинстве случаев ятрогенный пневмоторакс вызван трансторакальной пункционной биопсией легких, катетеризацией подключичной вены, торакоцентезом, трансбронхиальной биопсией легких, биопсией плевры или ИВЛ;

– ятрогенный пневмоторакс должен подозреваться у любого пациента с ухудшающимся кардиопульмональным статусом сразу после процедуры и в течение нескольких дней после процедуры;

– маленькие прицельные повреждения легких и большие глубокие повреждения вследствие трансторакальной биопсии легких сопровождаются большим риском ятрогенного пневмоторакса;

– риск смертности в 2,6 раза больше у пациентов, страдающих ятрогенным пневмотораксом, чем у пациентов без ятрогенного пневмоторакса. Ассоциированные факторы риска развивающегося ятрогенного пневмоторакса в палате интенсивной терапии включают СПИД в анамнезе, диагноз респираторного дистресс-синдрома, кардиогенного отека легких, постановку центрального венозного катетера или использование инотропного препарата в течение 24 ч после выявления пневмоторакса;

– простое наблюдение и постановка маленького дренажа грудной стенки могут вылечить ятрогенный пневмоторакс. Использование грудного дренажа рекомендовано для больших пневмотораксов, у симптоматических пациентов, пациентов с хронической обструктивной болезнью легких и на ИВЛ.

10.5. Напряженный пневмоторакс

Любой закрытый пневмоторакс из-за разрыва висцеральной плевры может перейти в напряженный пневмоторакс, который развивается в случае накопления воздуха в плевральной полости под давлением, превышающим атмосферное, и активно сдавливает ипсилатеральное легкое. Это происходит, когда плевральный дефект формирует односторонний клапан, позволяющий воздуху выходить из легкого в плевральную полость, но не обратно. Физиология его развития в конечном счете приводит к сдвигу средостения в противоположную сторону и в дополнение к сдавлению ипсилатерального легкого может значительно ограничить венозный возврат и снизить сердечный выброс, приводя к нестабильной гемодинамике (рис. 8).

Если напряженный пневмоторакс не лечить, это приведет к сердечной и дыхательной недостаточности, поэтому он является угрожающим жизни экстренным состоянием. Будет ошибкой ожидать рентгенологического подтвержде-



Рис. 8. Напряженный пневмоторакс слева. Рентгенограмма органов грудной клетки.

ния диагноза при наличии неотложных показаний для дренирования плевральной полости у декомпенсированного больного при подозрении на напряженный пневмоторакс. Диагноз у таких больных обычно ставится на основании клинических данных: дыхательная недостаточность в сочетании с гипотензией, расширенными яремными венами, односторонний перкуторный гиперрезонанс, смещение и изгиб трахеи.

Если больной находится в состоянии дыхательной недостаточности и нет условий для экстренного дренирования плевральной полости, установка внутривенного катетера калибра 12–16 во втором межреберье по срединно-ключичной линии переводит напряженный пневмоторакс в открытый. После декомпрессии дренирование может быть произведено в обычном порядке [66].

Напряженный пневмоторакс может произойти при спонтанном и травматическом пневмотораксе. Как бы то ни было, пациенты на ИВЛ имеют напряженный пневмоторакс чаще [7].

Напряженный пневмоторакс – экстренная проблема, которую предпочтительно диагностировать клинически и лечить постановкой дренажа до радиологического подтверждения. Ожидание радиологического подтверждения увеличивает летальность [7].

Особая ситуация возникает при сочетании пневмоторакса и плеврального выпота. R.W. Light рекомендует учитывать следующие важные положения [7]:

- когда жидкость или воздух находится в плевральной полости, легкое уменьшается, или гемоторакс увеличивается, или возможна комбинация этих двух событий;
- когда пациент находится в положении стоя, наличие жидкости в плевральной полости влияет в большей степени на нижние доли легких, в то время как наличие воздуха в плевральной полости проявляется больше в области верхних долей;
- когда производится торакоцентез, жизненная емкость увеличивается на 20 мл за каждые 100 мл удаленного выпота, но возможны индивидуальные вариации;
- торакоцентез оказывает различное влияние на состав газов крови;
- толерантность к физической нагрузке у многих пациентов с выпотом не улучшается после терапевтического торакоцентеза;
- наличие плеврального выпота может привести к инверсии диафрагмы, что ассоциировано с зафиксированным диспноэ;
- плевральный выпот может сдавливать сердце и уменьшать сердечный выброс.

Асбестообусловленные болезни плевры включают ограниченные плевральные бляшки, диффузное утолщение плевры, доброкачественный асбестовый плевральный выпот, дисковидный ателектаз (A.W. Musk, N.H. de Klerk [7]).

Ограниченные плевральные бляшки

Ограниченные плевральные бляшки – это отдельные участки гиалинового или кальцифицированного плеврального фиброза, которые почти всегда билатеральные и располагаются на париетальной плевре в грудной стенке, диафрагме или средостении, но могут также быть в междольевых щелях, рентгенологически имитируя злокачественные новообразования легких. Плевральные бляшки на висцеральной плевре ассоциированы с патологией подлежащего легкого с исходящими от них интерстициальными фиброзными линиями, из-за чего их называют «волосатые» бляшки. Они служат наиболее частым проявлением ингаляции асбестом в анамнезе. Чаще они образуются кзади и латерально от контуров VIII–X ребер и редко в реберно-диафрагмальных углах. При длительном течении бляшки могут кальцифицироваться. Частота выявления бляшек варьирует в зависимости от использованных методов диагностики: при МСКТ частота выявления бляшек значительно выше. Экспозиции тальком и каолином также могут вызывать плевральные бляшки. Чаще всего они протекают асимптоматично и обнаруживаются случайно при радиологическом исследовании, существуют ассоциации с грудной болью, протекающей подобно стенокардитической. Нет свидетельств, что бляшки могут приводить к экспираторной одышке или способствовать развитию патологии органов дыхания [7].

Диффузное утолщение плевры

Диффузное утолщение плевры является состоянием экстенсивного, активного и прогрессирующего плеврального фиброза с вовлечением висцеральной плевры. При длительном течении также может происходить кальцификация. Менее специфично это состояние для асбестоза, поскольку другая патология, вызывающая экссудативные плевриты (например, эмпиема, гемоторакс), также может приводить к утолщению плевры. В отличие от плевральных бляшек диффузное утолщение плевры способно приводить к выраженной клинике, проявляющейся уменьшением легочного объема и одышкой, особенно при билатеральном утолщении плевры [7]. Ассоциации с грудной болью не описано.

Доброкачественный асбестовый плевральный выпот

Экссудативный плеврит у пациентов, подвергшихся экспозиции асбестом, особенно с крокидолитом, отмечен при более короткой экспозиции, чем у лиц с мезотелиомой. При существенных объемах экссудативный плеврит может приводить к напряженной одышке, особенно при наличии сопутствующих заболеваний. Клиника может инициироваться плевральными болями. Наличие лихорадки, потливости и других симптомов должно настораживать в связи с возможной другой воспалительной или неопластической причиной. При диагностике причин имеющейся клинической картины следует учитывать возможность другой патологии, в том числе способной вызвать наблюдаемые симптомы, в частности необходим забор клеток на исследование атипии для дифференциальной диагностики со злокачественной мезотелиомой. В дальнейшем за выпотом может следовать диффузное утолщение плевры.

Дисковидный ателектаз

Дисковидный ателектаз — это процесс, происходящий в легочной паренхиме, близкой к зоне утолщения плевры, в которой легочная ткань подвергается плевральному или субплевральному фиброзу [7].

В диагностическом процессе легочной патологии, обусловленной экспозицией асбестом, используют как стандартную рентгенографию органов грудной клетки в двух проекциях, так и МСКТ и МРТ (чувствительность согласно проведенным исследованиям 95–100%). Для дифференциальной диагностики между доброкачественным и злокачественным процессами применяется ПЭТ. Для ориентировки врача в локализации зоны поражения при постановке межреберных катетеров у пациентов с выпотом и утолщением плевры, подтвержденным радиологически, используется УЗИ. Кроме того, используются тесты оценки легочной функции, а также тест ингалированного оксида азота: у пациентов с болезнями, вызванными асбестозом, концентрация оксида азота в выдыхаемом воздухе выше. Тест неинвазивный, представляет интерес, но его значимость не до конца изучена [7].

Основопологающим является постановка правильного диагноза. Ограниченные плевральные бляшки не требуют специфического лечения. В то же время при диффузном утолщении плевры на первое место выходит дифференциальный диагноз между первичным и вторичным злокачественным процессом, особенно часто это касается десмопластической злокачественной мезотелиомы. Это очень важно, так как определяет дальнейшую тактику ведения. С целью увеличения легочного объема и улучшения вентиляции больным показана декортикация легкого. В случае диагностики мезотелиомы или вторичных опухолей показана специфическая терапия. При доброкачественном асбестовом выпоте на первом месте также стоит дифференциальная диагностика и исключение другой патологии, после чего больным показаны аспирация и дренирование выпота, а также возможен тальковый плевродез (мини-инвазивно). Для дисковидного ателектаза не существует специфического лечения, однако в таких случаях требуется исключить периферический рак легкого.

А.В. Musk, N.H. de Klerk выделили следующие основные положения при асбестообусловленных болезнях плевры [7]:

– главное значение ограниченных плевральных бляшек заключается в том, что они являются индикаторами асбестовой экспозиции. Они вызывают небольшое ухудшение функции легких и статистически ассоциированы с болью в грудной клетке с признаками ишемической болезни сердца;

– диффузное утолщение плевры включает висцеральную и париетальную плевру и может вызывать значительное ухудшение функции легких и давать увеличение одышки при физической нагрузке;

– доброкачественный асбестовый выпот – это экссудативный выпот, следующий за экспозицией с асбестом, но не имеющий специфических признаков и являющийся диагнозом исключения;

– доброкачественный асбестовый выпот может носить рецидивирующий характер и следовать за диффузным утолщением плевры.

Впервые об опухоли плевры сообщил J. Lietand в 1776 г., а первое ее гистологическое описание сделал E. Wagner в 1870 г. [370, 371]. Первые работы по гистологическим формам опухолей плевры, доброкачественному варианту, гистогенезу их были опубликованы в 1927–1942 годах [372, 373].

Злокачественная мезотелиома плевры развивается из мультипотентных мезотелиальных клеток и характеризуется поражением париетальной плевры, а затем – висцеральной плевры [4, 374]. Она является высокоагрессивной опухолью [375].

Опухоли плевры бывают первичными (собственно органные) и вторичными (патологическая инфильтрация чужих злокачественных клеток). Первичные опухоли могут исходить из мезотелиальных клеток, расположенных на базальной мембране, а также из подлежащей сложно построенной соединительной ткани. Первичные опухоли могут быть доброкачественными и злокачественными. Наиболее частая первичная злокачественная опухоль плевры – злокачественная мезотелиома. Очень редко встречаются первичные саркомы из элементов соединительной ткани плевры и лимфомы.

Вторичные злокачественные опухоли плевры в большинстве своем являются метастатическими. Самые частые среди них вызваны метастазами рака легкого, молочной железы, карциномы яичников, толстой кишки и лимфомы.

12.1. Эпидемиология

В структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями мезотелиома составляет 0,16%, а в структуре смертности – 0,38% [376, 377]. Заболеваемость мезотелиомой плевры, по данным российских авторов, составляет 2–9 на 100 000 населения: среди мужчин – 15–20, среди женщин – 3 [378, 379]. Есть данные о частоте злокачественной мезотелиомы плевры на 1 млн. населения: в США – 15, в Европе – 18 (в Великобритании – 33, в Голландии – 30, в Германии – 15), в Японии – 7, в Австралии – 40 [374]. Ежегодно в США регистрируются 1100 случаев мезотелиомы [376]. По другим источникам информации уровень ежегодно выявляемых мезотелиом в США составляет 2300 человек [301]. Заболеваемость мезотелиомой непрерывно растет [301, 374, 380, 381]. Аналогичная ситуация отмечается в Норвегии, Швеции, Дании, Англии, Австрии, России [382]. Рост заболеваемости у мужчин в США

составляет 13% в год [383]. Опухоли стали также чаще развиваться у женщин и детей [383]. Как причина смерти мезотелиома встречается в 0,06% случаев, но у рабочих, связанных с производством полирующих материалов, – 8,8%, у рабочих асбестовых заводов – 6,9%, у шахтеров – 0,19% [384]. Предполагаемое количество смертей от злокачественной мезотелиомы плевры в ближайшие 40 лет в США – 72 000, в Европе – 250 000, в Японии – 103 000, в Австралии – 30 000 [374, 379]. Мезотелиома плевры составляет 57,1% среди всех опухолей мезотелия [377]. Средний возраст больных мезотелиомой 50–70 лет [383].

12.2. Классификация

Гистологическая классификация Всемирной организации здравоохранения первичных опухолей плевры [385]

I. Мезотелиальные опухоли

1. Диффузная злокачественная мезотелиома

- Эпителиоидная мезотелиома
 - Саркоматоидная мезотелиома
 - Десмопластическая мезотелиома
 - Двухфазная мезотелиома
2. Локализованная злокачественная мезотелиома
3. Другие опухоли мезотелиального происхождения
- Высокодифференцированная папиллярная мезотелиома
 - Аденоматоидная опухоль

II. Лимфопролиферативные заболевания

1. Первичная лимфома в виде выпота

2. Лимфома, ассоциированная с пиотораксом

III. Мезенхимальные опухоли

1. Эпителиоидная гемангиоэндотелиома

- Ангиосаркома
- 2. Синовиальная саркома
- Монофазная
- Двухфазная
- 3. Солитарная фиброзная опухоль
- 4. Опухоль плевры с кальцификацией
- 5. Десмопластическая круглоклеточная опухоль

12.3. Мезотелиальные опухоли

12.3.1. Диффузная злокачественная мезотелиома плевры (мезотелиома)

Диффузная злокачественная мезотелиома – злокачественная опухоль плевры из мезотелиальных клеток, демонстрирующая диффузный характер роста на поверхности плевры [385].

Этиология и патогенез

Вдыхаемая органическая пыль может вызывать заболевания плевры [7]. Асбест и другие фиброзные силикаты могут вызывать новообразования плевры. Нефиброзные минералы (свинец, тальк, слюда) вызывают истончение плевры и кальцификацию [7].

Наиболее часто выявляемым фактором риска развития мезотелиом является асбест [66, 102, 386]. Этим термином обозначают группу из 6 кремниевых минералов, которые могут образовывать очень тонкие волокна: хризотил, крокидолит, амозит, антофиллит, тремолит и актинолит [387].

В большинстве индустриальных стран более 90% плевральных мезотелиом у мужчин возникают после предшествующего контакта с асбестом [301, 388]. Подчеркивая взаимосвязь его с мезотелиомой, последнюю называют «индикаторным заболеванием» асбестовой экспозиции [389, 390]. Проявления мезотелиомы фиксируются через 20–50 лет после начала экспозиции. Принимая во внимание период максимального промышленного потребления асбеста, следует ожидать дальнейшего роста частоты мезотелиомы с пиком в 2010–2025 годах [379, 381, 391–393].

В последнее 10-летие профессиональные характеристики больных мезотелиомой изменились: это и рабочие, непосредственно занятые в производстве асбеста, и конечные потребители, часто подвергающиеся воздействию при использовании или обработке асбестосодержащих материалов (например, представители строительных специальностей, электрики, рабочие, обслуживающие отопительные системы). И если профессии с наибольшим риском развития мезотелиомы связаны с использованием асбеста, то в настоящее время риск злокачественных мезотелиом плевры (ЗМП) намного выше среди лиц, занятых в обработке асбестосодержащих материалов [387].

Мезотелиома, формирующаяся под влиянием окружающей среды, обусловлена либо «природным» воздействием асбеста в районах, где этот минерал (в основном тремолит) является геологическим компонентом почвы (Турция, Корсика, Кипр, Новая Каледония) или часто используется для побелки стен домов, либо близостью асбестовых шахт или фабрик [394, 395]. Описано парaproфессиональное воздействие асбеста на членов семей рабочих, контактирующих с этим минералом, в основном из-за частиц, осевших на одежде [387].

Для мезотелиомы существует зависимость доза–эффект, но отсутствует «порог» кумулятивной дозы, ниже которого не будет риска развития заболевания [396]. Средний латентный период для ЗМП после воздействия асбеста составляет 40 лет (от 15 до 67 лет). В анализе 1690 случаев латентный период в 99% был >15 лет [397].

Среди используемых в современной промышленности волокон крокидолит и амозит более канцерогенны в отношении плевры, чем хризотил. В настоящее время нельзя исключать канцерогенную активность и коротких волокон асбеста [387]. Общая атрибутивная доля злокачественных мезотелиом плевры среди случаев асбестоза превышает 80% у мужчин и меньше 40% у женщин.

Есть некоторые различия характеристик асбестассоциированной и спонтанной мезотелиомы плевры (табл. 1).

Таблица 1. Противопоставление характеристик асбестиндуцированной и спонтанной мезотелиомы плевры [4]

Критерий	Асбестиндуцированная форма	Спонтанная форма
Анамнез/экспозиция	Экспозиция асбестом	–
Возраст, годы	>60	~40
Разделение по полу, М : Ж	8 : 1	1 : 1
Относительная частота, %	~90	~10

Кроме асбеста, в генезе мезотелиомы плевры придается значение и другим химическим факторам: минералам эриониту, фторэдениту, бериллию, жидкому парафину, меди, никелю, резине, кремнезему, саже, полиуретану, этиленоксиду, диэтилстильбэстролу и др. [379, 398–400]. Изучается роль вирусов МС-29 птичьего лейкоза, SV-40 (Simian virus, 40) в развитии мезотелиомы [7, 66, 102, 385, 400–402]. Не исключена возможность влияния генетических поломок [403, 404].

По мнению J.R. Testa et al., генетические нарушения в патогенезе мезотелиомы плевры подтверждаются рядом результатов научных исследований [7]:

– цитогенетический анализ выявил у большинства человеческих мезотелиом комплекс кариотипов с аккумуляцией экстенсивных анеуплоидов и структурных перестановок множественных хромосом;

– несмотря на значительный геномный разброс среди мезотелиом, найден набор возвратных геномных дисбалансов, включая делеции коротких плечей хромосом 1, 3, 9 и длинных плечей 6, 13, 15. Также была обнаружена потеря копии хромосомы 22 – наиболее частое изменение; потеря хромосом 4 и 17 и получение хромосомы 7 и короткого плеча хромосомы 5;

– в исследованиях по разметке делеций обнаружена группа часто делящихся мест в различных хромосомах, определяющих положение предполагаемых генов супрессии опухолевого роста, которые приводят к развитию и/или прогрессии мезотелиомы;

– генетическая предрасположенность может способствовать тому, что некоторые индивидуумы становятся более восприимчивы к волоконным минеральным канцерогенам.

В развитии мезотелиом придается значение ионизирующему излучению, хроническим воспалительным процессам, а также патологическим изменениям, ведущим к интенсивному рубцеванию плевры, искусственным (огнеупорным керамическим) волокнам [66, 102, 385, 387, 400, 401, 405, 406].

Определенная фракция волокон асбеста во вдыхаемом воздухе навсегда задерживается в легочной ткани и может выходить в плевральное пространство. Большинство этих волокон не вызывают тканевой реакции, т.е. не отграничиваются организмом и в течение многих лет воздействуют на прилежащие мезотелиальные клетки, вызывая повреждения ДНК, что в конце концов может привести к их злокачественному перерождению с развитием нерегулируемой пролиферации и резистентности к апоптозу [102, 407]. Небольшое количество волокон асбеста индуцируют скопление

моноцитов и инкапсулируются многоядерными макрофагами. Этот процесс ассоциирован с отложениями белка и железа из гемоглобина, приводящими к формированию ферругинозных телец [385].

Патологическая анатомия (макроскопическая картина)

Опухоль характеризуется инфильтрирующим диффузным ростом. Макроскопически диффузная мезотелиома представлена узлами различного размера, сливающимися друг с другом, мягкой консистенции, с характерным «сальным» блеском, с возможными участками желтоватого или красноватого цвета, с поражением, как правило, и висцеральной, и париетальной плевры. Процесс распространяется далее по междолевым щелям и тогда выглядит как плотный инфильтрат, который окутывает часть легкого или всё легкое, варьируя по толщине от нескольких миллиметров до 10–15 см [102, 383]. Мезотелиома отличается медленным, но агрессивным ростом, сопровождаясь скоплением в плевральной полости серозно-фибринозного, серозно-геморрагического, геморрагического экссудата, иногда полости имеют желатиноподобное содержимое [381]. Злокачественная мезотелиома плевры нередко прорастает в перикард, средостение, грудную стенку, диафрагму и брюшину, почти всегда метастазирует по лимфатическим путям, реже гематогенно [381]. Частота поражения различных отделов париетальной плевры примерно одинакова, у большинства (до 60%) наблюдается правосторонняя локализация.

Анализ литературных данных и собственных наблюдений позволяет отметить следующие особенности роста мезотелиомы плевры:

- локально-регионарный рост с распространением уни- и мультифокально, вдоль междолевых щелей, с инвазией в легкое, диафрагму, перикард, грудную стенку (особенно вдоль вколов иглы или мест хирургической биопсии), часто заполняя всю внутреннюю полость грудной клетки;
- поражение одного гемиторакса с тенденцией к формированию в плевральной полости плотной, похожей на плевральные наложения массы, инвагинацией ее между долями легкого, спаиванием плевральных листков;
- возможность распространения на другую плевральную полость;
- относительно медленный рост;
- накопление в плевральной полости в отдельных ее участках серозного, фибринозного, геморрагического экссудата с изменяющимся объемом, а также желатиноподобной жидкости;
- возможность имплантационных метастазов;
- возникновение отдаленных метастазов в печени, легких, почках, надпочечниках, костях.

Клиническая классификация

Стадирование осуществляется согласно классификации TNM (6-й пересмотр) International Mesothelioma Panel и Union for International Cancer Control (табл. 2, 3) [385]. Не утратили своего значения классификации E. Butchart (1976), Bigham (D.J. Sugarbaker) (1993) (табл. 4, 5) [408–411].

Таблица 2. Классификация TNM мезотелиомы плевры (6-й пересмотр)

Tx	Недостаточно данных для оценки первичной опухоли
T0	Первичная опухоль не определяется
T1	Опухоль поражает висцеральную плевру на стороне поражения с вовлечением висцеральной плевры или без ее вовлечения
T1a	Опухоль вовлекает париетальную плевру (медиастинальную, диафрагмальную) на стороне поражения, но не распространяется на висцеральную плевру
T1b	Опухоль вовлекает париетальную плевру (медиастинальную, диафрагмальную) на стороне поражения, имеется очаг опухоли на висцеральной плевре
T2	Опухоль распространяется на любую поверхность плевры на стороне поражения с любым из следующих осложнений: сливается с висцеральной частью опухоли (включая образование фистулы); распространяется на диафрагмальную мышцу; распространяется на легочную паренхиму
T3	Опухоль распространяется на любую поверхность плевры на стороне поражения с любым из следующих осложнений: распространяется на внутригрудную фасцию; распространяется на жировую ткань средостения; локально распространяется на мягкие ткани грудной стенки; распространяется на перикард без сквозного поражения стенки
T4	Опухоль распространяется на любую поверхность плевры на стороне поражения с любым из следующих осложнений: диффузное или многофокусное распространение на мягкие ткани грудной стенки; любое поражение ребер; распространение через диафрагму в брюшную полость; распространение на любой орган средостения; прямое врастание в контралатеральную плевру; поражение позвоночника; распространение на внутреннюю поверхность перикарда; экссудат в перикарде с опухолевыми клетками; врастание в миокард; врастание в плечевое сплетение
Nx	Недостаточно данных для оценки регионарных л/у
N0	Нет признаков метастатического поражения регионарных л/у
N1	Метастазы в перибронхиальных л/у и/или л/у корня легкого на стороне поражения
N2	Метастазы в бифуркационных л/у, и/или внутренних грудных л/у, или медиастинальных л/у на стороне поражения
N3	Метастазы в контралатеральных л/у: медиастинальных, внутренних грудных, или л/у корня легкого, и/или надключичных или прескаленных л/у
Mx	Недостаточно данных для определения отдаленных метастазов
M0	Нет признаков отдаленных метастазов
M1	Имеются отдаленные метастазы

Обозначения: л/у – лимфатические узлы; М – отдаленные метастазы; N – регионарные лимфатические узлы; T – первичная опухоль; T3 – местное распространение, потенциально резектабельная опухоль; T4 – местное распространение, технически нерезектабельная опухоль.

Таблица 3. Группировка по стадиям

Стадия	T	N	M	Стадия	T	N	M
IA	T1a	N0	M0	IV	T	N3	M0
IB	T1b	N0	M0		T4	N	M0
II	T2	N0	M0		T	N	M1
III	T1, T2	N1	M0				
	T1, T2	N2	M0				
	T3	N0, N1, N2	M0				

Таблица 4. Классификация мезотелиомы плевры [408]

Стадия	Характеристика процесса
I	Опухоль не выходит за пределы ипсилатеральной плевральной полости: париетальная плевра, легкое, перикард, диафрагма
II	Опухоль инвазирует грудную стенку или вовлекает органы средостения, противоположную медиастинальную плевру, поражены лимфоузлы средостения
III	Опухоль пенетрирует диафрагму, вовлекая брюшину, вовлечена противоположная плевра. Поражены лимфоузлы за пределами грудной полости
IV	Отдаленные гематогенные метастазы

Таблица 5. Классификация мезотелиомы плевры [409–411]

Стадия	Для оценки распространения (1993)	Для оценки прогноза и показаний к отдельным методам лечения (1997)
I	Опухоль не выходит за пределы ипсилатеральной плевральной полости: париетальная плевра, легкое, перикард, диафрагма. Прорастание в грудную стенку только в местах выполнения биопсии	Полностью резектабельна
II	Опухоль не выходит за пределы ипсилатеральной плевральной полости: париетальная плевра, легкое, перикард, диафрагма. Прорастание в грудную стенку в местах выполнения биопсии. Поражение ипсилатеральных лимфоузлов (N1–N2)	На грани операбельности и/или интраплевральное поражение лимфоузлов
III	Распространение опухоли на грудную стенку, средостение, сердце (распространение через диафрагму на брюшину). Поражение лимфоузлов (N3)	Локальное расширение и экстраплевральное распространение
IV	Отдаленные гематогенные метастазы	—

Клиническая характеристика

Семиотика злокачественных мезотелиом плевры неспецифична. Клиническая картина при различных гистологических вариантах злокачественной мезотелиомы и на ранних стадиях сходная. Первыми проявлениями, как правило, бывают боль в грудной клетке при дыхании и повышение температуры тела. Отмечается быстрое накопление в плевральной полости геморрагического экссудата, сопровождающееся одышкой [412, 413]. В начале развития заболевания боль локализованного характера и непостоянная. Затем нарастает и становится интенсивной, упорной по мере увеличения опухоли в размерах и прорастания в окружающие органы и ткани, симулируя при этом межреберную невралгию. Если опухоль локализуется в области верхушки легкого, то отмечается иррадиация боли в лопатку, плечевой сустав, руку на стороне поражения. Поражение опухолью реберной плевры чаще сопровождается болями в грудной клетке. При прорастании купола плевры появляются синдром Горнера, боли в грудной клетке и надключичной области. А если опухоль исходит из медиастинальной плевры, то при ее росте развивается компрессионный синдром — одутловатость лица и шеи, чувство стеснения за грудиной, расширение поверхностных вен грудной стенки. При выраженном процессе наиболее частые симптомы —

одышка, диспноэ (обычно в результате большого количества жидкости в плевральной полости) и боль в грудной клетке. Они могут быть ассоциированы с конституциональными симптомами, особенно с потерей массы тела и утомляемостью. Дополнительные симптомы включают кашель, гипертермию, потливость, слабость, отсутствие аппетита вплоть до анорексии. Нехарактерными и нечастыми симптомами являются миалгия, афония, дисфагия, вздутие живота, тошнота и неприятный вкус во рту, а также спонтанный пневмоторакс, рост в виде опухолевидного образования в легком с его сегментарным или лобарным коллапсом, поражение гортанного нерва или сдавление верхней полой вены в результате инвазии в средостение. При осмотре можно выявить сглаженность межреберных промежутков и отсутствие изменения формы грудной клетки при дыхании после эвакуации экссудата. В поздних стадиях отмечается уменьшение объема и подвижности гемиторакса. При перкуссии – укорочение перкуторного звука и отсутствие дыхательной экскурсии легких. При аускультации дыхательные шумы прослушать, как правило, не удастся из-за выраженного утолщения плевры. Распространение через диафрагму может привести к обсеменению брюшины и асциту, что часто находят на аутопсии. Изредка это вызывает неуверенность относительно расположения первичного очага. Симптомы, вызванные метастазами в лимфоузлах, изредка являются превалирующими в клинической картине мезотелиомы. Гематогенные метастазы плевральной мезотелиомы могут быть найдены в легких, печени, надпочечниках, костях, мозге или почках, хотя клиническая картина мезотелиомы в качестве метастатического заболевания является редкой [66, 102, 385].

Скрининг при выявлении злокачественных мезотелиом плевры

На сегодняшний день отсутствуют методы скрининга злокачественных мезотелиом плевры (класс рекомендаций 1B). До сих пор не доказана медицинская эффективность при широкомасштабном скрининге лучевых методов, биомаркеров. Это касается в том числе МСКТ [414]. Позитронно-эмиссионная томография и МРТ используются при ведении больных злокачественной мезотелиомой для дифференциации ее с доброкачественными процессами [93]. Не могут пока что служить маркерами для скрининга биомаркеры – растворимые пептиды семейства мезотелина и остеопонтин из-за большого количества ложноположительных результатов [7, 415–417].

Диагностика

Дооперационная диагностика злокачественных мезотелиом – одна из наиболее трудных задач. Она включает:

- анализ жалоб и анамнеза;
- лабораторное исследование (ЛДГ, щелочная фосфатаза, лейкоциты, гиалуронидаза);
- объективное обследование [4]:
 - укорочение перкуторного звука у основания легкого (выпот);
 - уменьшение дыхательных шумов (плевральный выпот);

- уменьшенный гемиторакс и суженные межреберные промежутки на стороне поражения (швартовый тип мезотелиомы плевры);
- пальпируемые массы опухоли в грудной стенке;
- сколиоз на стороне поражения вплоть до болевой, согнутой в сторону позы (манифестирующая стадия);
- асцит (редко);
- тампонада перикарда (редко);
- лучевую диагностику (многоплоскостная рентгеноскопия и рентгенография; МСКТ; МРТ; ПЭТ; ультразвуковая диагностика); ПЭТ необходима для предоперационного стадирования, если планируется резекция [7];
- эндоскопическую диагностику;
- взятие биопсийного материала соответствующего качества;
- верификацию диагноза (гистологические, иммуногистохимические, электронно-микроскопические методы);
- маркеры опухоли (специфический тканевой антиген-полипептид, фрагмент 21-1 цитокератина).

Клинические критерии. Неспецифичны, формируются постепенно и не должны использоваться в отрыве от других диагностических критериев даже при наличии предшествующих контактов с асбестом (класс рекомендаций 1А) [387].

Проведено исследование диагностического значения уровня мезотелий-связанных белков в сыворотке (soluble mesothelin-related peptides, SMRP). Установлено, что уровень SMRP сыворотки можно использовать при диагностике злокачественной мезотелиомы. Интерпретация результатов анализов SMRP должна осуществляться с учетом клинических и лабораторных данных.

Рентгенологические критерии

Обзорная рентгенография является ориентировочным первичным методом диагностики (рис. 1). Требуется детализация рентгенографической информации для того, чтобы заподозрить наличие злокачественной мезотелиомы плевры по следующим

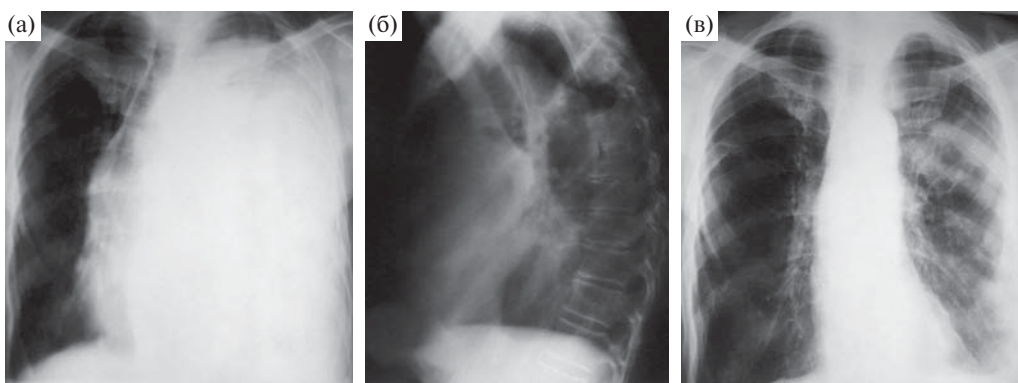


Рис. 1. Больной 69 лет. Злокачественная мезотелиома плевры. а, б – до удаления выпота; в – после удаления выпота.



Рис. 2. Рентгенограмма органов грудной клетки больного с диффузной злокачественной мезотелиомой плевры слева, осложненной гидропневмотораксом.

шим признакам: утолщение париетальной плевры, гидроторакс (и иногда гидропневмоторакс; рис. 2), уменьшение объема гемиторакса, смещение средостения в сторону поражения [418].

Результат надо подтверждать другими методами (класс рекомендаций 1А) [419]. Мультиспиральная КТ позволяет оценить плевральную поверхность и легочную паренхиму [93, 420, 421].

Признаками мезотелиомы плевры на КТ являются диффузное ее утолщение с максимальной выраженностью на уровне IV–VII ребер, с зонами бугристого разрастания в виде узлов или пластинчатого равномерного утолщения, в том числе междолевых щелей [418, 422]. На КТ можно выявить вовлечение в процесс легкого, контралатеральной плевры, перикарда, диафрагмы, поражение лимфоузлов, спинного мозга через межпозвонковые отверстия, уменьшение гемиторакса, смещение средостения. Кроме того, метод позволяет выявить скопление жидкости, которая в основном обнаруживается в нижних отделах или по ходу междолевых щелей, чаще при пластинчатом росте опухолей. Диффузные или нодулярные плевральные утолщения на МСКТ позволяют заподозрить злокачественную мезотелиому (класс рекомендаций 1А) [418, 419].

Иллюстрацией может служить следующее наблюдение.

Больной 31 года. В левом легком визуализируется мягкотканное объемное образование овоидной формы размерами до $70 \times 35 \times 22$ мм, гомогенной структуры, расположенное по ходу верхней трети междолевой борозды. В нижних долях с обеих сторон определяются множественные участки очагового и линейного фиброза (рис. 3).

В правой и левой плевральных полостях определяется выпот на уровне задних базальных сегментов нижних долей, наибольший его переднезадний размер 12,6 мм; средняя плотность выпота 3,8 Н (средняя плотность крови в аорте 41,4 Н) (рис. 4).

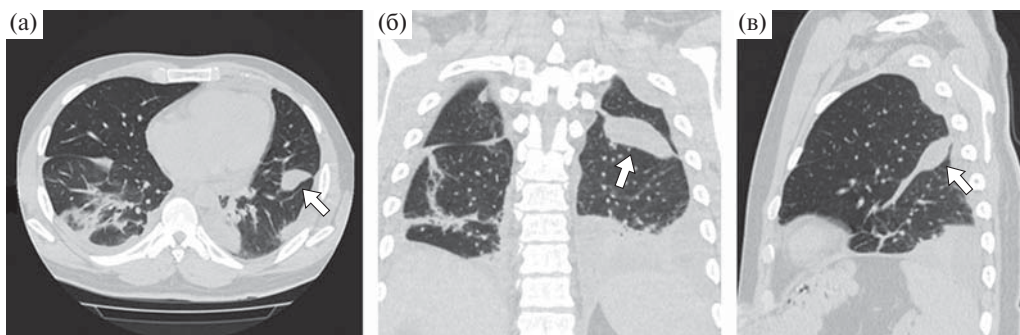


Рис. 3. Больной 31 года. Трансверсальный срез (а) и мультипланарные реконструкции КТ в прямой (б) и левой боковой (в) проекциях органов грудной клетки. Легочное электронное окно. Объемное образование овоидной формы указано стрелкой.

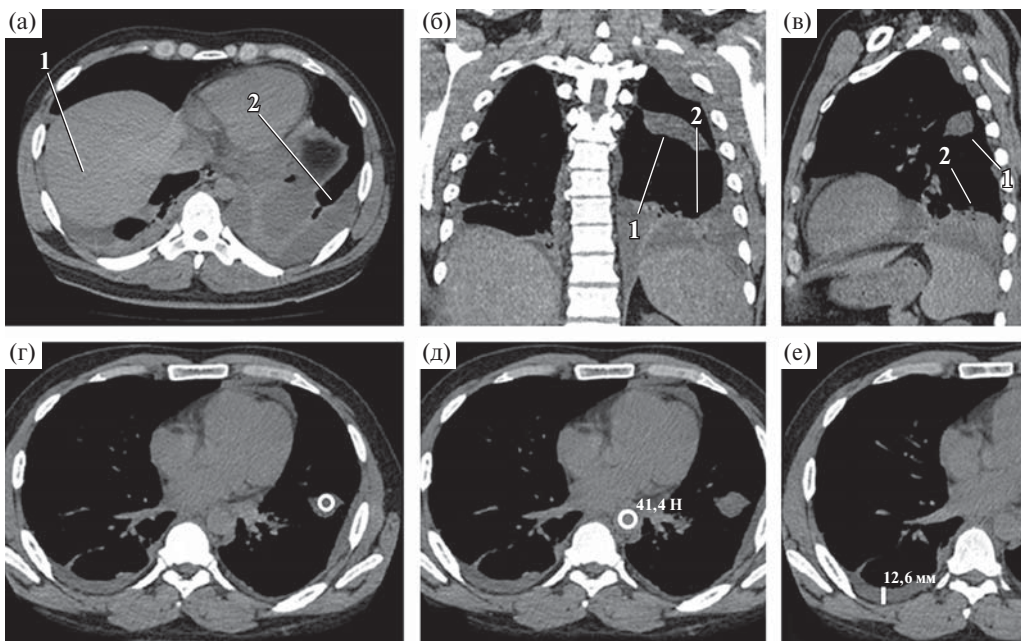


Рис. 4. Больной 31 года. а–в – объемное образование овоидной формы (1), выпот (2); г – плотность объемного образования; д – плотность крови в аорте; е – переднезадний размер выпота. а–в – трансверсальный срез (а) и мультипланарные реконструкции КТ в прямой (б) и левой боковой (в) проекциях органов грудной клетки. Средостенное электронное окно. г–е – трансверсальные срезы.

Виртуальная бронхоскопия: справа просветы бронхов во всех сегментах прослеживаются включительно до субсегментарных, внутренняя их поверхность не изменена (рис. 5, см. на цветной вкладке).

3D-реконструкция: отчетливо визуализируется гладкая неравномерная поверхность объемного образования, определяется распространенность выпота в левой плевральной полости (рис. 6, см. на цветной вкладке).

Мультиспиральная КТ позволяет выявить злокачественную мезотелиому плевры с чувствительностью 93% и специфичностью 87% [423]. Однако данных МСКТ недостаточно для постановки окончательного диагноза [387].

Мультиспиральная КТ является основным методом в диагностике и стадировании злокачественной мезотелиомы плевры (рис. 7, 8).

При оценке T-стадии опухоли МСКТ позволяет выявить признаки прорастания грудной стенки, диафрагмы [379]. По данным МСКТ N-стадирование является ориентировочным методом с точностью 67%, чувствительностью 60%, специфичностью 67% [424].

Магнитно-резонансная томография не является методом диагностики ЗМП (класс рекомендаций 1A) [418]. Она полезна в диагностике прорастания мягких тканей, диафрагмы, что способствует исключению T₄ с чувствительностью 85% и специфичностью 100% [397, 423, 425, 426]. Позитронно-эмиссионная томография

также неинформативна для диагностики ЗМП (класс рекомендаций 1С) [418, 427, 428]. Магнитно-резонансная томография может быть полезна для оценки грудной стенки и плевры на верхушке гемиторакса [429].

Позитронно-эмиссионная томография в первую очередь применяется для выявления как лимфогенного, так и гематогенного метастатического распространения злокачественной мезотелиомы плевры. Данный метод позволяет уточнить и наметить зоны для биопсии.

Сочетание ПЭТ с КТ является одним из методов лучевой диагностики, который позволяет с высокой степенью вероятности стадировать злокачественную мезотелиому плевры на диагностическом этапе.

Ультразвуковая диагностика позволяет уточнить локализацию жидкости и осуществить целенаправленную пункцию для забора материала.

Эндоскопические исследования. Торакоскопия с видеоподдержкой позволяет под контролем зрения получить достаточное количество материала для морфологической верификации диагноза, а также уточнить резектабельность процесса и в отрицательных случаях одномоментно выполнить плевродез. Лапароскопия производится при

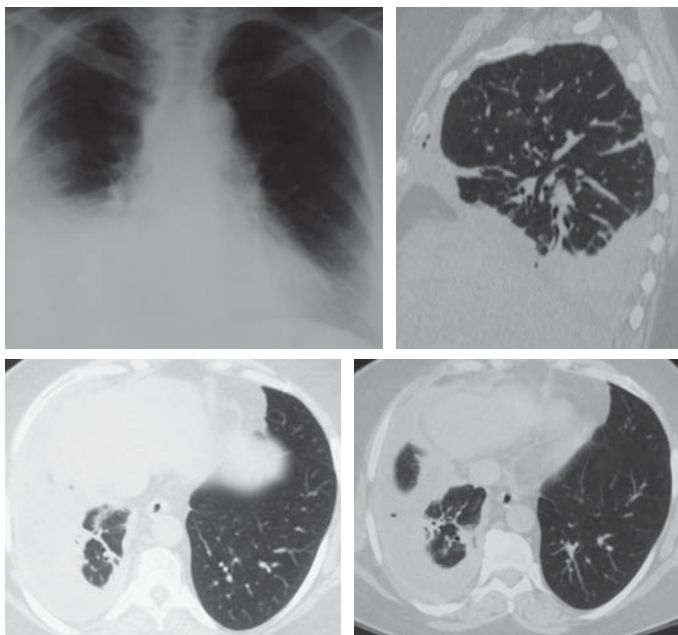


Рис. 7. Больная 55 лет. Диффузная злокачественная мезотелиома плевры правого гемиторакса.

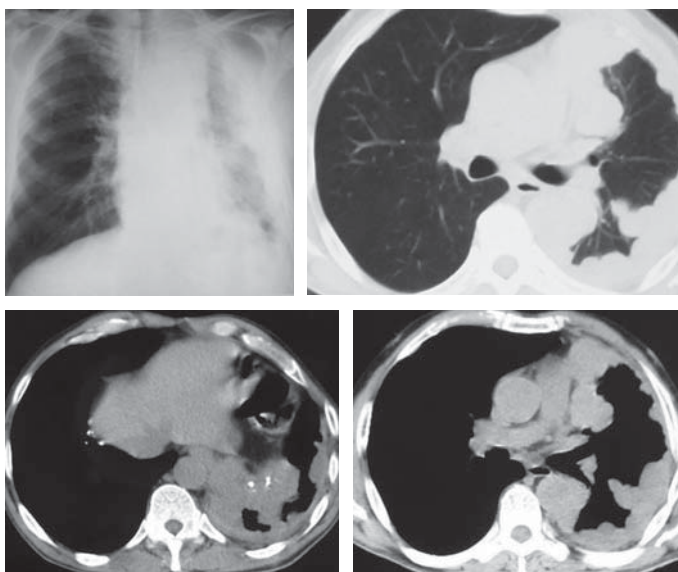


Рис. 8. Больной 59 лет. Диффузная злокачественная мезотелиома плевры левого гемиторакса.



Рис. 9. Рентгенограмма органов грудной клетки больной 39 лет с локализованной злокачественной мезотелиомой плевры справа.

тации опухолевых клеток в грудную стенку и, таким образом, может повлиять на техническую возможность последующей радикальной операции. У больных с запаянной плевральной полостью биопсийный материал может быть взят через разрез длиной 5 см с очень ограниченной резекцией ребра [385].

12.3.2. Локализованная злокачественная мезотелиома

Локализованная злокачественная мезотелиома – редкая опухоль, макроскопически представляющая собой локализованное узловое поражение без макро- или микроскопических доказательств диффузного распространения по плевре, но с микроскопическими, гистохимическими, иммуногистохимическими и ультраструктурными характеристиками диффузной злокачественной мезотелиомы [385].

В основном протекает бессимптомно. Большинство опубликованных наблюдений были случайными находками на рентгенографии грудной клетки или МСКТ. Иногда имеется плевральный выпот.

Макроскопически представляют собой хорошо отграниченные узловые опухоли диаметром до 10 см. Они могут быть на висцеральной или париетальной плевре, на ножке или широком основании и могут углубляться в прилегающее легкое.

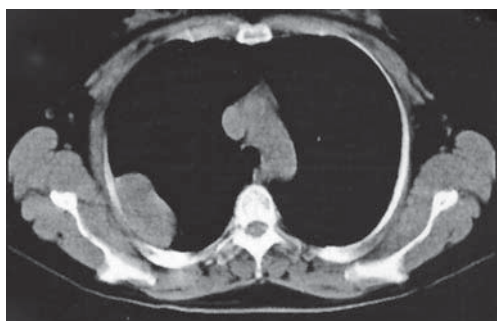


Рис. 10. Мультигигириальная КТ органов грудной клетки больной 39 лет с локализованной злокачественной мезотелиомой плевры справа.

Диагностика основывается на рентгенографии грудной клетки и МСКТ (рис. 9, 10). Некоторые авторы советуют хирургическое иссечение опухоли как с целью установления точного диагноза, так и для радикального лечения [401].

Некоторые локализованные злокачественные мезотелиомы излечиваются хирургически иссечением. Рецидивные опухоли могут метастазировать как саркомы, но обычно не распространяются по плевральной поверхности [385].

12.3.3. Другие опухоли мезотелиального происхождения

Высокодифференцированная папиллярная мезотелиома плевры — опухоль с папиллярной архитектурой, определенными цитологическими особенностями и тенденцией к поверхностному распространению без инвазии [385]. В некоторых случаях имеет место контакт с асбестом, но эта причина не нашла подтверждения в эпидемиологических исследованиях [385].

У больного могут быть диспноэ и рецидивирующий плевральный выпот. Может быть и случайной находкой. Редко болезнь проявляется пневмотораксом и болями в грудной клетке. Односторонний свободный плевральный выпот может сочетаться с узелковым плевральным утолщением или фиброзными наслоениями. Макроскопически они могут быть в виде одиночных или множественных (и широко распространенных) локализованных образований. В процесс вовлекается висцеральная или париетальная плевра.

Диагностика основана на данных рентгенографии грудной клетки и МСКТ. При солитарном локализованном образовании можно рекомендовать иссечение опухоли в качестве метода верификации диагноза и лечения. При широком распространении опухоли осуществляется биопсия плевры. Участки, похожие на высококодифференцированную папиллярную мезотелиому, могут встречаться в диффузной злокачественной мезотелиоме плевры. Поэтому всегда важно в дифференциальном диагнозе исключить последнюю.

Эти опухоли обычно обладают медленным ростом с длительной выживаемостью больных. Инвазия может привести к более агрессивному клиническому течению. Быстрое прогрессирование заболевания заставляет предположить диффузную злокачественную мезотелиому, не выявленную из-за неадекватности биопсийного материала [385].

Аденоматоидные опухоли плевры — редкие солитарные маленькие опухоли плевры с гистологическими особенностями, идентичными аденоматоидным опухолям других локализаций.

Немногие опубликованные наблюдения были случайными находками макроскопического осмотра плевры. Макроскопически опухоли имеют вид солитарных узелковых образований.

Эти новообразования идентичны аденоматоидным опухолям других локализаций, и они доброкачественные [385].

Морфологическая картина характерна для опухолей такого же типа других органов. Она состоит из железистоподобных (как правило, тубулярных) структур из кубического эпителия, часто с вакуолизированной цитоплазмой. Железистые ком-

плексы окружены фиброзной стромой. Атипия минимальна, митозы крайне редки. При иммуногистохимической диагностике характеризуется экспрессией PanCer, виментина и кальретинина.

12.3.4. Морфологическая верификация диагноза

При выявлении злокачественной мезотелиомы плевры как клиническими, так и лучевыми методами исследования во всех случаях требуется морфологическая верификация диагноза. Точный диагноз злокачественной мезотелиомы ставится с помощью биопсии плевры на видеоторакоскопии. Хотя возможна также биопсия толстой иглой под контролем МСКТ [430]. Основным методом гистологической верификации является торакоскопическая или открытая биопсия, позволяющая верифицировать диагноз в 98,4% случаев [431, 432]. Открытая биопсия позволяет поставить диагноз с точностью 99% [432]. Стандартная медиастиноскопия – наиболее точный метод оценки N-стадии [379].

Диагностическая торакоскопия позволяет верифицировать диагноз и оценить операбельность.

Патоморфологические исследования

Важнейшим методом в диагностике заболеваний плевры является гистологическое исследование, которое проводится с учетом морфологических признаков болезней плевры и различных их форм.

Наиболее частые гистологические формы мезотелиомы представлены в табл. 6.

Т.С. Allen и Ph. T. Cagle суммировали подтверждающие признаки доброкачественной и злокачественной пролиферации мезотелия [7] (табл. 7).

Для диагностики злокачественной мезотелиомы разработаны иммунные маркеры (табл. 8).

Эпителиоидная мезотелиома. По данным А.М. Авдаляна и А.Ф. Лазарева, порядка 70% мезотелиом плевры имеют эпителиоидноклеточную структуру. Макроскопически это чаще узловатое одиночное, множественное или диффузное образование мягкой консистенции. Микроскопически опухоль характеризуется пролиферацией округлых, кубоидальных или полигональных клеток с умеренно выраженной эозинофильной цитоплазмой. Митотическая активность невелика. Характер структур варьируется, чаще встречаются тубуло-папиллярные структуры с кубоидальными клетками. Реже встречаются трабекулярные структуры с крупными

Таблица 6. Гистопатологические образцы злокачественной мезотелиомы [7]

Гистопатологический образец	Характеристика
Эпителиоидная	Тубопапиллярная, эпителиальная/мезотелиальная, аденоматоидная
Саркоматоидная	Саркоматоидная, редко гетерологические элементы (кости, хрящи)
Бифазная	Смешанный эпителиальный и саркоматозный тип
Десмопластическая круглоклеточная	Преобладание соединительной ткани

Таблица 7. Подтверждающие признаки

Признаки, потенциально наблюдаемые у доброкачественных и злокачественных опухолей	Признаки доброкачественной пролиферации	Признаки злокачественной пролиферации
<ul style="list-style-type: none"> • Клеточность • Цитологическая атипия • Архитектурная атипия • Митозы 	<ul style="list-style-type: none"> • Активные фибриновые депозиты с активным воспалением (воспаление может также присутствовать при злокачественной мезотелиоме) • Линейная матрица индивидуальных клеток и маленькие железы, параллельные плевральной поверхности • Простые, неветвящиеся железы • Проллиферирующие мезотелиальные клетки, разделенные стромой • Проллиферирующие клетки, отграниченные плевральной полостью и утолщенной по направлению к груди плеврой • Может показывать высокую пролиферацию в плевральную полость, но не в нижележащую фиброзную ткань • Параллельные матрицы сосудов и капилляров, перпендикулярные плевральной поверхности 	<ul style="list-style-type: none"> • Определенная инвазия – самый достоверный критерий злокачественной мезотелиомы • Мягкий некроз • Зоны с достоверными признаками злокачественности: злокачественная цитология, патологические митозы и/или откровенный саркоматоидный тип и т.д. • Множественные атипические клетки на фоне утолщенной плевры • Отчетливые опухолевые узлы

Таблица 8. Характеристика результатов оценки выбранных иммунных маркеров для злокачественной мезотелиомы в сравнении с другими злокачественными опухолями [7]

Маркер	Мезотелиома	Карцинома	Саркома	Меланома
Кератин	1	–1	2 (время от времени 1)	2 (редко 1)
Цитокератин 5/6	1/2	–2/1	2	2
Виментин	1/2	2/1	1	1
Кальретинин	1 (ядерная)	2 (редко 1)	2 (редко 1)	2
СЕА, В72.3, Leu M-1, Ber-EP4	2	1/2	2	2
Тиреоидный фактор транскрипции-1	2	1 (легкое или щитовидная железа)	2	2
Эпителиальный мембранный антиген	1	1	2	2 (эпителиальная)
Антитело к человеческим мезотелиальным клеткам	1 (эпителиальное)	1	2	2
	1 (толстое, продолжающееся)	–	–	–
	1 (тонкое, прерывающееся)	–	–	–

полигональными клетками с выраженной цитоплазмой и округлыми ядрами с крупным ядрышком (имеют характеристики децидуоидной мезотелиомы). В части случаев в glandулярных структурах содержится слизь, которая не окрашивается на нейтральные муцины. Строма фиброваскулярная, очень невыраженная, иногда миксоматозная, окрашиваемая на муцикармин. Могут встречаться нечастые псаммомные тела, но они не имеют решающего диагностического значения. Редкие случаи эпителиоидных мезотелиом могут имитировать мелкоклеточную карциному, анапластические или крупноклеточные варианты карцином легкого, метастатические карциномы (в том числе почечноклеточную карциному и перстневидноклеточный рак из различных отделов органов пищеварения).

Саркоматоидная мезотелиома. По данным А.М. Авдаляна и А.Ф. Лазарева, встречается в 5% случаев всех мезотелиом плевры. Макроскопически опухоль аналогична эпителиоидной, но беловатая, плотная до плотности дерева. Микроскопически состоит из фасцикулярно компонованных веретенклеточных элементов с овальными ядрами, скудной амфотропной цитоплазмой, чаще без ядрышек. В целом клетки схожи с таковыми в фибросаркоме; они заключены в выраженные межклеточные коллагеновые волокна, местами формирующие вихреобразные структуры, напоминающие таковые при злокачественной фиброзной гистиоцитоме. В случаях, когда коллаген преобладает над клеточным компонентом, патоморфологическое заключение формулируют как десмопластический вариант саркоматоидной мезотелиомы.

Двухфазная мезотелиома. Согласно А.М. Авдалян и А.Ф. Лазареву, встречается в 25% случаев мезотелиом. Характеризуется комбинацией эпителиоидных и саркоматоидных компонентов в различной пропорции.

Десмопластические круглоклеточные опухоли плевры — это примитивные полифенотипические новообразования, обычно возникающие на серозных поверхностях в брюшной полости и изредка плевры у молодых мужчин. В литературе сообщалось о 6 случаях с вовлечением плевры (у 4 мужчин и 2 женщин в возрасте 17–29 лет) [385]. Клинически были боль в грудной клетке и симптомы, связанные с плевральным выпотом. Макроскопически опухоль представляет собой узелковые образования на плевре и может привести к корковидному покрытию легкого, напоминающему злокачественную мезотелиому. Вовлечение средостения считается типичным, особенно при расположении опухоли на медиастинальной плевре. Могут также быть легочные паренхиматозные метастазы и двустороннее вовлечение в процесс плевры.

Для диагностики используются рентгенография органов грудной клетки и МСКТ.

Лечение хирургическое. Прогноз плохой: неблагоприятный исход в течение 2 лет [385].

Критерии степени злокачественности для мезотелиом в настоящее время не существуют.

Иммунофенотип мезотелиом характеризуется экспрессией цитокератинов (чаще 5/6), эпителиального мембранного антигена, кальретинина, WT1, виментина, CD15, CD44, D2-40. Мезотелиомы отрицательны для Ber-EP4, CEA, B72.3, MOC-31 и TTF-1. Однако необходимо использовать комбинированную панель антител, содержащую чаще отрицательные и положительные для мезотелия антитела [599].

Цитогенетика образования характеризуется множественными изменениями кариотипа: делециями 1p21–22, 3p21, 4q, 6q, 9p21, 13q13–14, 14q. Кроме того, часто имеется инактивация CDKN2A/*arf* по локусу 9p21.

Прогностические и предиктивные гистопатологические факторы: считается, что в случаях с эпителиоидным вариантом мезотелиом прогноз несколько благоприятнее, чем при саркоматоидном варианте [600].

Цитологические исследования

При цитологическом исследовании выявление злокачественной мезотелиомы вызывает определенные трудности [102, 433]. Нередко необходимы многократные исследования жидкости и использование дополнительных методов диагностики. Цитологическое исследование дает положительный результат в среднем у 60% пациентов, но его диагностическая ценность варьирует в зависимости от типа опухоли, степени вовлеченности плевральной полости в опухолевый процесс [193]. Результат исследования не зависит от объема плеврального выпота [434].

Эпителиоидная мезотелиома в цитологическом материале определяется чаще (91,0%). Нередко признаки анаплазии клеток при мезотелиоме отсутствуют, их трудно дифференцировать с пролиферирующими мезотелиоцитами. Следует отметить характерный для мезотелиомы признак – клетки прилежат друг к другу с адаптацией их формы: круглую центральную клетку охватывают полулунные клетки. Подобные комплексы не обнаруживались при железистом раке. Этот признак был описан Нгуен Гиа-Хан и соавт. [435]. При высокодифференцированной эпителиоидной мезотелиоме в препаратах имеются многочисленные однотипные образования в виде шаров, состоящие из мелких клеток. Отмечаются митозы. Двухфазная и саркоматоидная мезотелиомы по цитологическому материалу диагностируются реже, возможно, в результате менее выраженного слущивания клеток в плевральную полость. В этом случае обнаруживаются эпителиальные клеточные скопления, а также единичные опухолевые фибробластоподобные клетки. В саркоматоидной мезотелиоме отмечены клеточные скопления, подобные фибросаркоме. При иммуноцитохимическом исследовании материала больных мезотелиомой при отрицательной реакции на раковоэмбриональный антиген (CEA) Her-EP4 и CD15⁺ клетки опухоли положительны на HBME-1, виментин и цитокератины (С MNF 116, С AE1/AE3), тромбомодулин, кальретицин [436–438].

G. Pedio и U. Landolt-Weber выделяют 8 цитологических признаков злокачественной мезотелиомы [439]:

- 1) однородность клеточной популяции, злокачественные клетки с различной степенью атипии;
- 2) злокачественные клетки разрозненны, изолированы или образуют морулоподобные структуры;
- 3) злокачественные клетки часто многоядерные, с выраженными ядрышками;
- 4) формирование между двумя соседними клетками межклеточного пространства, называемого «окном»;



Рис. 11. Дифференциально-диагностический алгоритм обследования больных при опухолевых плевритах.

5) цитоплазма клеток оптически плотная, и ее окраска варьирует от базофильной до эозинофильной;

6) феномен «клетка в клетке»: более мелкие клеточные элементы внедряются в более крупные;

7) фенестрация цитоплазмы, обусловленная образованием мелких светлых вакуолей по периферии цитоплазмы;

8) наличие микроворсинок на поверхности клеток.

Цитологические образцы могут быть использованы при секвенировании для определения рецептора эпидермального фактора роста (EGFR) [440]. Он может быть обнаружен даже при отсутствии раковых клеток [154].

Не следует устанавливать диагноз мезотелиомы по результатам цитологического исследования, так как велик риск диагностической ошибки (класс рекомендаций 1B) [387]. Диагноз же рецидива заболевания может выставляться по цитологическому результату (класс рекомендаций 1B).

Биопсия при торакокопии позволяет поставить диагноз в >90% случаев (класс рекомендаций 1A) [387].

При мезотелиоме тонкоигольная биопсия (иглой Абрахама или Кастелейка) результативна в ≈30% случаев и, следовательно, не рекомендуется для диагностики (класс рекомендаций 1A) [387].

Накопление жидкости в серозных полостях в большинстве случаев отмечают при неопухолевой патологии, что составляет 75–80%. В остальных наблюдениях у больных выпотные жидкости выявляют при неопластических процессах.

При обнаружении клеток злокачественных опухолей у больных с синдромом скопления жидкости в плевральной полости прежде всего необходимо определить принадлежность клеток к первичной опухоли плевры – мезотелиоме (рис. 11).

Характеристика клеточного состава плевральной жидкости при злокачественной мезотелиоме

По данным Григоров О.Г., Дударенко С.В., Лазарева А.Ф., при развитии мезотелиомы по данным цитологической диагностики плевральной жидкости чаще всего отмечается эпителиоидный вариант (92,6%). Саркоматоидный и бифазный варианты отмечаются в 1,2 и 6,2% случаев соответственно.

Макроскопический вид поступающей на исследование жидкости решающего значения не имеет: геморрагическая жидкость отмечена в 51,2% наблюдений, серозная – в 44,4% и вязкая желеобразная – в 4,4% случаев.

Возможности цитологической диагностики мезотелиомы с использованием только световой микроскопии ограничены. По результатам проведенных исследований доля правильно установленного диагноза у больных при эпителиоидной мезотелиоме составляет лишь 54,0%, однако при дополнительно проведенных иммуноцитохимических исследованиях цитологически установить точный диагноз возможно в 96,2–100% наблюдений.

Мировой опыт распознавания саркоматоидной и бифазной мезотелиом с помощью цитологического метода крайне ограничен и представлен описанием единичных случаев в отдельных сообщениях. Опухолевые клетки саркоматоидной мезотелиомы, так же как и бифазной мезотелиомы, имеют менее выраженное отслоение клеток в плевральную полость. Верификация диагноза саркоматоидной и бифазной мезотелиом требует проведения исследования плевральной жидкости и биопсии плевры с последующим гистологическим изучением от 3 до 5 биоптатов.

Цитологическая характеристика эпителиоидной мезотелиомы. Цитологические признаки эпителиоидной мезотелиомы отличаются большим разнообразием. Клетки эпителиоидной мезотелиомы в плевральной жидкости имеют большое сходство с железистым раком различных локализаций. Некоторые эпителиоидные мезотелиомы имеют выраженный клеточный полиморфизм, другие – клеточный состав, напоминающий пролиферирующий мезотелий. Во многих наблюдениях эпителиоидных мезотелиом отсутствуют признаки анаплазии клеток. Клетки измененного мезотелия, напротив, часто сопровождаются выраженным полиморфизмом, вследствие чего отличить их от опухолевых клеток достаточно сложно.

Обнаружено 16 основных цитологических признаков эпителиоидной мезотелиомы для установления цитологического диагноза при световой микроскопии (табл. 9).

Клеточный состав эпителиоидной мезотелиомы наиболее часто представлен папиллярными, тубулярными и железистоподобными структурами. Злокачественные клетки располагаются разрозненно или образуют морулоподобные структуры. Цитоплазма опухолевых клеток имеет разные объем и плотность. Окрашивается цитоплазма базофильно и эозинофильно. Во многих клетках она мелко вакуолизована, с четким просветленным ободком у края (словно «кайма») – феномен фенестрации. Фон препарата при эпителиоидной мезотелиоме составляют мелкозернистые оксифильные массы гиалурона, которые делают жидкость желеобразной.

Таблица 9. Цитологические признаки клеток эпителиоидной мезотелиомы

Клеточные признаки (варианты)

- Образование морулоподобных и сосочкоподобных структур
 - Расположение клеток в виде многослойных и многорядных комплексов с нагромождением клеток
 - Однотипная, преимущественно округлая и кубическая форма клеток
 - Клетки размером свыше 25 мкм в диаметре
 - Полиморфизм ядер, от незначительных изменений до резко полиморфных
 - Плотный, зернистый или глыбчатый, интенсивно окрашенный хроматин ядер
 - Неравномерно окрашенная, от базофильной до эозинофильной, пенистая, оптически плотная цитоплазма
 - Присутствие во многих ядрах крупных, разной формы нуклеол диаметром более 5 мкм
 - Образование мелких светлых вакуолей по периферии цитоплазмы (фенестрация)
 - Многоядерные клетки, различающиеся по величине и форме ядер
 - Наличие митозов от 1 до 4 в поле зрения
 - Феномен «клетка в клетке»
 - Наличие оксифильного межклеточного вещества в клеточных скоплениях
 - Сочетание гиперхромии ядер и базофилии цитоплазмы в клетках
 - Образование межклеточного пространства в скоплениях по типу «окна»
 - Наличие оксифильных мелкозернистых масс гиалурона
-

Цитоплазма большинства опухолевых клеток имеет кружевные фестончатые края и оксифильное бесструктурное вещество по краю клеток. Ядра клеток преимущественно округлые и кубические, рисунок хроматина крупнозернистый или мелкоглыбчатый. Ядра выглядят как гиперхромные с неровными контурами, иногда просматриваются гипертрофированные ядрышки. В препаратах нередко отмечаются многоядерные клетки с «кружевной» цитоплазмой.

Важным цитологическим признаком эпителиоидной мезотелиомы можно считать феномен «клетка в клетке» — одну центральную округлую клетку обхватывают несколько присоединившихся «лунообразных» клеток. Данное заключение основывается на том, что частота признака составляет 50,7%, и это значительно больше, чем частота других признаков.

Особый признак — формирование межклеточного пространства в скоплениях по типу «окна» — отмечается в 44,0% всех наблюдений в связи с диагностикой опухолевых клеток мезотелиомы.

При дискриминантном анализе наиболее значимые описанные клеточные признаки с максимально значимым F-критерием представлены в табл. 10, другие цитологические признаки менее значимы.

Учитывая недостаточную точность светооптического цитологического метода диагностики эпителиоидной мезотелиомы плевры, для ее уточнения используются иммуноцитохимические исследования (табл. 11).

Таблица 10. Значение дискриминантных функций для построения классификации

Клеточные признаки (переменные)	Значение F-критерия	P
Образование морулоподобных и сосочкоподобных структур (3)	24,43	0,000002
Полиморфизм ядер, от незначительных изменений до резко полиморфных (6)	26,87	0,000000
Образование мелких светлых вакуолей по периферии цитоплазмы (фенестрация) (10)	63,89	0,000000
Феномен «клетка в клетке» (13)	38,36	0,000001
Сочетание гиперхромии ядер и базофилии цитоплазмы в клетках (15)	13,38	0,000319
Образование межклеточного пространства в скоплениях по типу «окна» (16)	26,01	0,000001
Наличие оксифильных мелкозернистых масс гиалурона (17)	48,10	0,000000

Таблица 11. Характеристика основных антител, используемых для иммуноцитохимических исследований эпителиоидной мезотелиомы

Маркер	Клон антител	Характеристика антител в нормальных и опухолевых тканях	Локализация маркера	Реакция
Кальретинин	DAK-Calret 1	Мезотелиальные клетки, нервные клетки и ретикулярные клетки толстой кишки	Цитоплазма, ядро	+
Мезотелиальная клетка	HBME-1	Мезотелиальные клетки	Цитоплазма, мембрана	+
Тромбомодулин	1009	Кровеносные сосуды, альвеофаги легкого, мезотелиальные клетки	Мембрана, цитоплазма	+
Цитокератин 5/6	D 5/16 B4	В плоском эпителии, в плоскоклеточном раке, эпителиоидной мезотелиоме	Цитоплазма	+
Виментин	V9	Опухоли мезенхимального происхождения	Цитоплазма	+
Эпителиальный антиген	Ber-EP4	Окрашивается в большинстве карцином	Мембрана, цитоплазма	–
Карциноэмбриональный антиген	II-7 (CEA)	В аденокарциномах различного происхождения	Цитоплазма, мембрана	–
Поликлональный карциноэмбриональный антиген	Polyclonal	Широкий ряд карцином	Цитоплазма, мембрана	+/-
Гранулоцитоассоциированный антиген (CD15)	C3D-1	Моноциты, макрофаги, лимфома Ходжкина	Мембрана, цитоплазма	–
Тиреоидный фактор транскрипции-1 (TTF-1)	8G7G3/1	Карцинома легкого, рак щитовидной железы	Ядро	–
Антиген-1 опухоли Вильмса (WT1)	6F-H2	Клетки мезотелия и мезотелиомы, рак яичника	Ядро и/или цитоплазма	+

В опухолевых клетках мезотелиального происхождения (эпителиоидных мезотелиомах) кальретинин отмечен во всех наблюдениях: ядерно-цитоплазматическое яркое окрашивание – в 80,4% наблюдений, выраженная мембранная реакция отме-

чена на мезотелин, клеточное окрашивание на тромбомодулин мембраны и цитоплазмы.

По данным D.J. Dabs (2010), специфичность мезотелиальных маркеров составляет для кальретинина 97% (при чувствительности 27%), тромбомодулина – 95% (при чувствительности 43%).

Умеренная (2+) реакция на цитокератин 5/6 отмечается в клетках реактивного мезотелия, при эпителиоидной мезотелиоме она яркая (3+). В клетках реактивного мезотелия отмечается цитоплазматическая реакция на WT1, в клетках эпителиоидной мезотелиомы – ядерная реакция. При эпителиальном мембранном антигене в клетках эпителиоидной мезотелиомы положительная реакция отмечена на клеточных мембранах в виде ободка и в цитоплазме. В клетках реактивного мезотелия реакция не отмечена.

Эпителиальный антиген во всех наблюдениях реактивного мезотелия, а также эпителиоидной мезотелиомы был стойко отрицателен.

Отсутствие реакции на раково-эмбриональные антигены (CEAmono и CEApoly) в клетках мезотелиомы имеет особую ценность в дифференциации аденокарциномы от мезотелиомы. Иммунореактивность отсутствует в клетках пролиферирующего мезотелия и в большинстве наблюдений клеток эпителиоидной мезотелиомы. При дифференциальной диагностике клеток мезотелиального происхождения в плевральной жидкости иммуноцитохимические реакции на аналогичные антитела однотипные, различия наблюдаются лишь в качественных характеристиках.

Для дифференциации клеток мезотелиального происхождения рекомендуется следующая панель из минимального числа антител:

1) для клеток мезотелия – кальретинин (цитоплазма, 2+), мезотелин (цитоплазма, 2+), CK5/6 (2+), эпителиально-мембранный антиген (–), эпителиальный антиген (–);

2) для эпителиоидной мезотелиомы – кальретинин (ядро–цитоплазма, 3+), мезотелин (мембрана–цитоплазма, 3+), CK5/6 (3+), эпителиально-мембранный антиген (мембрана, 2+), эпителиальный антиген (–).

Цитологическая характеристика саркоматоидной мезотелиомы. Клеточный состав плевральной жидкости при саркоматоидной мезотелиоме скудный. При цитологическом исследовании отмечаются клетки опухоли веретенообразной и вытянутой формы с удлинёнными ядрами фибробластоподобного вида, с отростками цитоплазмы разной длины. Расположение клеток опухоли в виде пучков, тяжей, скоплений и разрозненно. Размер клеток 12–40 мкм. Ядра клеток округлой и овальной формы, средних размеров, иногда крупные, гиперхромные, с неровными контурами. Рисунок хроматина ядер неравномерный, отмечаются едва заметные ядрышки. Цитоплазма клеток слабо базофильная и оксифильная. Признаки саркоматоидной мезотелиомы указывают на сходство с цитологическими признаками мягкотканной фибросаркомы. Клетки мезотелия в плевральной жидкости при саркоматоидной мезотелиоме единичные.

Цитологическая характеристика бифазной мезотелиомы. Бифазная мезотелиома состоит из сочетания эпителиоидных и саркоматоидных клеток. Каждый компонент

представлен минимум 10% клеток опухоли (либо эпителиоидных, либо саркоматоидных), что оправдывает название «бифазность». В цитологических препаратах оба вида клеточных элементов словно перемешаны, образуют взаимосвязанные скопления. Однако соотношение клеточных компонентов (эпителиоидных и саркоматоидных) можно оценить лишь при проведении биопсии плевры и гистологическом исследовании от 3 до 5 биоптатов.

Следует отметить, что возможности цитологической диагностики саркоматоидной и бифазной мезотелиом в связи со скудной эксфолиацией опухолевых клеток в плевральную полость ограничены. Данный факт не позволяет проводить иммуноцитохимические исследования.

Морфологическая дифференциальная диагностика

В настоящее время известно более 50 факторов, которые приводят к появлению жидкости в плевральной полости. Основными причинами экссудативного плеврита на сегодняшний день являются туберкулез, злокачественные опухоли, неспецифические заболевания легких [441–443]. В дифференциальной диагностике экссудативного плеврита при злокачественной мезотелиоме плевры необходима детальная рентгенологическая информация как до эвакуации жидкости, так и после — «срочный снимок» с последующим цитологическим исследованием. Клиницистам следует помнить, что плевральный выпот — это симптомокомплекс, указывающий на развитие осложнений в течении основного заболевания, и недопустима выжидательная тактика, а тем более проведение терапии *ex juvantibus*. При подозрении на опухоль плевры либо невозможности исключить ее, в частности злокачественную мезотелиому, в связи с тем, что по клинико-рентгенологическим признакам отмечается сходство ее с другими заболеваниями, необходимо проведение дифференциальной диагностики с опухолями средостения и диафрагмы, периферическим раком легкого (в том числе опухолью Панкоста), затянувшимся неспецифическим экссудативным плевритом и туберкулезным осумкованным плевритом.

Дифференциальный диагноз злокачественной мезотелиомы плевры должен основываться также на иммуногистохимическом исследовании (класс рекомендаций 1А) [387].

Для дифференциации эпителиоидной мезотелиомы и аденокарциномы рекомендуется использовать два маркера с положительной диагностической значимостью (антитела к кальретинину и антитела к антигену-1 опухоли Вильмса или мембранные маркеры — антитела к эпителиальному мембранному антигену: для эпителиоидной мезотелиомы — D2–40 (к подопланину)) (табл. 12) (класс рекомендаций 1С) [387, 444, 445].

Для дифференцирования саркоматоидной мезотелиомы и плоскоклеточного рака или переходноклеточного рака (табл. 13) рекомендуется использовать два антитела к цитокератину.

Минимальное обследование больных до начала лечения (класс рекомендаций 1С) целесообразно осуществлять в три этапа [446]:

1-й этап — при первом обследовании или постановке диагноза (табл. 14);

Таблица 12. Иммуногистохимические исследования для дифференцирования эпителиальной мезотелиомы и аденокарциномы [387]

Антитело	Значимость	Мезотелиома	Положительное значение	Аденокарцинома	Положительное значение
Кальретинин	Высокая	Положительные (ядерные и цитоплазматические)	Обычно отрицательные	80—100%	5—10%, положительная цитоплазматическая окраска при аденокарциноме легкого
Кератин CK5/6	Целесообразно	Положительные (цитоплазматические)	60—100%	Обычно отрицательные	2—10%, очаговая положительная окраска
WT1	Целесообразно	Положительные (ядерные)	43—93%	При аденокарциноме легкого — отрицательные	0%
EMA	Целесообразно	Положительные (мембранные)	60—100%	Положительные (цитоплазматические)	70—100%
Подопланин	Целесообразно	Положительные (мембранные)	80—100%	Обычно отрицательные	7%, очаговая положительная окраска
Аденокарцинома легкого					
CEA моноклональные	Очень целесообразно	Почти без исключений отрицательные	0%	Положительные (цитоплазматические)	50—90%
CD15	Целесообразно	Никогда не экспрессируются при мезотелиоме	0%	Положительные (мембранные)	50—70%, очаговая положительная окраска
Vet-EP4	Очень целесообразно	Положительные или отрицательные (мембранные)	До 20%, могут иметь очаговую положительную окраску	Положительные (мембранные)	95—100%
TTF-1	Очень целесообразно	Никогда не экспрессируются при мезотелиоме	0%	Положительные	70—85%, аденокарцинома
B72.3	Очень целесообразно	Редко положительные	<1%	Положительные (цитоплазматические)	70—85%, аденокарцинома легкого
Рак молочной железы					
ER	Очень целесообразно	Никогда не экспрессируются при мезотелиоме	0%	Положительная ядерная окраска	70%

Обозначения: CK5/6 — цитокератин 5/6, WT1 — антиген-1 опухоли Вильмса, EMA — эпителиальный мембранный антиген, CEA — карциноэмбриональный антиген, TTF-1 — тиреоидный транскрипционный фактор-1, ER — эндоплазматический ретикулярный маркер.

Таблица 13. Иммуногистохимические исследования для дифференцирования саркоматоидной мезотелиомы и аденокарциномы [387]

Антитело	Значимость	Мезотелиома	Положительное значение, %	Плоскоклеточный и переходноклеточный рак легкого	Положительное значение, %
Мезотелиома					
Кальретинин	Целесообразно	Положительная (выраженная ядерная и цитоплазматическая окраска)	80–100	Обычно положительная цитоплазматическая	5–40
Кератин СК5/6	Нецелесообразно	Положительная (цитоплазматическая)	60–100	Положительная цитоплазматическая	100
WT1	Очень целесообразно	Положительная (ядерная)	43–93	Отрицательная	0
Плоскоклеточный рак легкого					
P62	Очень целесообразно	Почти всегда отрицательная	0	Положительная (ядерная)	100
Вег-EP4	Целесообразно	Положительная или отрицательная	≤20	Положительная (цитоплазматическая)	80–100
МОС-31	Целесообразно	Положительная или отрицательная (очаговая мембранная окраска)	2–10	Положительная (мембранная)	97–100

Таблица 14. Параметры, которые должны оцениваться у всех больных при первом обследовании и постановке диагноза [446]

Данные	Входящие в них показатели	Подтверждающие исследования
Демографические и прочие показатели	Возраст, пол, воздействие асбеста	–
Клинический анамнез	Функциональный статус, сопутствующие заболевания, наличие или отсутствие боли в грудной клетке, одышки, изменения массы тела или индекса массы тела	–
Врачебный осмотр	Наличие или отсутствие втяжения половины грудной клетки, подкожных лимфоузлов	–
Рентгенологические исследования	Рентгенограмма грудной клетки в переднезадней и боковой проекциях	Рентгенограмма грудной клетки на вдохе и выдохе, до и после эвакуации плевральной жидкости
Анализ крови	Гемоглобин, лейкоциты, тромбоциты, основные биохимические показатели	–

2-й этап – кандидаты для любого варианта активного лечения (табл. 15);

3-й этап – при отборе пациентов для комбинированного или радикального лечения (табл. 16).

Таблица 15. Обследование больных перед активным лечением [446]

Исследование	Показатели	Подтверждающие исследования
Исследование первичной опухоли	Адекватная биопсия для гистологического подтверждения диагноза	—
КТ грудной клетки и верхних отделов брюшной полости	МСКТ с внутривенным контрастированием, включая хотя бы один уровень обеих почек после эвакуации плевральной жидкости	—
Легочные функциональные тесты	ФЖЕЛ, ОФВ ₁	—
Сканирование костей	Выполняется только по клиническим показаниям	КТ/МРТ для подтверждения сомнительных результатов предшествующих исследований
КТ/МРТ головного мозга	Выполняется только по клиническим показаниям	—

Обозначения: ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких, ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду.

Таблица 16. Обследование больных перед хирургическим или комбинированным лечением [447]

Область	Исследование	Комментарии	Подтверждающие исследования
Легкие	D _{LCO} в дополнение к ФЖЕЛ и ОФВ ₁	Оценка такая же, как для больных с раком легкого	Сцинтиграфия легких выполняется так же, как перед пульмонэктомией
Первичная опухоль	Адекватная биопсия для гистологического типирования	—	—
Диафрагма	КТ или МРТ	—	—
Внегрудная локализация для исключения «скрытых» М1	ФДГ-ПЭТ/КТ	В соответствии с практикой данной клиники	Биопсия подозрительных внелегочных поражений
Средостение для исключения Т4, N2/3	Лапароскопия, цервикальная медиастиноскопия	В соответствии с практикой данной клиники	—
Грудная клетка	ВАТО, контралатеральная ВАТО, МРТ грудной клетки с контрастированием гадолинием	В рамках клинических исследований	—

Обозначения: D_{LCO} – диффузионная способность легких по оксиду углерода.

Объем исследования на каждом этапе зависит от результатов отдельных исследований. Длительность обследования до применения инвазивных методов должна быть как можно меньше, с использованием результатов недавних (<1 мес)

Таблица 17. Непрямые признаки карциномы плевры [4]

Связанные с карциномой плевры результаты	Комментарии
Эозинофилия выпота (>10% от всех лейкоцитов)	Встречается в 25% плеврального выпота
Число эритроцитов >100 000 мм ³	Также при легочной эмболии или травме
Повышение уровня амилазы без наличия разрыва пищевода или панкреатита	Обнаруживается в 10% злокачественных выпотов, делает вероятной злокачественную природу плеврального выпота
Лимфоцитоз	Неспецифичный, дифференцируется с туберкулезом
Значение pH <7,3	Неспецифичный, дифференцируется с начавшейся эмпиемой
Первичный геморрагический плевральный выпот	Осторожно: ятрогенное кровотечение из-за пункции

лучевых исследований [387]. Применение инвазивных методов бесспорно необходимо [387].

Определенную роль в дифференциальной диагностике играет иммуноцитохимическое исследование.

12.4. Метастатические опухоли плевры

Определенные опухоли имеют предрасположенность к метастазированию в плевру. Плевральный выпот выявляется не у всех больных. По данным Британского торакального общества [95], у 2040 больных с плевральным выпотом на фоне злокачественного новообразования в 37,5% случаев выявлялся рак легкого (рис. 12), в 16,8% – рак молочной железы, в 11,5% – лимфомы, в 6,9% – злокачественные опухоли органов желудочно-кишечного тракта, в 9,4% – злокачественные опухоли мочеполовой системы. У 10,7% больных первичная опухоль осталась неизвестной.

Реже обнаруживаются метастазы от злокачественных тимом, сарком или меланом. В 7% случаев первичная опухоль неизвестна. Симптомы (одышка, кашель) обуславливают сопровождающий и плевральный выпот. Боли в груди свидетельствуют в пользу инфильтрации грудной стенки. Диагноз ставится по цитологии пунктата плевры и/или гистологии биоптата плевры (трансторакальный, торакоскопический).

Выделяют ряд не прямых признаков вторичных злокачественных поражений плевры (табл. 17) [4].

Вторичные злокачественные опухоли плевры отличаются по степени тяжести от первичных опухолей плевры. Они являются следствием гематогенного или лимфогенного метастазирования опухолей различного происхождения [4].



Рис. 12. Вторичное поражение плевры при аденокарциноме легкого.

12.4.1. Эпителиальные метастатические поражения плевры

Одна из самых сложных задач при диагностике карциноматозных плевритов – выявление первичного очага (первичной локализации опухоли) в тех случаях, когда плеврит обнаружен на стадии обследования больного. Метастатические карциноматозные плевриты при злокачественных опухолях у больных с плевральным выпотом чаще всего представлены аденокарциномой – 88,6%, из них 52,0% наблюдений составляют метастатические карциноматозы при раке легкого (табл. 18).

При развитии метастазов аденогенного рака в плевральной полости отмечена активная реакция иммунокомпетентных клеток, первоначально лимфоидных, эозинофильных, а затем гистиоцитарных. При метастатическом поражении серозных оболочек в плевральной полости в разных количествах появляются гистиоциты-макрофаги, различные субпопуляции лимфоцитов. Данный факт может рассматриваться как проявление реакции организма на развитие опухолевого процесса.

Эпителиальные метастатические поражения плевры при раке легкого. Плевральная диссеминация с развитием карциноматозного плеврита при аденогенном раке легкого диагностируется у 82% пациентов с плевритом. Плоскоклеточный и мелкоклеточный

рак вызывает плевральную диссеминацию реже – в 8–10% наблюдений.

Клеточные признаки аденогенного рака легкого позволяют установить диагноз аденокарциномы и степень дифференцировки опухоли. При этом специфических цитологических признаков, отличающих аденогенный рак легкого от аденокарциномы другой первичной локализации (желудка, предстательной железы, поджелудочной железы и др.), не отмечено. Аналогичные трудности возникают при дифференцировании аденогенного рака легкого и эпителиоидной мезотелиомы.

Клетки аденогенного рака легкого в жидкости располагаются железистоподобными и папиллярными комплексами, розетками, состоящими из опухолевых клеток овальной и округлой формы.

Таблица 18. Частота встречаемости карциноматозных плевритов у больных с синдромом скопления жидкости в плевральной полости с учетом данных комплексного (клинического, инструментального и цитологического) обследования

Нозология/локализация	% от всех плевритов
Мезотелиома	5–7
Карциноматоз плевры	
аденокарцинома	
легкого	13–15
молочной железы	7–10
яичников	4–5
желудка	1–3
предстательной железы	≤1
кишечника	≤1
эндометрия	≤1
поджелудочной железы	≤1
щитовидной железы	≤1
плоскоклеточный рак легкого	1–2
мелкоклеточный рак легкого	1–2
плоскоклеточный рак пищевода	≤1
почечноклеточный рак	≤1
переходноклеточный рак мочевого пузыря	≤1
Неэпителиальные опухоли в плевре	1–2

Возможность установить принадлежность клеток аденогенного рака к первичному образованию в легком при диссеминации опухоли по плевре с использованием только световой микроскопии составляет 38–48%. Доказательных критериев дифференциальной диагностики аденокарциномы легкого по данным лишь световой микроскопии не установлено. Данный факт является основополагающим для привлечения дополнительных цитологических методов.

При иммуноцитохимическом исследовании плевральной жидкости больных с аденогенным раком легкого экспрессия СК7 выражена во всех наблюдениях, СК20 – отрицательная. Цитоплазматическая экспрессия СЕА_{poly} отмечена в большинстве клеток опухоли (до 94% наблюдений). Специфическим для рака легкого является ядерная экспрессия ТТФ1, которая отмечается в 65–90% наблюдений. В 80% клеток аденогенных форм рака легкого экспрессируется напсин А.

При дифференциальной диагностике метастаза аденогенного рака легкого и эпителиоидной мезотелиомы в плевральной жидкости рекомендуется следующая панель:

1) для аденогенного рака легкого – кальретинин(–), мезотелин(–), тромбомодулин(–), СК5/6(–), эпителиальный антиген(+), СЕА_{mono}(+), СЕА_{poly}(+), ТТФ-1(+), WT1(–);

2) для эпителиоидной мезотелиомы – кальретинин(+), мезотелин(+), тромбомодулин(+), СК5/6(+), эпителиальный антиген(–), СЕА_{mono}(–), СЕА_{poly}(–), ТТФ-1(–), WT1(+).

С использованием иммуноцитохимических исследований возможность установить метастатическое поражение плевры при аденогенном раке легкого составляет 86–90%.

Цитологический материал экссудатов из серозных полостей с наличием опухолевых клеток (не менее 200) является адекватным для молекулярно-генетического исследования – определения мутаций *EGFR*, *ALK* и *KRAS*.

Использование цитологического материала для молекулярно-генетических исследований оправдано для пациентов с местно-распространенным или диссеминированным процессом, у которых цитологический материал является единственно доступным морфологическим материалом для исследования.

Опухолевые клетки плоскоклеточного ороговевающего рака в плевральной жидкости быстро подвергаются деструкции, поэтому в экссудате содержатся детритные массы, обломки клеточных тел. Сохранившиеся опухолевые клетки немногочисленны, имеют причудливую форму: ракеткообразную, ладьевидную, полигональную с наличием гиперхромных ядер и цитоплазмы с признаками орогования, что позволяет установить гистотип опухоли в 86% случаев.

При плоскоклеточном неороговевающем раке легкого в цитологических препаратах плевральной жидкости пласты и тяжи опухолевых клеток принимают форму плавающих тел и напоминают комплексы железистого строения.

При иммуноцитохимическом исследовании плевральной жидкости больных с плоскоклеточным раком легкого характерна экспрессия белка р63 и СК5/6. Для дифференциальной диагностики плоскоклеточного и аденогенного рака легкого в экссудате рекомендуется использование следующей панели маркеров: СК7, ТТФ1, СК5/6 и белок р63.

При отрицательной реакции клеток опухоли с p63 и CK5/6 опухоль классифицируется как плоскоклеточный рак.

При микроскопии цитологического материала при мелкоклеточном раке легкого опухолевые клетки располагаются небольшими группами, скоплениями и цепочками, тесно прилегают друг к другу. Ядра клеток мелкоклеточного рака занимают большую часть клеточных тел, имеют овальную или бобовидную форму, нуклеолы не просматриваются, цитоплазма скудная, базофильная.

В связи с существующими патогномичными клеточными признаками мелкоклеточного рака легкого в плевральной жидкости установить гистотип опухоли при световой микроскопии возможно в 86% наблюдений, что значительно выше возможностей диагностики аденогенного рака легкого в плевральной жидкости (38–48%).

Для мелкоклеточных карцином легкого характерно отсутствие реакции на мезотелиальные антитела, CK5/6, CK18, CK20, CEAmono/poly, CD45. Положительные реакции отмечены на CK7, эпителиальный антиген, TTF-1. В связи с тем, что клетки мелкоклеточного рака по размеру незначительно отличаются от лимфоидных элементов и в жидкостной среде видоизменяются, необходимыми являются исследования на CD45. Реакции на хромогранин А, синаптофизин и нейронспецифическую энolahу в клетках мелкоклеточного рака в плевральной жидкости положительные в 50–75% наблюдений.

Эпителиальные метастатические поражения плевры при раке молочной железы. У женщин плевральные экссудаты, обусловленные прогрессированием рака молочной железы, отмечаются наиболее часто, составляя до 50% всех метастатических плевритов. Тем не менее у 10% пациенток, впервые обратившихся в поликлинику за медицинской помощью по поводу развития плеврита, диагностируется рак молочной железы с поражением плевры. Опухолевые клеточные элементы в результате метастатического поражения серозных оболочек в большинстве наблюдений отмечаются на стороне поражения (96,0%).

При метастазе инвазивного рака молочной железы неспецифического типа в плевральной полости цитологическая диагностика, как правило, не вызывает затруднений. Наиболее характерным признаком метастатических поражений плевры при инвазивном раке молочной железы неспецифического типа является образование скоплений клеток шаровидной формы, подобных очертанию ацинусов молочной железы из большого числа клеток опухоли. Данный цитологический признак отмечается у 75,0% больных. Такие шаровидные ацинусоподобные образования позволяют отнести клетки к числу опухолевых даже при небольших размерах клеток и отсутствии выраженных признаков анаплазии.

Шаровидные ацинусоподобные структуры наблюдаются также при диссеминации ацинарной карциномы легкого, поджелудочной и предстательной железы, но при этих типах опухоли клеточные комплексы состоят из небольшого количества клеток и в меньшем числе.

Клеточные элементы инвазивного долькового рака молочной железы в плевральной жидкости отмечаются в 4–10% наблюдений. В плевральной жидкости при инвазивном дольковом раке молочной железы наряду с железистоподобными комплексами

ми отмечаются клеточные структуры в виде тяжей и «цепочек» из прилегающих друг к другу клеток, которые имеют неровные контуры, полиморфные ядра с отсутствием ядрышек. Данный цитологический признак отмечен в 67% наблюдений.

При диссеминации по серозным оболочкам рака молочной железы экспрессия СК7 положительная, на СК20 – отрицательная. Специфические маркеры для рака молочной железы – GCDFP-15 и маммаглобин – имеют низкую чувствительность (менее 50%).

Маммаглобин в клетках опухоли в плевральной жидкости при диссеминации из других органов отрицателен.

Эпителиальные метастатические поражения плевры при раке яичника. Одним из наиболее частых «немых» раков, метастазирующих в плевру, является рак яичника. Среди злокачественных эпителиальных опухолей яичников главенствующая роль принадлежит серозному раку, который диагностируется у женщин с метастатическим поражением плевры при раке яичника чаще всего. Муцинозный, эндометриоидный, а также светлоклеточный рак отмечается редко.

Серозные карциномы подразделены на опухоли низкой степени злокачественности (low grade) и карциномы высокой степени злокачественности (high grade). Серозные карциномы высокой и низкой степени злокачественности развиваются по разным молекулярным путям, отличаются друг от друга по своей биологии, молекулярно-генетическим особенностям, клиническому течению, прогнозу и ответу на проводимое лечение.

При оценке цитологических препаратов серозной карциномы яичника низкой степени злокачественности при световой микроскопии отмечаются комплексы, формирующие папиллярные, железистые и солидные структуры. Опухолевые клетки мелкие и средние по размеру, округлой и овальной формы; ядра занимают большую часть клеточных тел, хроматин ядер интенсивно окрашен, ядрышки просматриваются редко, цитоплазма скудная, базофильная. В клетках карциномы отмечаются признаки секреции в виде венчика тонких волокон с одного полюса, подобно ресничкам, и присутствие единичных образований псаммомных телец.

Серозный рак яичника низкой степени злокачественности отличается присутствием клеточных скоплений с выраженным полиморфизмом. Клетки опухоли с ядрами неправильной формы, многочисленными крупными, оптически «пустыми» вакуолями.

По данным математической обработки клеточных данных установлено, что правильно классифицировать плевральный выпот по клеточному составу с использованием только цитологических методик при серозной форме рака яичника возможно в 70% случаев, что свидетельствует о необходимости использования дополнительных цитологических методик.

В клетках метастаза серозного рака яичника в плевральной жидкости при иммуноцитохимических исследованиях реакция на СЕА_{mono} всегда отрицательная. Отрицательная реакция с СЕА_{mono} является наиболее значимой при дифференциальной диагностике различных опухолевых процессов в плевральной жидкости.

Однако на СЕАpolу в клетках серозного рака яичника в плевральной жидкости наблюдается иммуноположительная реакция.

Специфическими иммуноцитохимическими маркерами серозного рака яичника являются маркеры СА125 и WT1, экспрессия которых составляет 70–90%.

Положительная реакция отмечается на СК7 и эпителиальный антиген, СК20 в большинстве наблюдений отрицательный. Доля точной цитологической диагностики при метастазе серозного рака яичника в плевральной жидкости с использованием иммуноцитохимических реакций составляет 85–90%.

Цитологические препараты с наличием достаточного количества клеток опухоли, приготовленных из материала плевральной жидкости, являются полноценным материалом для молекулярно-генетических исследований – определения мутаций *BRCA1/2*, *KRAS* и *BRAF*.

Муцинозный рак яичников встречается значительно реже и составляет не более 10%. Для муцинозной формы рака яичников характерным признаком являются обильные слизистые массы, в которых располагаются лимфоциты, гистиоциты, макрофаги, клетки мезотелия. Однако при диссеминации этой формы рака по плевре муцинозные массы обнаруживаются редко, клеточные комплексы рака, как правило, немногочисленные. Учитывая данный факт, следует предположить, что, по всей видимости, клетки опухоли при метастазировании утрачивают способность продуцировать слизь.

Муцинозную карциному яичника необходимо дифференцировать со слизепродуцирующими опухолями из толстой кишки, поджелудочной железы, желчного пузыря и др. При иммуноцитохимических исследованиях характерна коэкспрессия СК7 и СК20, а также СЕАpolу, отсутствует экспрессия СА125, WT1. Муцинозную карциному яичника кишечного типа отдифференцировать от муцинозной аденокарциномы толстой кишки невозможно, так как в 65% муцинозных карцином яичника экспрессируют CDX2.

Эндометриоидный рак яичника обычно диссеминирует по брюшине. Провести дифференциальную диагностику между эндометриоидным раком яичника и аденокарциномой эндометрия невозможно.

В цитологических препаратах при световой микроскопии обнаруживаются неспецифические железистые структуры. Характерным для эндометриоидного рака является экспрессия виментина опухолевыми клетками, отсутствие экспрессии СА125, WT1.

Эпителиальные метастатические поражения плевры при раке желудка. Карциноматозный плеврит при раке желудка отмечается у 4–7% больных.

При микроскопии препаратов, приготовленных из плевральной жидкости при аденокарциноме желудка, отмечаются неспецифические железистоподобные комплексы, которые аналогичны аденокарциномам различных локализаций.

В комплексах клеток рака наблюдается многомерное распределение клеток с полярным расположением ядер по краю комплекса, образованием частокола. Наряду с комплексами в препаратах наблюдаются изолированные опухолевые клетки округлой и перстневидной формы. Ядра крупные, неправильно овальной и округ-

лой формы, хроматин ядер плотный, распределен неравномерно, интенсивно окрашен, нуклеолы увеличены, одиночные и множественные. Цитоплазма распределяется вокруг ядра неравномерно, часто содержит вакуоли вплоть до образования перстневидных форм. Вакуолизации, подобной раку яичника, в комплексах не наблюдается, слизистые массы секрета по препарату располагаются внеклеточно в виде бесструктурных участков.

При световой микроскопии установить диагноз аденокарциномы несложно, однако определить принадлежность клеток, диссеминирующих по плевре из желудка, почти невозможно (28%).

Перстневидноклеточный рак характеризуется тем, что в составе опухолевых клеток аденокарциномы более 50% составляют клетки, в цитоплазме которых содержится муцин. Располагаются клетки изолированно, реже – небольшими скоплениями из 2–8 клеток, опухолевые клетки с эксцентрично расположенными ядрами, отдельные клетки принимают форму перстня с резко деформированным ядром и вакуолью со слизью, занимающей почти всё клеточное тело.

При диссеминации рака желудка по плевре возможность установить точный диагноз при иммуноцитохимических исследованиях составляет 85–90%. Цитологическое исследование серозной жидкости у пациентов с перстневидноклеточным раком всегда должно быть дополнено иммуноцитохимическими исследованиями. В опухолевых клетках ярко экспрессируются *CEA*моно и *CEA*poly, *CK7* и *CK20* (в 60–65% наблюдений). Однако необходимо учитывать, что иммунный профиль клеток рака желудка в плевральной жидкости аналогичен таковому при раке поджелудочной железы.

В плевральной жидкости метастаз недифференцированного рака желудка отмечается крайне редко. При микроскопии препаратов, приготовленных из плевральной жидкости, опухолевые клетки недифференцированного рака желудка располагаются разбросанно, они однообразные, округлые, овальные и перстневидные. Фон препаратов составляют лимфоциты, нейтрофильные и эозинофильные гранулоциты, в небольшом количестве – клетки мезотелия.

Эпителиальные метастатические поражения плевры при почечноклеточном раке. Специфические экссудаты с наличием клеток почечноклеточного рака составляют только 2% всех злокачественных экссудатов, чаще метастазирование происходит в легкие с развитием специфического плеврита. Светлоклеточный почечноклеточный рак почки – наиболее распространенная форма рака почки (70–75%).

При микроскопии светлоклеточного почечноклеточного рака в плевральной жидкости отмечаются раздельно лежащие и в скоплениях «пенистые» опухолевые клетки с небольшими округлыми или овальными ядрами с обильной, интенсивно вакуолизированной цитоплазмой, которая является особенностью светлоклеточного почечноклеточного рака. Вакуоли мелкие, придающие цитоплазме «кружевной» вид, или крупные с узкими перегородками. Дифференцируют клетки почечноклеточного рака в плевральной жидкости с макрофагами и длительно находящимися в жидкости мезотелиоцитами. От макрофагов опухолевые клетки почечноклеточного рака отличаются отсутствием в цитоплазме фрагментов клеточного распада. Клетки мезотелия с выраженными признаками дегенерации редко формируют скопления.

Существующие клеточные особенности позволяют при световой микроскопии с большой вероятностью правильно дифференцировать светлоклеточный рак почки в плевральной жидкости (свыше 90%), диагноз может быть установлен без привлечения дополнительных цитологических методик.

Иммуноцитохимические исследования для подтверждения диссеминации почечноклеточного рака по серозным оболочкам дополнительной ценности не имеют, отмечены отрицательные реакции на мезотелиальные антитела, CK5/6, CK7, CK20, эпителиальный антиген, CEAmono, TTF-1, WT1. Экспрессия отмечается лишь на RCC и виментин.

При цитологической диагностике метастаза хромофильного варианта рака почки в плевральной жидкости в клеточном составе отмечаются папиллярные и железисто-подобные структуры из опухолевых клеток, которые имеют вид аденогенного рака различных локализаций, что не позволяло установить правильный диагноз — хромофильный (папиллярный) почечноклеточный рак.

При цитологической диагностике онкоцитарного почечноклеточного рака в клеточном составе плевральной жидкости отмечаются отдельно лежащие клетки. Установить точную принадлежность такого клеточного состава к онкоцитарному почечноклеточному раку крайне затруднительно.

Эпителиальные метастатические поражения плевры при раке предстательной железы. Рак предстательной железы редко метастазирует по серозным оболочкам с развитием плеврита — около 1% наблюдений.

Клетки опухоли при раке предстательной железы в плевральной полости малочисленны. В цитологических препаратах отдельно лежащие клетки, железисто-подобные структуры, а также комплексы клеток, образующие ацинарные структуры. Возможность установить принадлежность клеток опухоли при диссеминации по плевре рака предстательной железы при световой микроскопии составляет 43%.

При иммуноцитохимических исследованиях для подтверждения диссеминации рака предстательной железы по серозным оболочкам используют отрицательные реакции на мезотелиальные антитела, CK5/6, CK7, CK20, CEAmono, TTF-1, WT1. Отмечается экспрессия PSA и PA, слабая реакция на виментин.

Эпителиальные метастатические поражения плевры при раке кишечника. Колоректальный рак диссеминирует по брюшине в 7—47% наблюдений, метастазы по серозным оболочкам с развитием плеврита отмечаются редко.

При микроскопии цитологических препаратов плевральной жидкости при раке кишечника обнаруживаются небольшие железисто-подобные комплексы из 3—4 клеток с присутствием отдельно лежащих более крупных перстневидных клеток опухоли. Ядра клеток округлые, овальные и бобовидной формы с однородной структурой хроматина, гипертрофированными ядрышками. В небольшом числе наблюдений отмечены структуры в виде «цепочек» из опухолевых клеток.

Иммуноцитохимические исследования помогают установить диссеминацию опухоли. Индикатором метастаза аденокарциномы из кишечника в плевральной жидкости является экспрессия CK20 без сопутствующей экспрессии CK7. В клетках метастаза рака кишечника в плевральной жидкости отмечается выраженная экспрессия

CDX2 и CEAmono/poly, иммуноотрицательные реакции на мезотелиальные антитела, CK5/6, CK7, виментин, TTF-1 и WT1.

Эпителиальные метастатические поражения плевры при раке эндометрия. Специфический экссудат с наличием клеток рака эндометрия развивается редко. Гематогенные метастазы при раке эндометрия возникают на поздних стадиях заболевания. Поражаются легкие, печень, кости, головной мозг. При микроскопии препаратов, приготовленных из плевральной жидкости при метастазе рака эндометрия, отмечаются комплексы клеток железистого строения с ядрами округлой формы, узкой цитоплазмой.

Для эндометриоидной карциномы характерна экспрессия CK7 и виментина, экспрессия CK20 отсутствует. В части наблюдений отмечается экспрессия CEApoly.

Эпителиальные метастатические поражения плевры при раке поджелудочной железы. В связи с быстрым и тяжелым течением опухолевого процесса карциноматозные плевриты при раке поджелудочной железы наблюдаются крайне редко. При микроскопии препаратов, приготовленных из плевральной жидкости при метастазе рака поджелудочной железы, зафиксированы типичные железистоподобные структуры клеток аденокарциномы с присутствием шарообразных структур с выбивающимися из «шара» перстневидными клетками, как при раке желудка и кишечника.

Иммуноцитохимические исследования характеризуются экспрессией CK7, CK19, CEAmono/poly, CA19-9. В 30% случаев отмечается экспрессия CK20 и CDX2.

Эпителиальные метастатические поражения плевры при раке щитовидной железы. Рак щитовидной железы крайне редко диссеминирует по плевре (0,1%). В цитологических препаратах, приготовленных из плевральной жидкости при метастазе рака щитовидной железы, отмечаются железистоподобные и папиллярные комплексы из мономорфных клеток. Отмечен отличительный признак – единичные многоядерные клетки, подобные клеткам, которые наблюдаются в первичном образовании щитовидной железы.

Установить диссеминацию рака щитовидной железы по плевре крайне сложно. При иммуноцитохимическом исследовании клетки опухоли характеризуются экспрессией тиреоглобулина и TTF-1.

Эпителиальные метастатические поражения плевры при раке пищевода. Развитие карциноматозного плеврита возможно при прорастании раком пищевода плевры. В цитологических препаратах, приготовленных из плевральной жидкости, среди клеточного детрита обнаруживаются клетки опухоли с обильной цитоплазмой и гиперхромными ядрами, характерными для плоскоклеточного рака различных локализаций.

Для плоскоклеточного рака пищевода характерна экспрессия CK5/6 и p63.

Эпителиальные метастатические поражения плевры при раке мочевого пузыря. Рак мочевого пузыря редко распространяется по плевре, в мировой литературе отмечены единичные наблюдения. При цитологическом исследовании препаратов, приготовленных из плевральной жидкости при метастазе переходноклеточного рака, преобладают комплексы опухолевых клеток, имеющих обширную цитоплазму с вытянутыми фестончатыми краями.

Таблица 19. Сравнительные данные результатов использования цитологических методов исследования плевральной жидкости

Характер патологического процесса в плевральной полости	Доля точной цитологической диагностики, % от числа наблюдений (по результатам дискриминантного анализа)	
	световая микроскопия	иммуноцитохимический метод
Реактивный плеврит	50,0	99,9
Паранеопластический плеврит	55,0	99,9
Эпителиоидная мезотелиома	54,0	96,2
Аденогенный рак легкого	38,0	86,4
Плоскоклеточный рак легкого	86,1	99,1
Мелкоклеточный рак легкого	79,9	87,6
Рак молочной железы	91,9	98,8
Серозный рак яичника	70,3	85,6
Аденокарцинома желудка	28,1	83,7
Аденокарцинома кишечника	37,5	85,4
Светлоклеточный рак почки	90,0	Не увеличил точность диагностики
Ацинарный рак предстательной железы	42,6	Не увеличил точность диагностики
Неходжкинская лимфома крупно- и мелкоклеточная	7,9	93,8
Эпителиоидноклеточная меланома	78,8	87,4
Мезенхимальная саркома	53,4	Опухолевых клеток для исследования недостаточно
Всего	57,60 ± 23,94	92,30 ± 6,69

Меланома. Метастатические экссудаты с наличием клеток меланомы составляют 1–2% всех злокачественных выпотов. Цитологическая картина при диссеминации эпителиоидноклеточной меланомы представлена большим количеством полиморфных опухолевых клеток округлой, кубической и полигональной формы, которые располагаются разрозненно и небольшими скоплениями. Отмечаются многоядерные и двуядерные клетки, цитоплазма в одних клетках в виде узкого ободка, в других – обильная с волнистыми выступами, часто с четко очерченными темными краями «траурной каймы». Основным признаком меланомы является содержание в цитоплазме гранул бурого пигмента – меланина – в виде глыбок и зерен разной величины.

При иммуноцитохимическом исследовании специфическими маркерами меланомы являются HMB45, мелан А и белок S100. Меланома всегда экспрессирует виментин. При проведении иммуноцитохимических реакций в клетках метастаза меланомы в плевральной жидкости реакции на мезотелиальные антитела, CK5/6, CK18, CK20, а также TTF-1 и WT1 иммуноотрицательны. Положительная реакция в клетках опухоли отмечена на пан-цитокератины, CK7, хромогранин А и NSE.

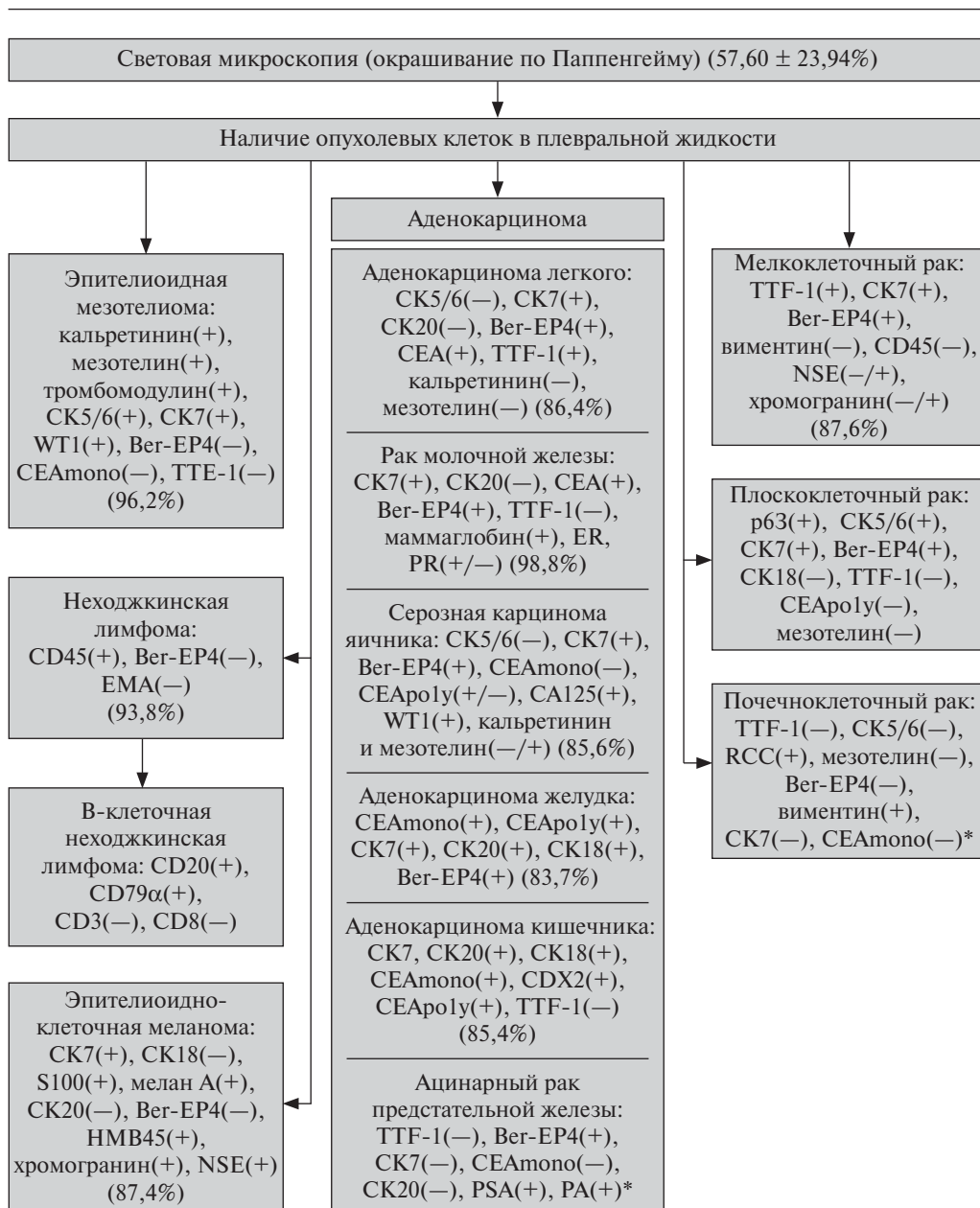


Рис. 13. Иммуноцитохимический алгоритм обследования больных без установленного первичного очага злокачественной опухоли. (+) – положительная реакция; (-) – отрицательная реакция; * – только в сочетании с клиническими и клинико-инструментальными данными.

Традиционная цитологическая диагностика опухолевых и неопухолевых плевритов с использованием оценки различий клеточных признаков при световой микроскопии составляет 57,6 ± 23,9%.

Процедура правильной классификации цитологического исследования плевральной жидкости у больных с синдромом скопления жидкости в плевральной полости, дополненного иммуноцитохимическими исследованиями, с вероятностью до 99,9% возможна в группе больных реактивным и паранеопластическим плевритами, эпителиоидной мезотелиомой (96,2%), раком легкого (91,1%), молочной железы (98,8%), яичника (85,6%), желудка (83,7%), кишечника (85,4%), с неходжкинскими лимфомами (93,8%) и эпителиоидноклеточной меланомой (87,4%) (табл. 19).

Рекомендуется использовать в практической работе следующий иммуноцитохимический алгоритм с набором из 12–18 антител при обследовании больных без установленного первичного очага злокачественной опухоли (рис. 13).

T.C. Allen и P.T. Cagle сформулировали ряд положений, которые следует учитывать в дифференциальной диагностике доброкачественных и злокачественных новообразований плевры [7]:

- карциномы и другие злокачественные образования могут расти, при этом клиническая картина в значительной степени имитирует мезотелиому. Поэтому необходимо взять образец ткани, чтобы подтвердить диагноз диффузной злокачественной мезотелиомы;

- диффузная злокачественная мезотелиома имеет множество гистопатологических вариантов, и все они могут мимикрировать под другие типы рака и наоборот. Иммуно-маркеры часто помогают в дифференциальной диагностике диффузной злокачественной мезотелиомы и других новообразований (панель иммуно-маркеров);

- отличить злокачественную мезотелиому от доброкачественных реактивных мезотелиальных гиперплазий и фиброзного плеврита на биопсии может быть трудно, особенно на малой биопсии. Самым лучшим критерием диагностики мезотелиомы в этой ситуации будет выявление инвазии.

12.5. Лечение

В лечении мезотелиомы плевры применяются хирургические, химиотерапевтические и лучевые методы, комбинированное лечение [338, 381]. Хирургические методы включают паллиативные, циторедуктивные и относительно радикальные методы. Наиболее применяемое паллиативное вмешательство – плевродез. Для этого используется распыление талька в плевральной полости при торакокопии с эффективностью 80–100% [401, 453]. Реже используются плевроперитонеальное шунтирование и паллиативная плеврэктомия [454]. Циторедуктивные операции (париетальная плеврэктомия, декорткация плевры) применяются с целью улучшения качества жизни и повышения эффективности адьювантной терапии. Эту операцию можно рассматривать как неполное макроскопическое удаление опухоли плевры с освобождением сдавленного легкого и устранением рестриктивных нарушений вентиляции, уменьшением боли в грудной клетке. Появились публикации по видеоторакокопической плеврэктомии [455].

При сравнительной оценке плеврэктомии/декорткации при видеоассистированных торакокопических операциях (ВАТО) с химическим плевродезом получены

Таблица 20. Критерии для выбора метода лечения мезотелиомы плевры [4]

Паллиативное лечение (комбинации химиотерапии и лучшая поддерживающая терапия)	Радикальное лечение
<ul style="list-style-type: none"> • Пониженный общий и питательный статус пациентов • Истощенные кардиопульмональные резервы • Все стадии бифазной или саркоматоидной мезотелиомы • Манифестация стадий III и IV эпителиальной мезотелиомы • Гистологическое подтверждение N₂-статуса 	<p>Пациенты в возрасте <70 лет</p> <ul style="list-style-type: none"> • без истощения кардиопульмональных резервов • без значимой коморбидности • с эпителиальной мезотелиомой в ранней стадии I и II • с гистологически подтвержденным N₀-статусом (медиастиноскопия)

данные в пользу плеврэктомии/декортикации с использованием ВАТО [456–459] (уровень доказательности ПС–IC). Относительно радикальной операцией является экстраплевральная пневмонэктомия с резекцией плевры, легкого, перикарда, диафрагмы единым блоком и последовательным иссечением лимфоузлов [387]. Высокий риск при этой операции диктует необходимость придерживаться критериев операбельности на основе функционального статуса (PS 0–1), ОФВ₁ >1 л, РаО₂ >65 мм рт. ст., РаСО₂ <45 мм рт. ст., фракции выброса >40%, среднего давления в легочной артерии <30 мм рт. ст. [379].

Доказательства эффективности этой операции ограничены. Выживаемость составляет 20–24 мес [410, 460, 461]. В специализированных центрах летальность составляет 5%, но частота осложнений – 50% [461].

Радикальная экстраплевральная пневмонэктомия должна проводиться в специализированных центрах как часть комбинированного лечения (табл. 20) [4, 387].

Лучевая терапия при злокачественной мезотелиоме плевры применяется в качестве паллиативной для уменьшения боли, профилактики распространения опухоли по дренажным каналам; послеоперационной и адъювантной с модулированной интенсивностью (класс рекомендаций 2C) [387].

Возможность профилактики метастазов вдоль дренажных и торакоцентезных каналов путем лучевой терапии остается спорной [462–465]. Лучевая терапия после плеврэктомии или декортикации не должна проводиться (класс рекомендаций 1A) [387]. Послеоперационное облучение может применяться в специализированных центрах как часть комбинированного лечения (класс рекомендаций 1A) [460]. Адъювантная лучевая терапия с модулированной интенсивностью может применяться при экстраплевральной плевропневмонэктомии в специализированных центрах. Лучевая терапия уменьшает болевой синдром и накопление жидкости в плевральной полости, но не влияет на выживаемость больных [381]. Для химиотерапии при мезотелиоме плевры применяются производные платины, гемцитабин, антрациклины, алимта, томудекс [7]. Применение этих препаратов дает эффект у 20–48% больных [381]. Увеличивают выживаемость комбинации гемцитабин + цисплатин/карбоплатин, доксорубин + цисплатин + митомицин-С, цисплатин + алимта [381].

Каждый пациент должен получать как минимум оптимальную паллиативную терапию (класс рекомендаций 1A). Если принято решение о начале химиотерапии,

Таблица 21. Возможные схемы терапии для лечения злокачественных мезотелиом [4]

Терапия на основе цисплатина возможна		Терапия на основе цисплатина невозможна	
пеметрексед/цисплатин	гемцитабин/цисплатин	винорелбин/гемцитабин	пеметрексед
Пеметрексед 500 мг/м ² День 1 Цисплатин 75 мг/м ² День 1 Повтор – день 22 Поддерживающий курс фолиевой кислоты и витамина В ₁₂	Гемцитабин 1000 мг/м ² День 1, 8 Цисплатин 75 мг/м ² День 1 Повтор – день 22	Винорелбин 30 мг/м ² еженедельно или гемцитабин 1000 мг/м ² День 1, 8, 15 Повтор – день 29	Пеметрексед 500 мг/м ² День 1 Повтор – день 22 Поддерживающий курс фолиевой кислоты и витамина В ₁₂
Класс рекомендаций А	Класс рекомендаций В	Класс рекомендаций В	Класс рекомендаций В

больные в хорошем функциональном состоянии (функциональный статус >60% по шкале Карнофски или <3 баллов по шкале Восточной объединенной группы онкологов) должны лечиться комбинированной химиотерапией 1-й линии, состоящей из препаратов платинового ряда и пеметрекседа либо ралтитрекседа (уровень доказательности IB) [387].

Начало химиотерапии не должно откладываться, лечение следует начинать до появления функциональных клинических симптомов (класс рекомендаций 1С) (табл. 21) [4, 7, 387].

Химиотерапия должна прекращаться при прогрессировании заболевания, токсичности III–IV степени или достижении кумулятивной токсической дозы препарата (класс рекомендаций 1А) либо после 6 курсов у больных в стабильном состоянии или ответивших на лечение (класс рекомендаций 2С) [387].

Цитотоксические препараты в лечении второго ряда включали доксорубин, препараты платины [466–474]. Больные с длительным положительным субъективным и объективным улучшением после химиотерапии первой линии при рецидиве заболевания могут снова получать первоначальное лечение (класс рекомендаций 2С).

Исследуются также другие методы лечения: новые химиопрепараты, иммунотерапия, фотодинамическая терапия, локальная и общая гипертермия, генная терапия и их различные сочетания [66, 102, 430, 475–477].

Исследователи отмечают, что на сегодняшний день однокомпонентная терапия при злокачественной мезотелиоме плевры неэффективна. Наиболее адекватным и эффективным лечением злокачественной мезотелиомы плевры является комбинированный метод лечения (трехкомпонентный): относительно радикальная операция – экстраплевральная пневмонэктомия в сочетании с химио- и лучевой терапией (уровень доказательности IIIВ) [408, 454].

Прогноз

Прогностические факторы до начала лечения включают клинические, биологические характеристики больного или опухоли [447].

Таблица 22. Клинические лабораторные параметры неблагоприятного прогноза [449]

Параметр	Концентрация в плевральном выпоте
ЛДГ, Ед/л	>500
Тромбоциты, $\times 10^9$ /л	>400
Гемоглобин, г/дл	<10
Лейкоциты, $\times 10^9$ /л	>15 000

Прогностически значимые факторы при злокачественной меланоме плевры: возраст, пол, стадия опухоли, лечение, зона проживания [448]. Благоприятный прогноз вероятен при функционально хорошем статусе, возрасте старше 75 лет, отсутствии боли в груди, числе тромбоцитов $<400 \times 10^{12}$ /л, ЛДГ <500 МЕ/л; эпителиоидном гистологическом типе, у женщин, числе лейкоцитов $<8,3 \times 10^9$ /л; I–II стадии, отсутствии боли, потере аппетита [449–452].

Поражение лимфоузлов средостения, саркоматоидный подтип опухоли, стадия опухоли выше первой, общий статус по Карнофски <70 , уровень ЛДГ >500 МЕ/л ассоциированы с плохим прогнозом (табл. 22, 23).

Прогноз выживаемости у разных авторов колеблется. Для пациентов с неблагоприятным диагнозом средняя продолжительность жизни 5–8 мес, для пациентов с благоприятными прогностическими параметрами 10–18 мес. Пациенты умирают по причине локальной прогрессии опухоли (кардиореспираторная недостаточность, пневмония или ТЭЛА) [4].

Есть данные, что средняя продолжительность жизни составляет 4–12 мес, а при I–II стадиях достигает 33 мес [308]. Медиана выживаемости после экстраплевральной пневмонэктомии и плеврэктомии, по данным П.К. Яблонского и соавт., обобщивших литературные данные, варьирует от 9 до 14,5 мес [378]. Двухлетняя выживаемость, по данным М.Б. Бычкова и соавт., составляет 10–35% [381].

12.6. Лимфопролиферативная патология

Злокачественные лимфомы встречаются довольно редко, чаще у больных со скомпрометированным иммунитетом (первичным или вторичным). Особенности с точки зрения морфологии они не имеют.

Таблица 23. Прогностически неблагоприятные факторы при злокачественной мезотелиоме [4]

Абсолютные факторы риска	Относительные факторы риска
<ul style="list-style-type: none"> • Возраст >65 лет • Сниженный общий статус • Стадия опухоли с вовлечением лимфоузлов • Глубокая инвазия ткани от $>0,5$ мм до инвазии целой доли мезотелиомой • Радикальность операции (R0 vs R1; резидуальное заболевание от >1 см до операции декортикации) • Гистология (эпителиальные подтипы с плохим прогнозом, такие как саркоматозный и смешанноклеточный подтипы) • Высокий лейкоцитоз ($>12 \times 10^9$/л) • Низкий гемоглобин 	<ul style="list-style-type: none"> • Мужской пол • Потеря массы тела • Раса • Длительность симптомов • p21-антиген опухоли – экспрессия опухоли • Высокое число тромбоцитов

Обозначения: R0 – резидуальная опухоль отсутствует, R1 – резидуальная опухоль определяется микроскопически.

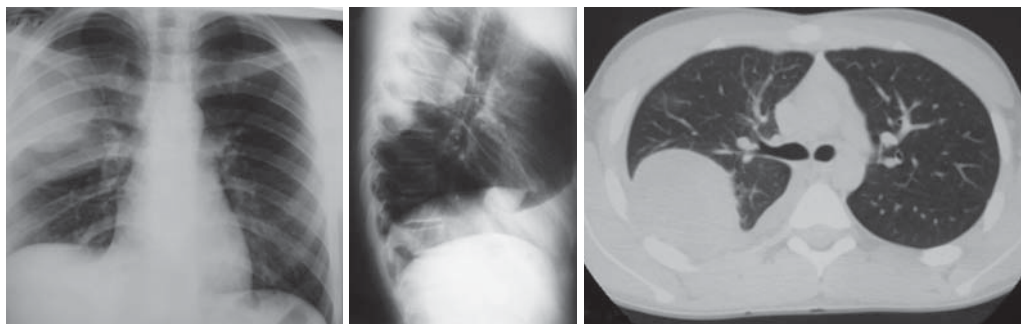


Рис. 14. Лимфома грудной стенки и легкого.

Особой формой лимфомы плевры считается пиоторакс-ассоциированная лимфома, встречающаяся несколько чаще у больных со скомпрометированным иммунитетом (первичным или вторичным). Морфологические критерии идентичны таковым других локализаций.

Злокачественная лимфома поражает плевру в 10% случаев [4]. Признаками плеврального метастазирования лимфомы являются пространственные яркие бляшки с кистозными изменениями и кальцификатами, возможно с инфильтрацией грудной стенки [4]. Иногда лимфома плевры инфильтрирует легкое (рис. 14).

Первичная лимфома в виде выпота. Новообразование из крупных В-клеток высокой степени злокачественности, проявляющееся как серозный выпот, обычно без определяемого опухолевидного образования. Другое название: лимфома, локализуемая в полостях тела [478]. Ассоциирована с вирусом герпеса человека 8 (HHV8)/вирусом герпеса, вызывающим саркому Капоши (KSHV) [478]. Возникает при иммунодефиците. Большинство случаев выявлены у гомосексуальных мужчин, больных синдромом приобретенного иммунодефицита. Экспрессия вирусного ИЛ-6 в данных лимфомах также предполагает участие этого и других цитокинов в патогенезе опухолей. Характерна частая кооперация HHV8 с вирусом Эпштейна–Барр [102, 479]. Чаще всего вовлекаются полости перикарда, плевры, брюшины. Наиболее частая внеполостная локализация – в желудочно-кишечном тракте. Хотя такая локализация наряду с мягкими тканями средостения, забрюшинного пространства и другими экстранодальными локализациями может быть результатом вторичного вовлечения [102, 385].

Больной в типичном случае имеет выпот при отсутствии лимфаденопатии или органомегалии. Плевральный выпот – массивный [483]. Некоторые больные, как ВИЧ+, так и ВИЧ–, уже страдают саркомой Капоши с ее характерной клинической картиной. Редкие случаи ассоциированы с многофокусной болезнью Кастлемана также с соответствующей клиникой.

На рентгенографии грудной клетки и МСКТ выявляется массивный плевральный выпот. Также МСКТ показывает небольшую степень плеврального утолщения без каких-либо опухолевидных образований или патологии лимфоузлов средостения. Плевральный выпот содержит высокий уровень ЛДГ, плеоморфные крупные лимфоциты, отрицательные к Т- и В-антигенам [480, 481]. Для постановки диагноза

требуется идентификация ДНК HHV8, выполняемая с помощью Саузерн-блоттинга [102, 301].

Клиническое течение крайне агрессивно. Большинство больных умирают менее чем через год. Есть сообщения о немногих случаях с положительным эффектом от антивирусной терапии и/или комбинированной химиотерапии с удлинением выживаемости.

Прогноз неблагоприятный. Выживаемость от 6 до 9 мес [481, 482]. Прогноз зависит от числа пораженных полостей.

Лимфома, ассоциированная с пиотораксом, — это опухоль из крупных В-клеток высокой степени злокачественности с иммунобластной морфологией, обычно представляющая собой опухолевидное образование плевры. Она ассоциирована с вирусом Эпштейна–Барр, но отрицательна на HHV8 [479]. В различных исследованиях вирусная ДНК или кодированная РНК установлена в 70–100% случаев. Клетки также экспрессируют гены латентной инфекции. Проведенные исследования предполагают важную роль хронического воспаления в месте пролиферации трансформированных вирусом В-клеток [102, 385]. Этот редкий тип В-клеточной лимфомы возникает у больных с клинической историей длительно существующего пиоторакса в результате легочного туберкулеза или туберкулезного плеврита, многие из которых были пролечены с помощью искусственного пневмоторакса [484].

Больные отмечают симптомы, связанные с опухолевым образованием в плевральной полости: боль в грудной клетке и/или спине или респираторные симптомы, такие как продуктивный кашель, часто с кровохарканьем, и диспноэ, боли в спине. Другие частые симптомы — гипертермия и потеря массы тела. В противоположность первичной лимфоме с выпотом лимфома, ассоциированная с пиотораксом, обычно представляет собой опухолевое образование, вовлекающее плевральную полость и растущее в прилегающие структуры, такие как грудная стенка и диафрагма, в то время как плевральный выпот наблюдается редко. Поэтому у многих больных имеются опухолевая инфильтрация и отек грудной стенки. Иногда возникает экстраплевральная метастатическая диссеминация (костный мозг, печень, абдоминальные лимфоузлы и т.д.).

Рентгенография грудной клетки и МСКТ позволяют выявить опухолевое образование [485, 486]. У большинства больных оно локализовано в плевре, но также может быть и в легком, и в легком или только в легком около плевры. Образование приблизительно у половины больных имеет размер более 10 см. Эти особенности часто обуславливают сложность дифференциального диагноза между раком легкого и мезотелиомой плевры. У большинства больных повышена ЛДГ сыворотки крови [102, 385]. Позитронно-эмиссионная томография дает интенсивное поглощение радиофармпрепарата [486].

Большинство исследователей сообщают об очень плохом прогнозе со средней продолжительностью жизни менее 1 года, несмотря на проводимое хирургическое лечение, лучевую и химиотерапию [487–489].

При поражении лимфомой лимфатических узлов переднего средостения опухоль, обладающая прогрессивным патологическим ростом, поражает плевру.

В плевральной жидкости установить точный цитологический диагноз лимфомы невероятно сложно. По данным D.K. Dabs (2010), точность цитологической диагностики неходжкинских лимфом в плевральной жидкости колеблется от 22,2 до 94,1%.

Крупноклеточная неходжкинская лимфома. При световой микроскопии отличить клеточный состав опухоли при В-клеточной и Т-клеточной крупноклеточных лимфомах не представляется возможным. При микроскопии препаратов, приготовленных из плевральной жидкости, клеточный состав крупноклеточной неходжкинской лимфомы дифференцируют с клеточными элементами реактивного выпота с выраженной лимфоидной реакцией, а также с клетками недифференцированного рака.

При микроскопии препаратов, приготовленных из плевральной жидкости при В-клеточной крупноклеточной неходжкинской лимфоме, отмечаются разрозненно лежащие лимфоидные клетки, размеры клеток опухоли 15–25 мкм, что в 2–3 раза больше малого лимфоцита. Ядра рыхлые, с неровными зазубренными контурами, хроматин в ядрах нежно-сетчатый, мелкоглыбчатый, в ядре 1–3 небольших полиморфных гипертрофированных ядрышка, цитоплазма в виде неравномерно распределенного ободка.

При Т-клеточном варианте крупноклеточной неходжкинской лимфомы в плевральной жидкости при световой микроскопии отмечаются разрозненно лежащие лимфоидные клетки размером 20–35 мкм с ядрами неправильной формы с неровными зазубренными контурами, с «загибами» и «перетяжками». Хроматин в ядрах петлистый, с разреженно исчерченной структурой, в ядре 1–3 небольших полиморфных ядрышка, цитоплазма обильная, с фестончатыми краями, отмечаются двуядерные и многоядерные клетки.

Лимфолейкоз/лимфома. При микроскопии препаратов, приготовленных из плевральной жидкости, клеточный состав лимфолейкоза/лимфомы дифференцируют с клеточными элементами реактивного выпота с выраженной лимфоидной реакцией.

При микроскопии препаратов, приготовленных из плевральной жидкости при В-клеточном лимфолейкозе/лимфоме, отмечается сходство клеток со зрелыми лимфоцитами. Размеры клеток от 8 до 12 мкм, располагаются клетки изолированно, значительное число клеточных элементов с расщепленными бобовидными ядрами с рыхлым хроматином, в ядрах отмечаются 1–2 нуклеолы, цитоплазма в виде небольших выступов с одного края, скудная, базофильная.

При микроскопии препаратов, приготовленных из плевральной жидкости при Т-клеточном лимфолейкозе/лимфоме, клеточный состав идентичный.

При поверхностном изучении препаратов из плевральной жидкости, приготовленных при лимфолейкозе/лимфоме из малых лимфоцитов, возникает сходство с препаратами, приготовленными из плевральной жидкости при плеврите туберкулезной этиологии, в котором преобладают лимфоциты. В связи с этим при установлении диагноза у таких пациентов необходимо учитывать клинико-лабораторные данные. При дифференциальной диагностике плевральной жидкости при лимфолейкозе/лимфоме и туберкулезе легких обнаружены атипичные лимфоциты, которые хорошо просматриваются в тонких местах препарата. Они имеют расщепленные ядра и цитоплазму в виде небольших выступов с одного края клетки.

Дифференцировать В- и Т-клеточные неходжкинские лимфомы в плевральной жидкости при световой микроскопии невозможно. Использование иммуноцитохимических исследований позволяет в 92–97% наблюдений диагностировать неходжкинскую лимфому с дифференциацией на В- и Т-клеточные неходжкинские лимфомы. Для иммунофенотипирования крупноклеточных неходжкинских лимфом в плевральной жидкости необходимо использовать набор антител CD, а также мезотелиальные и эпителиальные антитела.

Лимфома Ходжкина. При микроскопии препаратов, приготовленных из плевральной жидкости при лимфоме Ходжкина, диагностическим критерием являются многоядерные клетки Березовского–Штернберга, в жидкости присутствует большое количество лимфоидных элементов, эозинофильных и нейтрофильных гранулоцитов. Эозинофилия при диагностике лимфомы Ходжкина не имеет решающего значения.

Лечение. Применялись циклофосфамид, доксорубин, винкристин, преднизон [482]. У ВИЧ-положительных больных использовалась антиретровирусная терапия [483]. Перспективна таргетная терапия на основе жизненного цикла HHV8.

Плазмоцитома. При микроскопии препаратов, приготовленных из плевральной жидкости при плазмоцитоме, отмечаются многочисленные незрелые плазматические клетки. Размеры клеток разной величины — от 20 до 200 мкм, большое число многоядерных клеток, располагающихся по препарату отдельно, не образуя клеточных комплексов. Ядра крупные, с выраженным полиморфизмом, хроматин ядер комковатый, глыбчатый, в ядрах отмечается 2–3 ядрышка, цитоплазма базофильная с перинуклеарной зоной просветления.

Плазмоцитому в плевральной жидкости необходимо дифференцировать с реактивной плазмоклеточной реакцией. В таком случае в плевральной жидкости преобладают зрелые плазматические клетки.

12.7. Мезенхимальные опухоли

12.7.1. Эпителиоидная гемангиоэндотелиома/ангиосаркома

Плевральная эпителиоидная гемангиоэндотелиома является сосудистой опухолью низкой или умеренной степени злокачественности, состоящей из коротких нитей и гнезд эпителиоидных эндотелиальных клеток, лежащих в миксогиалиновом матриксе. Опухоли имеют отчетливый эпителиоидный характер, четко определяемые цитоплазматические вакуоли, интраальвеолярный и интраваскулярный рост, центральный гиалиновый некроз. Эпителиоидные сосудистые опухоли высокой степени злокачественности называют эпителиоидными ангиосаркомами.

Больных обычно беспокоят дыхательные симптомы, связанные с диффузным утолщением плевры, плевральным выпотом, может быть боль в грудной клетке. У некоторых наряду с плеврой в процесс вовлекаются легкие.

Характерные утолщение плевры и плевральный выпот на МСКТ или рентгенографии грудной клетки могут быть первичными проявлениями, иногда с сопутствующими плевральными узелками (рис. 15). Плевральные эпителиоидные гемангио-

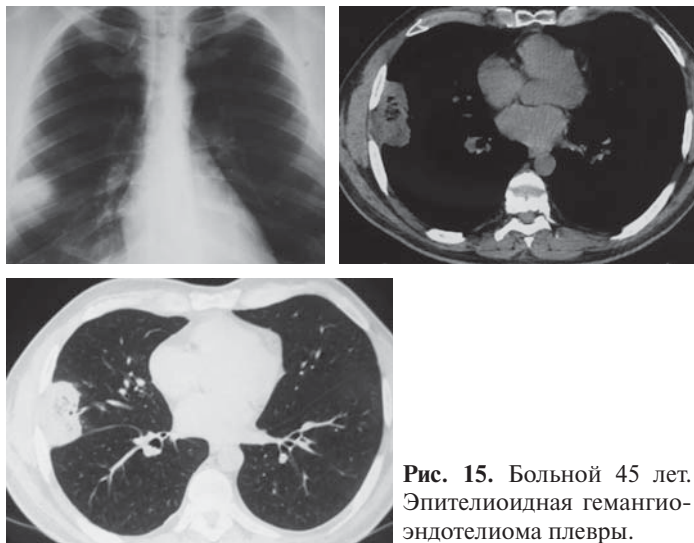


Рис. 15. Больной 45 лет. Эпителиоидная гемангио-эндотелиома плевры.

эндотелиомы могут вовлекать плевру диффузно и быть похожими на диффузную злокачественную мезотелиому.

Эпителиоидные сосудистые опухоли плевры имеют агрессивное клиническое течение. Применяемое лечение малоэффективно [385].

Макроскопически опухоль узловая либо диффузная, что может симулировать мезотелиому. Микроскопически опухоль клеточная и,

как правило, построена из гнезд или диффузно-гнездных структур эпителиоподобных клеток с периферическим веретенчаточным фиброзным компонентом с периваскулярным характером роста. Редко встречаются тубуло-папиллярные структуры. Иммуногистохимически опухоль экспрессирует сосудистые маркеры (CD31, CD34, VIII фактор). С точки зрения прогноза опухоль плевры такого типа агрессивна.

Мезенхимальные саркомы

Плевральные выпоты при саркомах мягких тканей и костей составляют 3–6% всех злокачественных плевритов и встречаются преимущественно у детей, чаще при саркоме Юинга, опухоли Вильмса, нейробластоме и эмбриональной рабдомиосаркоме. У взрослых диссеминация по серозным оболочкам мягкотканых сарком отмечается в 1–2% всех злокачественных плевритов.

Цитологическая диагностика метастазов мезенхимальных сарком в плевральную полость чрезвычайно трудна.

Рабдомиосаркома

В цитологических препаратах, приготовленных из плевральной жидкости при полиморфноклеточной рабдомиосаркоме, отмечаются на каждом из препаратов лишь единичные (1–3) крупные опухолевые клетки с выраженным полиморфизмом размерами от 80 до 120 мкм. Клетки двуядерные и многоядерные, причудливой формы, ядра гиперхромные, с неровными контурами ядерной мембраны, в ядрах 1–2 ядрышка, цитоплазма обильная, с зернистыми включениями. Патогномоничный признак данной опухоли – продольную и поперечную исчерченность в цитоплазме в клетках рабдомиосаркомы в плевральной жидкости обнаружить не удастся. Отсутствие клеточных комплексов, наличие гигантских полиморфных клеток причудливой формы отличает их от клеток эпителиального происхождения.

Остеогенная саркома

В цитологических препаратах, приготовленных из плевральной жидкости, при метастазе остеогенной саркомы в плевру также наблюдаются лишь единичные клетки опухоли с выраженным полиморфизмом, с присутствием единичных многоядерных клеток.

Злокачественная фиброзная гистиоцитома

В цитологических препаратах, приготовленных из плевральной жидкости при злокачественной фиброзной гистиоцитоме, присутствуют полиморфные веретенообразные клетки опухоли, изолированные или в рыхлых скоплениях. Ядра полиморфные, преимущественно вытянутой формы, структура хроматина неравномерная, грубая, ядрышки увеличены, цитоплазма обильная, с двух сторон ядра; присутствуют многоядерные клетки.

Проведение иммуноцитохимических исследований при метастазах мягкотканых сарком невозможно в связи с присутствием в жидкости лишь единичных клеток опухоли.

12.7.2. Синовиальная саркома

Синовиальная саркома — это двухфазная мезенхимальная опухоль с эпителиальным и веретеноклеточным компонентом или монофазная опухоль, состоящая только из веретеноклеточного компонента. Оба типа могут обнаруживаться в плевре, и они могут быть легко спутаны со злокачественной мезотелиомой или легочной саркоматоидной карциномой.

Синовиальная саркома не имеет какой-либо половой предрасположенности. Двухфазные опухоли имеют тенденцию проявляться в более молодом возрасте, чем монофазные. Этиология неизвестна.

Наиболее часто беспокоит боль в грудной клетке, но могут быть также плевральный выпот, диспноэ, дисфагия, пневмоторакс. Плевральная синовиальная саркома обычно является локализованной солидной опухолью, но может протекать с диффузным утолщением плевры, как мезотелиома. Некоторые опухоли имеют псевдокапсулу, которая делает их хорошо отграниченными от окружающих тканей. Опухоли могут расти на ножке. Они обычно большие, со средним размером 13 см (от 4 до 21 см).

Диагностика осуществляется с применением рентгенологических исследований, МСКТ органов грудной клетки.

Плевральные синовиальные саркомы в типичном случае рецидивируют в плевральной полости и могут дать инвазию грудной стенки и прилегающих структур, включая перикард и диафрагму. Синовиальная саркома плевры может быть агрессивной, с высокой летальностью (до 50%) и средней продолжительностью жизни 18 мес [385].

Синовиальная саркома — злокачественная опухоль неясного гистогенеза. Встречается преимущественно в молодом возрасте (средний возраст 25 лет). Макроскопически опухоль сложноотличима от мезотелиомы (узловой). Иногда имеет псевдокапсулу, иногда расположена на ножке. На разрезе часто с кистами, кровоизлияния-

ми, участками некроза. Микроскопически может быть двух типов – бифазная и монофазная. В зависимости от этого состоит из веретеночклеточного мезенхимального компонента с фасцикулярным расположением ядер и железистоподобного, строящего железистые структуры и щели компонента. При иммуногистохимическом исследовании опухоль экспрессирует цитокератины 7, 19 (гландулярный компонент) и виментин (мезенхимальный веретеночклеточный компонент), CD99. По определению опухоль имеет t(X;18) (p11;q11) транслокацию.

12.7.3. Солитарная фиброзная опухоль

Солитарная фиброзная опухоль – наиболее часто встречающаяся мезенхимальная опухоль плевры. Пик заболеваемости в диапазоне 50–60 лет. Макроскопически образование хорошо отграниченное, полипоидное, иногда до 20 см и более в диаметре.

Солитарная фиброзная опухоль – веретеночклеточная мезенхимальная опухоль, возможно из фибропластического деривата полипотентных фибробластов, которая часто имеет очень похожее на гемангиоперицитому сосудистое строение, но может иметь другой гистологический вид [489–491]. Эти опухоли составляют 8% от всех доброкачественных опухолей, 10% от всех плевральных опухолей [491].

Клинические проявления присутствуют у 50–60% больных [493]. Наиболее частые симптомы – кашель, боль в грудной клетке и диспноэ [490, 494]. Некоторые больные могут иметь гипертермию, кровохарканье, гипертрофическую остеоартропатию и, изредка, симптомы гипогликемии как результат продукции инсулиноподобного фактора роста и даже компрессию правого предсердия и верхней полой вены [308, 490, 494, 495]. В 4% случаев наблюдается гипогликемия, обусловленная выработкой инсулиноподобного фактора роста [496]. После удаления опухоли гипогликемия исчезает [497]. Некоторые опухоли являются случайными находками.

Солитарные фиброзные опухоли плевры на рентгенографии грудной клетки видны как мягкотканые образования на плевре, обычно в нижней части гемиторакса [493]. Края их четко очерчены. Может быть плевральный выпот. Опухоли могут различаться размерами: от маленьких до очень больших, занимающих большую часть гемиторакса [496]. При больших опухолях для дифференцировки их от образований легких необходимо проведение МСКТ или МРТ. На МСКТ они имеют вид образований с гетерогенным контрастным усилением, которые поджимают прилежащее легкое, но не врастают в него.

Большинство опухолей вырастают на висцеральной плевре, но они также могут исходить из легочной паренхимы и средостения [494]. Они хорошо отграничены и часто имеют ножку [498, 499]. Изредка они могут быть множественными. Поверхность разреза опухоли обычно плотная и белесая. Миксоидные изменения, геморрагии и некрозы, большие размеры характерны для злокачественной опухоли. Такие изменения требуют широкой биопсии для гистологии [385].

Солитарные фиброзные опухоли в большинстве своем являются доброкачественными, но некоторые протекают злокачественно. N. Okike et al. предложили различать два варианта солитарной фиброзной опухоли: доброкачественный (плотная инкапсулированная дольчатая опухоль, в которой редко можно встретить обызвествление,

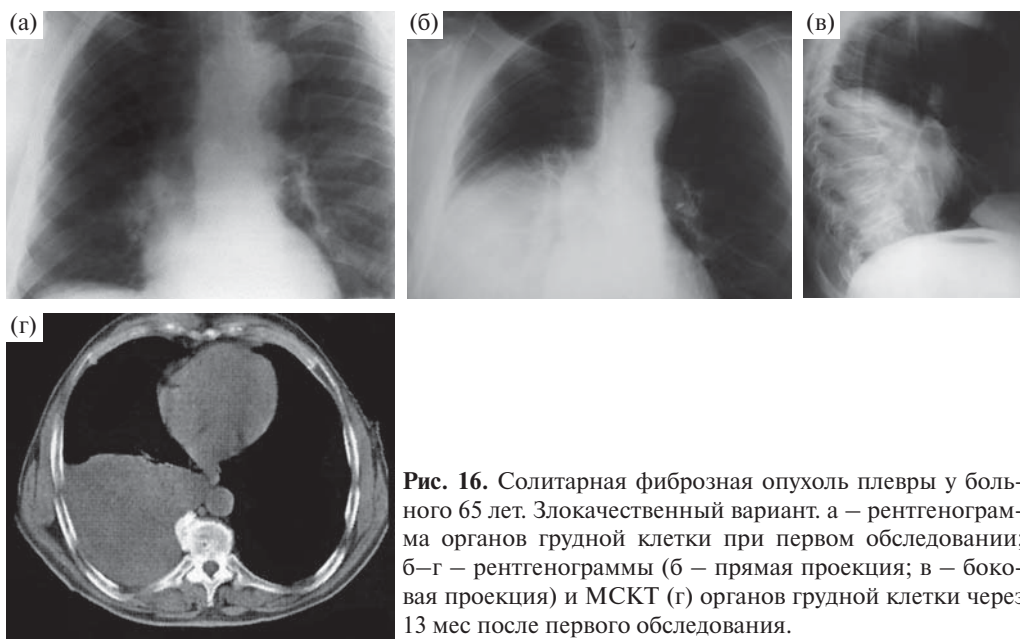


Рис. 16. Солитарная фиброзная опухоль плевры у больного 65 лет. Злокачественный вариант. а – рентгенограмма органов грудной клетки при первом обследовании; б–г – рентгенограммы (б – прямая проекция; в – боковая проекция) и МСКТ (г) органов грудной клетки через 13 мес после первого обследования.

некрозы и кровоизлияния) и злокачественный (гомогенная мягкая опухоль с гладкой поверхностью на разрезе, со значительным количеством участков некрозов и геморагий), при котором отмечаются локальные симптомы, прорастание в грудную стенку и даже деструкция ребер [383]. По данным лучевых методов диагностики злокачественный вариант очень сложно отличить от доброкачественного (рис. 16).

На МРТ опухоль имеет низкую плотность, на ПЭТ – низкое поглощение ^{18}F FDG [500, 501].

Главным методом диагностики солитарной фиброзной опухоли плевры и определения ее характера (доброкачественная или злокачественная) является гистологическое исследование. М. de Perrot указывает, что гистологическими знаками злокачественности являются высокий процент клеток со скрученным и перекрывающим ядром, клеточный полиморфизм, высокое митотическое число ($>4/10$ HPF (high power field, в поле зрения при большом увеличении)), некроз или инвазия в стро-му/сосуды [7].

Микроскопически опухоль характеризуется двумя основными элементами – веретенклеточным и диффузным фиброзным. Веретенклеточный компонент может симулировать рост других мезенхимальных опухолей: фиброгистиоцитарных, гемангиоперицитарных, иногда нейрофиброматозных, лейомиомы. Полиморфизм при доброкачественном варианте не выражен, митотическая активность отсутствует либо крайне низкая. При иммуногистохимическом исследовании опухоль экспрессирует CD34 и отрицательная для миогенных маркеров, цитокератинов. При увеличении клеточной плотности, полиморфизма и усилении митотической активности более 4 митозов опухоль следует считать злокачественной.

12.7.4. Другие мезенхимальные опухоли плевры

Включают кальцифицирующую опухоль плевры, гладкомышечные опухоли, нейрофибромому, гемангиосаркому.

Также к другим мезенхимальным опухолям плевры относятся редкие опухоли плевры:

- 1) плевральная тимома;
- 2) мукоэпидермоидная карцинома;
- 3) плевропульмональная бластома.

Лечение хирургическое. Торакотомия с полным иссечением опухоли является методом выбора. В связи с внедрением и развитием ВАТО накоплен опыт их применения в лечении данной патологии. Многие авторы рекомендуют ВАТО с исследованием краев резекции в качестве альтернативы торакотомии [502, 503]. Рекомендуется также длительное наблюдение больного после хирургического лечения для исключения рецидива и метастазов, к которым может привести нерадикальное удаление опухоли [496, 504]. Часто больные погибают в течение 2–5 лет [308]. По данным М. de Perrot, риск рецидива при злокачественной опухоли на ножке менее 2%, при доброкачественной опухоли, фиксированной к грудной стенке или расположенной интрапаренхиматозно, – 8% [7]. Злокачественные опухоли на ножке имеют риск рецидива 14%, а фиксированные к грудной стенке имеют самый высокий риск рецидива 63%. Таким образом, прогноз при солитарной фиброзной опухоли всегда сомнителен [383].

12.7.5. Опухоль плевры с кальцификацией

Редкое, медленно растущее, похожее на наслоение на висцеральной плевре образование, состоящее из почти бесклеточной фиброзной ткани и ассоциирован-

ное с выраженной дистрофической кальцификацией (которая может быть псаммоматозной) [385]. Изредка может быть найдена в плевре или средостении, хотя эти опухоли чаще возникают в мягких тканях конечностей, туловища, мошонки, паха, шеи, подмышки. В большинстве случаев возникает у детей и подростков. Нет предрасположенности к тому или иному полу. Клинически может быть боль в грудной клетке или бессимптомное течение.

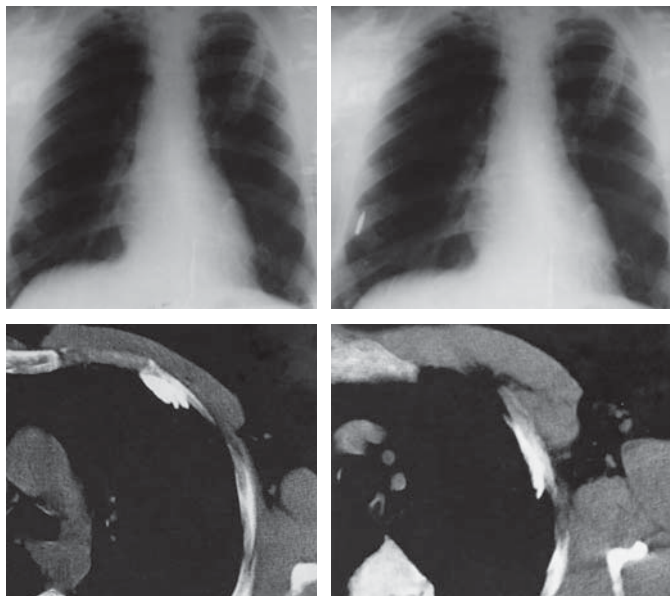


Рис. 17. Больной 52 лет. Опухоль плевры с кальцификацией.

Рентгенография грудной клетки и МСКТ демонстрируют единичную опухоль плевры или множественные плевральные узелковые образования с центральными зонами повышенной плотности благодаря кальцификации, которая может быть распространенной (рис. 17).

Местное иссечение будет адекватным лечением для опухоли плевры с кальцификацией. Если характер патологии этих образований такой же, как и в мягких тканях, то можно ожидать низкой частоты местных рецидивов [385].



Рис. 18. Рентгенограмма органов грудной клетки больного 30 лет с двусторонним нейрофиброматозом плевры.

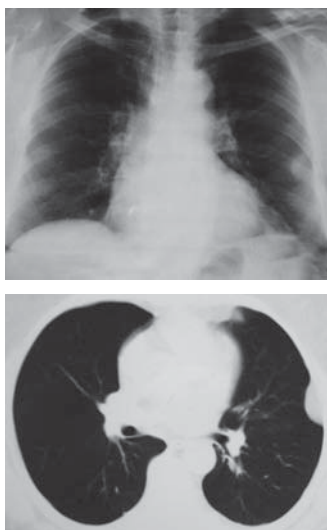


Рис. 19. Больной 59 лет. Липома грудной клетки под париектальной плевральной кистой.

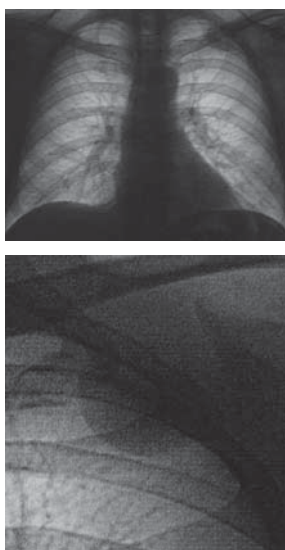


Рис. 20. Больной 52 лет. Киста плевры.

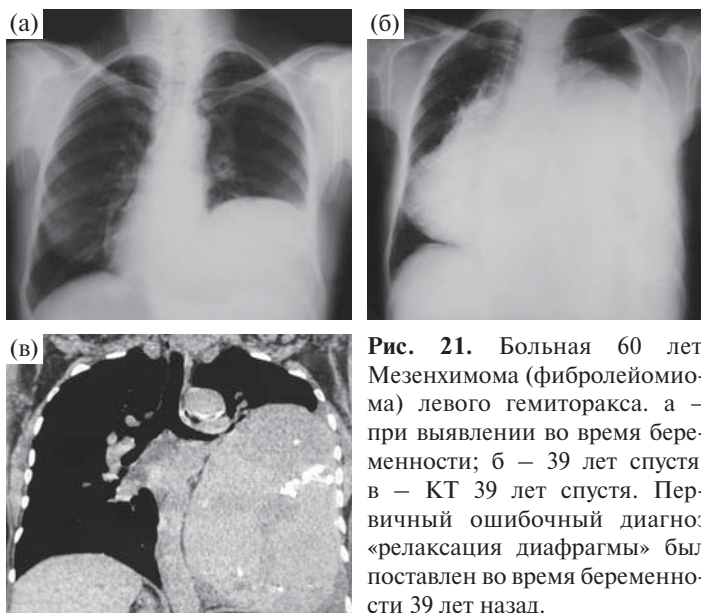


Рис. 21. Больная 60 лет. Мезенхимомы (фибролейомиомы) левого гемиторакса. а — при выявлении во время беременности; б — 39 лет спустя; в — КТ 39 лет спустя. Первичный ошибочный диагноз «релаксация диафрагмы» был поставлен во время беременности 39 лет назад.

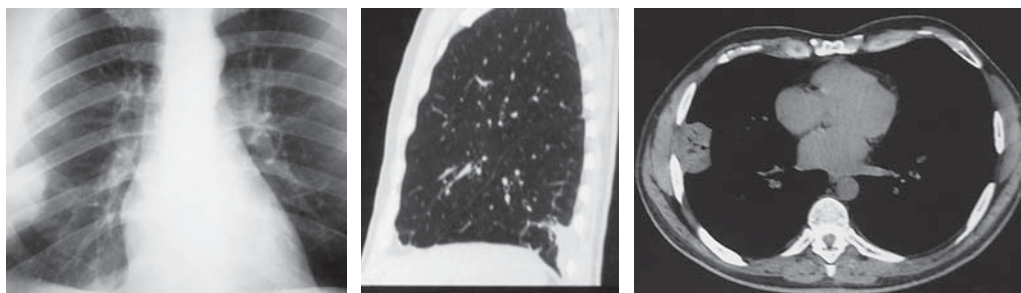


Рис. 22. Больной 45 лет. Кавернозная гемангиома плевры.

12.8. Доброкачественные новообразования плевры

Доброкачественные новообразования плевры наблюдаются очень редко. В клинике отмечены нейрофиброматоз плевры, липома, киста плевры, мезенхимомы плевры, кавернозная гемангиома плевры (рис. 18–22).

* * *

Лечение опухолей плевры остается сложной проблемой. Среди первичных опухолей наиболее распространена диффузная злокачественная мезотелиома. Прогноз у больного с мезотелиомой, как и с другими первичными злокачественными опухолями плевры, неблагоприятный, несмотря на бурное развитие медицинских технологий. Вторичные опухолевые поражения плевры представляют собой отдаленные метастатические поражения распространенного опухолевого процесса, резко ограничивающего продолжительность жизни больного. Лечебные мероприятия в этом случае носят паллиативный характер или имеют симптоматическую направленность.

13.1. Этиопатогенез

Спонтанная эмфизема средостения (спонтанный пневмомедиастинум) представляет собой скопление воздуха в медиастиальной клетчатке вследствие разрыва альвеол при незначительном физическом напряжении, чаще на фоне хронической патологии легких. Воздух из средостения быстро распространяется на шею, лицо, верхнюю половину туловища. При выраженной эмфиземе средостения происходит сдавление верхней полой вены, ограничение дыхательных экскурсий, что ведет к нарушению центральной гемодинамики и дыхательной недостаточности.

До недавнего времени считалось, что спонтанная эмфизема средостения — редкое заболевание, характеризующееся поражением преимущественно мужчин трудоспособного возраста. Частота данного заболевания среди госпитализированных больных варьирует по различным данным от 1 : 3578 до 1 : 44 511 [505, 506]. Распространенность спонтанной эмфиземы средостения не установлена, так как в международной литературе встречаются сообщения лишь об исследовании небольшого числа случаев либо описание единичных наблюдений. Кроме того, в связи с неспецифичной и скудной клинической симптоматикой, отсутствием настороженности и достаточного опыта у клиницистов по отношению к данной нозологии отдельные случаи заболевания остаются попросту недиагностированными.

Клинические проявления, характерные для спонтанной эмфиземы средостения, встречаются и при других патологических состояниях, таких как острый коронарный синдром, эмболия легочной артерии, спонтанный пневмоторакс, перфорация трахеобронхиального дерева, спонтанный разрыв пищевода (синдром Бурхаве). Прогрессирование этих заболеваний вследствие гиподиагностики и запоздалого начала лечебных мероприятий приводит к развитию тяжелых осложнений.

Спонтанная эмфизема средостения возникает в результате резкого повышения градиента давления между альвеолами и межтканевой тканью легких, что приводит к разрыву альвеол. Градиент давления возникает при: 1) повышении внутриальвеолярного давления (аналогичное происходит при выполнении пробы Вальсальвы); 2) снижении давления в плевральной полости (как при выполнении пробы Мюллера); 3) снижении интерстициального давления (отмечается при интенсивном дыхании и легочной вазоконстрикции). Эти механизмы в сочетании с патологией альвеолярно-капиллярной мембраны и/или интерстициальной ткани легких могут привести к



Рис. 1. Обзорные рентгенограммы. а — эмфизема средостения и свободный газ в брюшной полости; б — большое количество свободного газа под обоими куполами диафрагмы. В толстой кишке — взвесь сульфата бария; в — обширная эмфизема забрюшинной клетчатки, в толстой кишке — остаток бариевой взвеси.

прорыву альвеолы в межуточное пространство. Прорыв альвеолы в легочный интерстиций ведет к накоплению в нем воздуха, который распространяется вдоль градиента давления, по ходу периваскулярных влаглищ легочных сосудов и перибронхиально, центростремительно к воротам легких, а затем в средостение (эффект Macklin) [507–510]. Это происходит потому, что давление в средостении ниже, чем на периферии легких. Большинство авторов сходятся во мнении, что заболевание возникает в результате раз-

рыва терминальных альвеол, расположенных в корне сегмента (доли) и прилежащих к рыхлой клетчатке, окружающей сосуды и бронхи. Также при гистологических исследованиях доказано, что воздух может распространяться вдоль периваскулярной соединительнотканной клетчатки в паренхиме легкого, обуславливая интерстициальную эмфизему путем создания искусственного пневмомедиастинума [505, 511, 512]. В эксперименте на лабораторных животных также подтверждена возможность распространения воздуха вдоль бронхов и магистральных сосудов в сторону паренхимы легкого [513]. Оказавшись в средостении, воздух может распространяться на клетчаточные пространства шеи, мягких тканей грудной клетки, в полость сердечной сорочки в зависимости от количества, в забрюшинное клетчаточное пространство и даже в свободную брюшную полость.

НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского располагает наблюдением массивной эмфиземы средостения с распространением газа не только по клетчатке забрюшинного пространства, но и в свободную брюшную полость (рис. 1). Больной после излечения был представлен вниманию участников 2266-го заседания Московского общества хирургов 19.05.1988 г. [514].

Для объяснения типичных путей распространения эмфиземы из средостения в другие области следует остановиться на особенностях анатомии клетчаточных пространств груди.

Средостение представляет собой комплекс органов и рыхлой соединительной ткани, расположенный между грудиной и позвоночником и разделяющий правую и

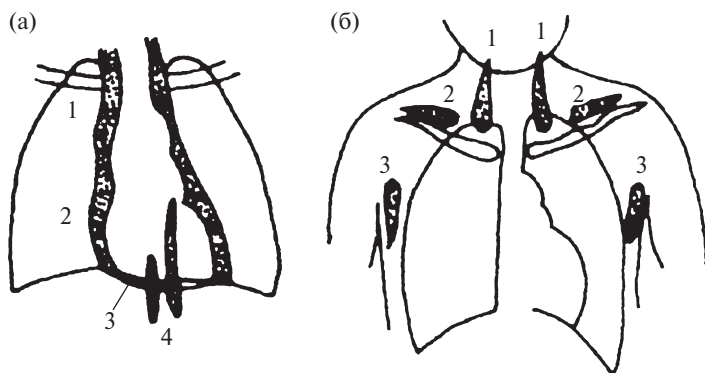


Рис. 2. Области распространения газа при спонтанной эмфиземе средостения [515]. а – медиастинальная эмфизема: 1 – верхнее средостение, 2 – окружность сердца, 3 – основание сердца, 4 – окружность нисходящей аорты; б – подкожная эмфизема: 1 – надключичная ямка = шея, 2 – боковая надключичная ямка, 3 – подмышечная впадина.

левую плевральную полости. Условно границей средостения сверху является верхняя грудная апертура, снизу – диафрагма. Переднее средостение (прекардиальное и паратрахеальное пространство) включает клетчатку кпереди от трахеи и перикарда. Заднее средостение содержит пищевод, нисходящую аорту и непарные вены.

Необходимо подчеркнуть, что границы средостения весьма условны, и клетчатка, заполняющая средостение, без каких-либо тканевых барьеров переходит вверху в клетчаточные пространства шеи вдоль сосудистых влагалищ, параэзофагеально и паратрахеально, вплоть до позадиглоточной клетчатки и подчелюстных областей. Внизу тонкий слой клетчатки, расположенный в области прикрепления диафрагмы к груди и ребрам, а также параэзофагеально и парааортально, переходит в брюшинное пространство вплоть до клетчатки малого таза.

Наиболее частая локализация эмфиземы представлена на рис. 2 (по данным [515]). Чаще всего она обнаруживается в области верхнего средостения, реже – вокруг перикарда и еще реже – в нижнем средостении.

Что касается распространения эмфиземы за пределы средостения, то чаще всего наблюдается эмфизема мягких тканей шеи и надключичных областей, реже – эмфизема подмышечных областей.

S. Drolet et al. наблюдали у пациента 18 лет, страдающего сахарным диабетом, возникновение спонтанной эмфиземы средостения после неоднократной рвоты [516]. При КТ-исследовании у пациента, помимо эмфиземы средостения, выявлено наличие свободного газа в спинномозговом канале (рис. 3). О таких же наблюдениях сообщали другие авторы [517, 518].

В медицинской литературе нет единого мнения об этиопатогенезе заболевания, а такое заболевание, как буллезная болезнь легких (на фоне которой зачас-

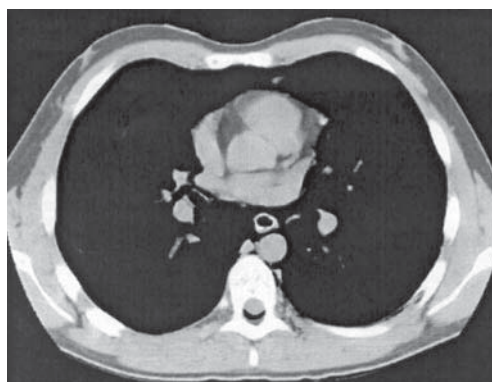


Рис. 3. Спиральная КТ пациента с наличием газа в эпидуральном пространстве вследствие спонтанной эмфиземы средостения [516].

тую развивается спонтанный пневмоторакс), большинством авторов не рассматривается как предрасполагающее к развитию спонтанной эмфиземы средостения. Как известно, в основе этиопатогенеза буллезной эмфиземы легких лежит низкая ингибирующая активность α_1 -антитрипсина в отношении эластазы, что приводит к протеолитической деструкции эластических волокон паренхимы легких [519, 520].

Поэтому некоторые авторы обоснованно указывают на схожесть отдельных звеньев в механизме развития спонтанной эмфиземы средостения и спонтанного пневмоторакса [521, 522]. Как известно, спонтанный пневмоторакс в 71–95% наблюдений является осложнением буллезной эмфиземы легких [519, 523].

Немаловажная роль в развитии спонтанного пневмоторакса принадлежит нарушению бронхиальной проходимости и кровообращения легочной ткани. Эти нарушения обычно возникают вследствие воспаления дыхательных путей (бронхит, бронхиолит) и приводят к растяжению, атрофии и деструкции легочной ткани. При нарушении бронхиальной проходимости прежде всего затрудняется выдох, а это влечет за собой повышение внутриальвеолярного давления. Альвеолярные стенки, ослабленные в результате воспаления, не могут противостоять давлению воздуха и растягиваются — увеличивается тотальная и остаточная емкость легких, уменьшается эластическое натяжение альвеол, что обуславливает преждевременное закрытие бронхиол. Последние в конце выдоха сдавлены растянутыми альвеолами, ставшими ловушкой для воздуха. Постепенно возрастает сопротивление дыханию. Соответственно, увеличивается работа дыхания и дискоординация дыхательных движений [524].

Перечисленные механизмы ведут к развитию диффузной или локальной эмфиземы легких, а также к образованию булл.

Считается, что спонтанная эмфизема средостения характеризуется благоприятным течением и прогнозом, так как осложнения данного патологического состояния встречаются крайне редко. Обычно вскоре после прорыва альвеол в легочный интерстиций стенки альвеол спадаются, так как давление в них снижается и поступление воздуха прекращается [527]. Газ, проникший в клетчатку средостения, сравнительно быстро рассасывается. Длительность этого процесса в значительной степени определяется его количеством, в среднем исчисляясь 4–6 сут.

Однако еще М.Т. Macklin и С.С. Macklin описали в эксперименте потенциальную возможность развития напряженного пневмомедиастинума со сдавлением сердца и магистральных сосудов [526]. В литературе нет сведений, какой объем воздуха вызывает сдавление органов средостения. В прошлом довольно широко применялся диагностический пневмомедиастинум, когда в клетчатку средостения без заметных последствий вводили от 400 до 1200 см³ газа. Сдавление сердца и магистральных сосудов чаще отмечается при вторичном пневмомедиастинуме, например травматическом, который, по разным данным, встречается у 4,7–7,6% пациентов с закрытой травмой груди [527, 528]. При этом возникают значительные нарушения центральной гемодинамики, среди которых преобладают снижение сердечного выброса, нарастание тахикардии и общего периферического сопротивления, развивается синдром малого сердечного выброса [513]. В экспериментах на собаках эти же авторы установили, что возрастание давления в средостении (со снижением сердечного

выброса и ударного объема, увеличением центрального венозного давления, нарастанием тахикардии и сосудистого сопротивления в большом и малом круге кровообращения) происходило прямо пропорционально объему вводимого в средостение газа. При дальнейшем нарастании нарушений гемодинамики появлялись изменения легочного газообмена в виде гипоксемии. Следует подчеркнуть, что дренирование средостения при этом несколько улучшало показатели кровообращения в легких, но не приводило к положительным сдвигам газообмена и гемодинамики в целом. И только обеспечение общей декомпрессии средостения вследствие разрыва медиастинальной плевры и прорыва газа в плевральную полость приводило к резкому снижению давления в средостении, улучшению показателей гемодинамики и газообмена. Таким образом, напряженная эмфизема средостения может привести к острой дыхательной недостаточности, даже к развитию экстраперикардиальной тампонады сердца и в итоге к смерти пациента [528, 529].

Опубликованы единичные наблюдения рецидива спонтанной эмфиземы средостения [505, 506, 530, 531]. А.Н. Ahmed, Е.А. Awouda опубликовали наблюдение рецидива заболевания, полагая, что их сообщение является первым в мире, однако, как это видно из представленных выше данных, сообщения о рецидиве спонтанной эмфиземы средостения были сделаны ранее [522, 531, 532].

13.2. Структура заболеваемости. Предрасполагающие и провоцирующие факторы

Распространенность спонтанной эмфиземы средостения не установлена, так как в литературе встречаются публикации единичных наблюдений или сообщений об исследовании небольшого их числа. Так, удалось ретроспективно собрать 15 наблюдений этого заболевания более чем за 33-летний период [533]. I. Macià et al. провели ретроспективный анализ 41 наблюдения спонтанной эмфиземы средостения в Hospital Universitari de Bellvitge in Hospitalet de Llobregat (Барселона) на протяжении 16 лет [506]. За рубежом наибольшим опытом располагают V.N. Iver et al., которые проанализировали 62 наблюдения спонтанной эмфиземы средостения [534]. В связи с неспецифичной и скудной клинической симптоматикой, отсутствием настороженности и достаточного опыта у клиницистов по отношению к данной нозологии отдельные случаи заболевания остаются недиагностированными [535]. Еще С.Е. Millard описал 4 случая заболевания в течение 9 мес и высказал предположение, что спонтанная эмфизема средостения встречается чаще, чем сообщают в различных публикациях [536]. Частота спонтанной эмфиземы средостения среди госпитализированных больных варьирует, по различным данным, от 1 : 3578 до 1 : 44511 [505, 506]. Хотя D.J. McMahon сообщил о частоте заболевания 1 : 800, которую он наблюдал в госпитале ВМФ США [537].

Складывается впечатление, что число наблюдений спонтанной эмфиземы средостения неуклонно нарастает (возможно, благодаря широкому внедрению КТ).

В большинстве наблюдений средний возраст больных составляет 20 лет [505, 511, 527, 535, 538–540]. Среди больных преобладают мужчины, соотношение мужчин и

женщин, по разным данным, от 1 : 1,2 до 1 : 11 и в среднем составляет 1 : 5,5 [506, 511, 522, 525, 535, 540, 541]. Однако В. Mondello et al. в своих исследованиях сообщают о примерно равном соотношении больных обою пола [542].

Были попытки уточнить частоту развития спонтанной эмфиземы средостения среди «белых» и «небелых» пациентов. Этому аспекту посвящены исследования, в которых подсчитано, что такое соотношение равно 1 : 4 [543, 544].

С 1993 по 2010 г. в отделении неотложной торакоабдоминальной хирургии НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского проходили лечение 104 пациента со спонтанной эмфиземой средостения, в среднем поступало 6 пациентов в год. За аналогичный период времени поступил 431 пациент со спонтанным пневмотораксом, что составило в среднем 24 пациента в год. Таким образом, отношение больных со спонтанной эмфиземой средостения к больным со спонтанным пневмотораксом в наших наблюдениях составило 1 : 4 [530].

Существуют различные триггерные механизмы или факторы, способствующие возникновению спонтанной эмфиземы средостения. I. Macia et al. считают целесообразным разделять эти факторы на предрасполагающие и провоцирующие. Предрасполагающие факторы включают вредные привычки и/или заболевания в анамнезе, которые создают благоприятные для развития заболевания условия; провоцирующие факторы – состояния, которые непосредственно предшествуют возникновению спонтанной эмфиземы средостения [506]. M. Saceres et al. различают предрасполагающие факторы (курение, бронхиальная астма, идиопатический легочный фиброз, хронические обструктивные заболевания легких, постоянное употребление ингаляционных наркотических веществ) и провоцирующие факторы, в число которых наряду с кашлем, рвотой, физической нагрузкой, актом дефекации и удушьем включены также приступ бронхиальной астмы и употребление ингаляционных наркотических веществ непосредственно перед возникновением спонтанной эмфиземы средостения [540]. Большинство авторов не разделяют эти факторы и называют их либо предрасполагающими, либо провоцирующими.

Предрасполагающие факторы

Предрасполагающие факторы не всегда удается выявить, и спонтанная эмфизема средостения нередко возникает на фоне полного здоровья. J. Chapdelaine et al. в своих наблюдениях не установили каких-либо предрасполагающих к возникновению эмфиземы средостения факторов у 53,5% больных, I. Macia et al. – у 34,2%, G.J. Koullias et al. – у 8,3% [506, 535, 545]. К предрасполагающим факторам многие авторы относят такую легочную патологию, как бронхиальная астма, воспалительные заболевания верхних дыхательных путей, идиопатические фиброзирующие заболевания легких, хронические обструктивные заболевания легких. А.Н. Ahmed, Е.А. Awouda считают, что понятие спонтанной эмфиземы средостения не должно применяться в случаях, когда имеется какое-либо основное легочное заболевание, хотя и включили в основную группу исследования больных, страдающих бронхиальной астмой с сохранной функцией легких [522]. Из перечисленных выше видов легочной патологии только **бронхиальная астма** рассматривается как предрасполага-

ющий фактор в развитии спонтанной эмфиземы средостения практически всеми авторами. J. Chardelaine et al. обнаружили это заболевание в анамнезе почти у 50% больных детей со спонтанной эмфиземой средостения [545]. По данным разных авторов, бронхиальная астма имеется у 28, 24, 22 и 39% пациентов со спонтанной эмфиземой средостения соответственно [506, 511, 538, 539].

Нужно отметить, что в мировой литературе авторы редко связывают развитие спонтанной эмфиземы средостения с буллезной эмфиземой легких. Исключение составляет А.Г. Высоцкий, который описал 4 наблюдения эмфиземы средостения как осложнения локальной буллезной эмфиземы легких [546]. Он считает, что возникновение этого состояния возможно при прикорневой локализации булл с их прорывом в медиастинальную клетчатку. И.И. Платов, В.С. Моисеев считают, что развитие спонтанной эмфиземы средостения связано с теми же причинами, что приводят к развитию спонтанного пневмоторакса, а именно буллезной болезнью, кистозными образованиями легких врожденного генеза, респираторными воспалительными заболеваниями [547]. Они также описали наблюдения спонтанной эмфиземы средостения с сопутствующим пневмотораксом вследствие разорвавшейся кисты легкого, обнаруженной на операции, при этом медиастинальная плевро была интактна. А.Н. Ahmed, Е.А. Awouda в своем исследовании исключили из группы больных спонтанной эмфиземой средостения пациентов с сопутствующим пневмотораксом и больных со спонтанным пневмотораксом, у которых на поздних рентгенограммах был выявлен пневмомедиастинум [522]. Они предположили наличие общей этиологии этих заболеваний и считали, что в развитии спонтанного пневмоторакса присутствуют такие же патогенетические механизмы, как и при спонтанной эмфиземе средостения, но они также полагали, что эмфизема средостения развивается на фоне неизменной паренхимы легких, а пневмоторакс – вследствие разрыва множественных, расположенных субплеврально булл. Другие авторы в своих исследованиях включили в группу больных спонтанной эмфиземой средостения случаи с сопутствующим пневмотораксом, но тем не менее не рассматривали связь этих патологических состояний с буллезной эмфиземой легких [535, 540, 548]. Это можно объяснить тем, что в случаях, когда проводили КТ груди (а это исследование проводилось далеко не всем больным с эмфиземой средостения), буллезных изменений легочной ткани не выявляли. М. Gerazounis et al. в 9 наблюдениях из 24 выполнили КТ груди, и только у 1 пациентки были выявлены множественные мелкие буллы верхушек обоих легких [505]. I. Abolnik et al. сообщили о трех больных спонтанной эмфиземой средостения, у которых при рентгенографии груди был выявлен сопутствующий пневмоторакс, одному из них была выполнена КТ груди, позволившая выявить буллезные изменения легочной ткани [511]. Нужно отметить, что в этой группе больных, состоящей из 25 человек, только одному была выполнена КТ груди.

Некоторые авторы считают, что **курение** является предрасполагающим фактором в развитии заболевания [506, 540]. М. Jané et al. сравнили количество курильщиков, у которых возникла спонтанная эмфизема средостения, с общим количеством курильщиков среди населения Каталонии, что составило 34,1 и 37,5% соответственно [549]. I. Abolnik et al. в своем исследовании также отметили, что количество

курильщиков среди больных спонтанной эмфиземой средостения не сильно отличалось от такового в общей популяции [511].

Следующую группу риска представляют собой **люди, употребляющие ингаляционные наркотики** [550].

Рядом авторов отмечена причинная связь спонтанной эмфиземы средостения и **приема высоких доз ГКС** при лечении дерматомиозитов, красной волчанки [551, 552]. В то же время сообщений о возникновении спонтанной эмфиземы средостения после применения высоких доз метилпреднизолона с целью иммуносупрессии (например, при трансплантации органов) мы не нашли.

Обращает на себя внимание сообщение I. van Veelen et al. о наблюдениях спонтанной эмфиземы средостения у подростков, страдающих нейрогенной анорексией [553]. По данным авторов, в мире опубликовано около 20 таких наблюдений, когда эмфизема возникала **без каких-либо провоцирующих факторов**. G.D. Massaro et al., D. Massaro et al. связывают возникновение спонтанной эмфиземы средостения у таких больных с истончением стенок альвеол при недостатке питания, что и было подтверждено в экспериментах на мышах [554, 555].

Настораживает нарастающее число наблюдений спонтанного пневмомедиастинума у лиц со специфическими заболеваниями соединительной ткани, хотя никаких сведений об изменениях в структуре альвеол в литературе нет.

Провоцирующие факторы

Опубликовано большое число наблюдений, в которых установлены провоцирующие факторы, непосредственно вызвавшие возникновение спонтанной эмфиземы средостения.

Выделяют **пробу Вальсальвы** [506, 543, 556–558], **интенсивный кашель** [506, 558], **сильную рвоту** [506, 531], **чихание** [556], **истерический крик** [511], **потуги при родах** [557, 559, 560, 561], **акт дефекации** [506], **физическую нагрузку** [514, 530, 562], **бронхоспазм** [511], **спирометрию** [565], **надувание воздушного шара** [566], **употребление ингаляционного наркотика** [535].

По данным E.A. Panacek et al., проба Вальсальвы являлась провоцирующим фактором у 70% наблюдаемых ими пациентов [567]. I. Macia et al. связали появление спонтанной эмфиземы средостения с физической нагрузкой у 12% пациентов, с рвотой у 9,8% и кашлем у 7,3% [506]. Однако в 51,2% случаев им не удалось выявить провоцирующие факторы.

В сообщении M. Caseres et al. доминирующим среди провоцирующих факторов была рвота, которая предшествовала появлению спонтанной эмфиземы средостения в 36% наблюдений, на втором месте по частоте был приступ бронхиальной астмы, это состояние отмечалось у 21% больных [540]. Кашель также является одним из частых провоцирующих факторов и, по разным данным, предшествует спонтанной эмфиземе средостения в 7,3–16,6% случаев [506, 535]. По сообщению W.P. Munsell, кашель непосредственно перед возникновением эмфиземы средостения отмечен в 40% наблюдений [543]. Имеются сообщения о наблюдениях спонтанной эмфиземы средостения после вдыхания паров хлора, брома и как следствие возникновения интен-

сивного кашля, приводящего к развитию данного заболевания [511, 522]. Описаны случаи возникновения спонтанной эмфиземы средостения на фоне диабетического кетоацидоза, химиотерапии, болезни Ходжкина [522, 524, 532, 565, 568, 569].

Опубликовано наблюдение спонтанной эмфиземы средостения у дайвера после погружения на 40 футов [570].

Некоторые авторы ошибочно причисляют к спонтанной эмфиземе средостения наблюдения возникновения эмфиземы средостения и пневмоторакса у пациентов, находящихся на

ИВЛ в режиме повышенного давления в дыхательном контуре [571]. Хотя эти наблюдения следует скорее относить к ятрогенным осложнениям, чем к заболеванию.

Что касается эмфиземы средостения, не связанной с заболеваниями и повреждениями легочной системы, то в литературе опубликованы наблюдения эмфиземы средостения при перфорации забрюшинно расположенных отделов толстой кишки, переломах верхней челюсти с повреждениями придаточных пазух, после экстракции зубов [572, 573].

По данным НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского (табл. 1), самым частым из провоцирующих факторов является кашель, который привел к возникновению эмфиземы средостения у 30,8% пациентов. При этом кашель отмечался на фоне бронхита (острого и хронического); на фоне ОРВИ, пневмонии кашель сопровождал приступ бронхиальной астмы.

Практически у всех пациентов кашель характеризовался высокой интенсивностью, был сухой или малопродуктивный с вязкой слизистой или слизисто-гноющей мокротой, у пациента с ожогом дыхательных путей отмечалась примесь копоти в мокроте.

Вторым по частоте провоцирующим фактором была рвота, которая отмечалась в 23,4% наблюдений.

В число провоцирующих факторов также входили приступы экспираторной одышки разной степени выраженности, которые имели место у пациентов с бронхиальной астмой (11,1%).

Физическая нагрузка как провоцирующий фактор наблюдалась в 11,1% случаев – во время выполнения физической работы или при отжимании.

Оротрахеальная интубация, выполненная для проведения ИВЛ, явилась триггерным фактором в 8,6% наблюдений.

Фиброэзофагогастродуоденоскопия (ФЭГДС) послужила причиной возникновения спонтанной эмфиземы средостения в 6,8% наблюдений. Как правило, ФЭГДС

Таблица 1. Факторы, провоцирующие возникновение спонтанной эмфиземы средостения (данные НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского)

Провоцирующие факторы	Частота встречаемости, %
Кашель	30,8
Рвота	23,4
Приступ экспираторной одышки	11,1
Физическая нагрузка	11,1
Интубация трахеи	8,6
Фиброэзофагогастроскопия	6,3
Прием пищи и воды	6,3
Роды	1,2
Погружение под воду	1,2

выполнялась с целью выявления источника кровотечения больным с признаками желудочно-кишечного кровотечения.

На возникновение спонтанной эмфиземы средостения во время приема пищи и воды указали также 6,8% пациентов. У одной пациентки заболевание развилось во время потужного периода родов, у одного больного – при погружении под воду.

Не удалось установить ни сопутствующих легочных заболеваний, ни провоцирующих факторов у 22,2% пациентов. Спонтанная эмфизема средостения развилась у них на фоне общего благополучного состояния. Однако установлено, что одна пациентка накануне употребляла наркотическое вещество, другой пациентке за 2 ч до появления признаков заболевания был удален зуб, у третьей пациентки спонтанная эмфизема средостения развилась на 3-и сутки после гинекологической операции (тубэктомии). Еще у одного пациента в анамнезе (7 лет назад) имелись многократные переломы ребер с двух сторон и травматический правосторонний пневмоторакс. Распространение воздуха в средостение у него, по нашему мнению, могло быть связано со спаечным процессом в плевральных полостях. У одного пациента спонтанная эмфизема средостения носила рецидивирующий характер, с его слов 15 лет назад он отмечал подобные клинические симптомы, возникавшие на фоне полного здоровья.

Обращают на себя внимание наблюдения спонтанной эмфиземы средостения, где провоцирующими факторами были диагностические и лечебные врачебные манипуляции (эндотрахеальная интубация, ФЭГДС), что заставляло исключать ятрогенные повреждения трахеобронхиального дерева, глотки и пищевода.

13.3. Клиническая картина спонтанной эмфиземы средостения

В прошлом основное внимание авторы уделяли описанию клинической симптоматики [522, 525, 543, 575–577]. Чаще всего при этом отмечали триаду клинических симптомов – за грудиной боль, затруднение дыхания, одутловатость шеи [505, 506, 522, 543, 578, 579]. По данным разных исследователей, боль за грудиной у больных со спонтанной эмфиземой средостения отмечена в 88; 85; 72,7; 66,6; 54% случаев [505, 506, 511, 535, 540].

М. J. Shuster предположил, что основным и чаще встречающимся симптомом является дисфагия, но его заключение было основано лишь на двух наблюдениях [576]. А. Н. Ahmed, Е. А. Awouda сообщили о дисфагии у 5 из 16 пациентов со спонтанной эмфиземой средостения, но этот симптом не являлся единственным и ввиду незначительной выраженности отступал на второй план [522]. Больной также может предъявлять жалобы на боль в горле, спине, плече, пояснице, слабость, одинофагию, ринофонию, изменение тембра голоса. Некоторые авторы к симптомам заболевания относят и кашель, хотя он также является и провоцирующим фактором возникновения спонтанной эмфиземы средостения. G. J. Koullias et al., М. Saceres et al. выделяли кашель как один из основных симптомов заболевания, он встречался в 41 и 32% наблюдений этих авторов и являлся вторым (после за грудиной боли) и третьим по частоте симптомом соответственно [535, 540].

Из клинических симптомов заболевания, выявляемых при физикальном обследовании, чаще всего определяется тканевая эмфизема шеи и/или груди. В зависимости от количества воздуха, поступившего в клетчатку средостения, эмфизема мягких тканей может распространяться на область лица и нижних отделов грудной стенки (рис. 4). В сообщении I. Macia et al. у 95% пациентов со спонтанной эмфиземой средостения при пальпации определялась подкожная эмфизема: у 66% шеи и у 29% больных грудной стенки [506]. J.V. Jougon et al. отметили наличие этого симптома у 100% больных [525]. В то же время в наблюдениях G.J. Koullias et al. подкожная эмфизема выявлялась только у 50% больных [535]. M. Gerazounis et al. описали у 5 пациентов из 22 (22,7%) наличие ринофонии (гнусавости), которая отмечалась совместно с эмфиземой мягких тканей шеи и развивалась вследствие диссекции воздухом тканей ретрофарингеального клетчаточного пространства [505]. По свидетельству L.R. Hoover et al., этот симптом встречался довольно редко, но в наблюдениях других авторов он был первым проявлением и основным клиническим симптомом заболевания [578, 580, 581].



Рис. 4. Внешний вид больной со спонтанной эмфиземой средостения.

Еще в 1939 г. L. Hamman описал симптом, который заключается в выслушивании крепитации при аускультации справа и слева от грудины в такт с сердечными сокращениями, что, по мнению некоторых авторов, не является доминирующим или чаще встречающимся в отношении других симптомов заболевания [506, 582, 583]. Этот симптом нельзя назвать специфичным для спонтанной эмфиземы средостения, так как подобная крепитация может выслушиваться и при левостороннем пневмотораксе без медиастинальной эмфиземы, а также при буллезной эмфиземе язычковых сегментов, расширении нижних отделов пищевода, пневмоперитонеуме с высоким стоянием диафрагмы, расширении желудка. M.H. Vaumann, A.S. Sahn указали на то, что симптом Хаммана встречается при левостороннем пневмотораксе [584]. Они отметили, что даже при незначительном количестве свободного газа в плевральной полости, если он локализуется в медиальном плевральном синусе, то при сердечных сокращениях может «прижиматься» к грудной стенке, создавая характерную крепитацию. I. Macia et al. отметили наличие симптома Хаммана лишь у 12,2% пациентов со спонтанной эмфиземой средостения, A.E. Newcomb, C.P. Clarke – у 22% [506, 539]. Некоторые авторы в своих наблюдениях вообще не описывают наличие у больных данного симптома, однако в других публикациях симптом Хаммана встречался у 40–56% пациентов [505, 511, 535, 540, 567]. Можно заключить, что распространенность симптома Хаммана у больных со спонтанной эмфиземой средостения по данным разных авторов точно не установлена, так как варьирует в пределах от 12,2 до 56%. Поскольку L. Hamman не только описал приведенный симптом, но и довольно верно изложил суть спонтанной эмфиземы сре-

Таблица 2. Клинические симптомы спонтанной эмфиземы средостения (по данным НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского)

Клинический симптом	Частота встречаемости, %*
Боль	
в груди	46,1
в шее	36,5
в горле	23,0
Гнусавость	39,4
Одышка	34,5
смешанная	6,7
инспираторная	27,8
Кашель	15,3
сухой	13,4
с гнойной мокротой	1,9
Подкожная эмфизема	
шеи	96,1
шеи и груди	37,5
шеи, груди с распространением на живот и конечности	4,8
Гипертермия	60,5
субфебрильная	48,0
фебрильная	12,5

* Проценты установлены к числу наблюдений, но не к общему количеству симптомов (у подавляющего большинства больных имелось сочетание нескольких клинических симптомов).

спонтанной эмфиземы средостения являются боль в груди (46,1%), гнусавость голоса (39,4%) и боль в области шеи (36,5%). Характерным для спонтанной эмфиземы средостения является то, что в течение ближайших часов болевые ощущения в груди уменьшаются за счет распространения эмфиземы на другие области тела (прежде всего область шеи).

При физикальном обследовании чаще всего определяется эмфизема мягких тканей шеи (96,1%). Повышение температуры тела у большинства пациентов (79,3%) доходит до субфебрильных значений и, как правило, связано с наличием предрасполагающих факторов воспалительного характера.

13.4. Объективные методы диагностики и дифференциальная диагностика

Диагностика спонтанной эмфиземы средостения основана на таких объективных методах исследования, как рентгенография и спиральная КТ (СКТ).

достения, в литературе название этого заболевания обозначается как синдром Хаммана (по нашему мнению, вполне обоснованно).

При пневмомедиастинуме у больных также может отмечаться уменьшение границ сердечной тупости, глухость сердечных тонов при аускультации. I. Abolnik et al. у двух больных со спонтанной эмфиземой средостения отмечали наличие парадоксального пульса [511]. У большинства больных может отмечаться один или несколько симптомов, но иногда при объективном исследовании не удается выявить ни одного симптома. А.Н. Ahmed, Е.А. Awouda при физикальном обследовании не выявили никаких клинических симптомов заболевания у 5 из 16 пациентов [522].

Клинические проявления по данным НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского представлены в табл. 2. Время от появления клинических симптомов до поступления пациентов в стационар варьировало в пределах от 2 ч до 4 сут (в среднем через 21 ч).

Таким образом, наиболее часто встречающимися клиническими признаками

До появления рентгенологического метода диагностики сведений об эмфиземе средостения как травматической этиологии и тем более о спонтанной эмфиземе в медицинской литературе не было. Впервые возможность выявления эмфиземы средостения при рентгенографии в эксперименте доказал С.О. Ovenfors в 1904 г. [585].

В руководстве «Врачебная клиническая диагностика» Ф. Весенера, изданной в России более 100 лет тому назад (1909), упоминается о «кожной эмфиземе легочного происхождения, возникающей вследствие разрыва легочных альвеол при коклюше или сильном натуживании» [586]. Проводя дифференциальную диагностику между эмфиземой и отеком мягких тканей, автор подчеркивал, что «если проникновение воздуха не прекращается, то опухоль очень быстро распространяется и в несколько часов может занять большое пространство, в противоположность отеку, который образуется относительно медленно».

В отечественном многотомном «Руководстве по хирургии» в томе «Хирургия груди» (под ред. П.Н. Куприянова, 1960 г.) нет никаких упоминаний о спонтанной эмфиземе средостения.

Полипозиционная обзорная рентгенография

Многие авторы считают рентгенографию «золотым стандартом» в установлении диагноза спонтанной эмфиземы средостения, так как, согласно их сообщениям, этот метод оказался информативным в абсолютном большинстве наблюдений. Однако они указывают на необходимость выполнения исследования в прямой и боковой проекциях, потому что при небольшом скоплении воздуха в средостении на прямой рентгенограмме он может быть не виден [506, 535, 587].

I. Macia et al. утверждают, что более чем в 50% наблюдений пневмомедиастинум остается невыявленным, если не была произведена рентгенография груди в боковой проекции [506]. A. Ba-Ssalamah et al. сообщили, что при незначительном количестве свободного газа в клетчатке средостения его скопление позади грудины возможно обнаружить только при рентгенографии в боковой проекции [587].

Наиболее ранним признаком эмфиземы средостения является контурирование анатомических структур средостения тонкими полосками воздуха. При возникновении пневмомедиастинума на рентгенограмме определяются полосы просветления или пузырьки газа, окружающие органы средостения, отслаивающие медиастинальную плевру и распространяющиеся на шею или грудную стенку. S.M. Vejvan, J.D. Godwin сообщают, что при рентгенографии в прямой проекции свободный газ в средостении часто выявляется по левому контуру сердца и покрывает внутреннюю поверхность медиастинальной плевры, создавая хорошо заметную плевральную линию латеральнее легочного ствола и дуги аорты [588]. Эта линия состоит из париетального медиастинального и висцерального легочного листков плевры (рис. 5). На рентгенограммах в боковой проекции свободный газ образует линии просветления вдоль контуров восходящей аорты, дуги аорты и ее ветвей, легочных артерий и трахеи с главными бронхами. Газ также локализуется вдоль линии прикрепления диафрагмы к груди, контуров вилочковой железы и плечеголовных вен [589].

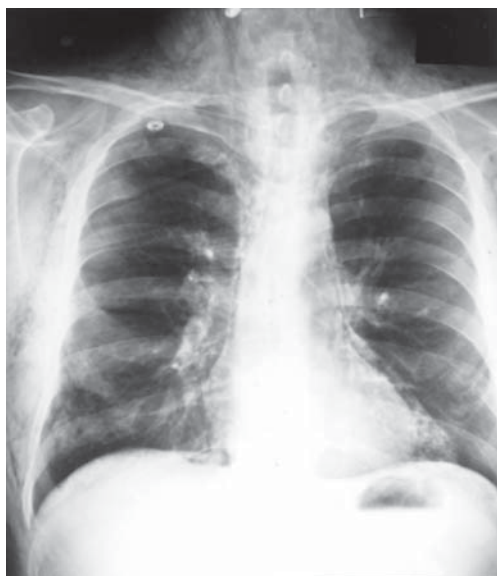


Рис. 5. Рентгенограмма груди больного со спонтанной эмфиземой средостения в прямой проекции. Четко видны двойной контур сердца с обеих сторон и эмфизема мягких тканей шеи.



Рис. 6. Рентгенограмма груди больного со спонтанной эмфиземой средостения в боковой проекции. Определяется полоска газа в превертебральном пространстве.

Описаны и другие рентгенологические признаки пневмомедиастинума, например признак сплошной диафрагмы [590]. В норме передняя поверхность левой половины диафрагмы прикрыта прилегающим к ней сердцем, а при наличии пневмомедиастинума газ, располагающийся между перикардом и диафрагмой, делает видимым на рентгенограмме верхний край левого купола диафрагмы. S.M. Vejvan, J.D. Godwin назвали это признаком сплошного левого купола диафрагмы [588]. E. Naclerio еще в 1957 г. выявил характерный для пневмомедиастинума рентгенологический признак, заключающийся в наличии вдоль левой стенки нисходящего отдела аорты свободного газа, который распространяется между париетальной плеврой и медиальной поверхностью левого купола диафрагмы в виде буквы V [591]. Автор назвал его V-признаком. Хотя этот диагностический признак был выявлен E. Naclerio при разрыве пищевода, он не является специфичным только для этого патологического состояния и может присутствовать при пневмомедиастинуме любого генеза, в том числе спонтанного. Еще один V-признак при эмфиземе средостения выявляется при локализации газа вдоль верхних краев плечеголовных вен, в месте их соединения [589]. Признак кольца, окружающего легочную артерию, был описан D.I. Hammond и заключается в скоплении свободного газа вокруг медиастинальной (экстраперикардиальной) части правой легочной артерии [592]. Распространение эмфиземы на шею четко документируется на рентгенограммах шеи в боковой проекции (рис. 6).

Рентгенологическое исследование пищевода с использованием контрастно-

го вещества применяют для исключения повреждения пищевода, особенно если эмфизема средостения и шеи возникла после рвоты (спонтанный разрыв пищевода?) или во время инструментальных манипуляций (фиброэзофагогастроскопия, попытки эндотрахеальной интубации или проведения зонда в желудок).

Спиральная компьютерная томография

Полипозиционная рентгенография является основным и достаточно эффективным методом исследования при данном патологическом состоянии, однако если имеется инфильтрация газом мягких тканей грудной стенки, то информативность метода сводится практически к нулю. В таких случаях, а также в случаях настороженности по отношению к заболеваниям с похожей клинической картиной и при необходимости установления причины заболевания, если рентгенологический метод недостаточен, целесообразно выполнение СКТ груди. Т. Kaneki et al. в своих исследованиях указали на то, что у пациентов со спонтанной эмфиземой средостения в 30% наблюдений при рентгенографии не удалось выявить пневмомедиастинум и окончательный диагноз был установлен при СКТ груди [593]. G.J. Koullias et al. выполняли СКТ груди после первичного рентгенологического исследования всем 24 больным, хотя и считали рентгенографию груди «золотым стандартом» диагностики, так как оба этих диагностических метода оказались информативными в отношении пневмомедиастинума на 100% [535]. В то же время они посчитали оправданным применение СКТ, потому что им удалось обнаружить воспалительные изменения легочной ткани в 4 наблюдениях и в 2 наблюдениях признаки туберкулеза легких.

Несомненно, наиболее эффективным методом диагностики пневмомедиастинума является СКТ, так как с помощью этого метода легко выявляется наличие газа в средостении и хорошо определяется его анатомическая локализация.

Эмфизема средостения хорошо видна на поперечных сканах: полосы газа четко контурируют элементы средостения и распространяются по межфасциальным пространствам грудной стенки (рис. 7).

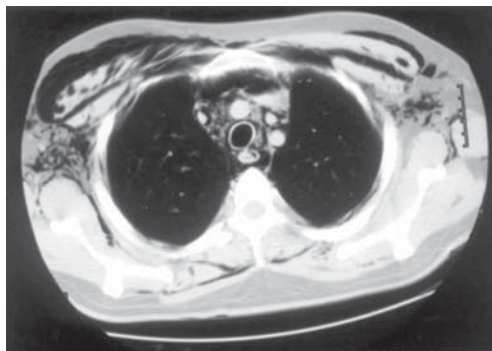


Рис. 7. Спиральная КТ при спонтанной эмфиземе средостения. Видны полосы газа в средостении и в мягких тканях грудной стенки.



Рис. 8. Спиральная КТ при распространении эмфиземы на лицо. Воздух в подкожной клетчатке (стрелки).

При распространении эмфиземы на лицо газ обнаруживают под височными мышцами и периорбитально (рис. 8) и крайне редко — в эпидуральном пространстве спинномозгового канала (см. рис. 3).

Эндоскопические методы

В числе дополнительных методов исследования, которыми пользовались разные авторы, в основном с целью дифференциальной диагностики, были эзофагоскопия и бронхоскопия [506, 511, 525, 535].

Так, в 6 из 12 наблюдений спонтанной эмфиземы средостения выполнена эзофагоскопия, причем использовались жесткие эндоскопы, так как при использовании фиброволоконной оптики в случае разрыва пищевода инсuffляция воздуха может привести к увеличению размеров дефекта и, следовательно, количества воздуха в средостении [525]. Это было доказано еще в конце 70-х годов XX века в наших публикациях, посвященных диагностике и лечению разрывов пищевода [594]. G.J. Koullias et al. не прибегали к помощи этого инструментального метода исследования, потому что при подозрительных на перфорацию пищевода случаях они предпочитали использовать рентгенологическое контрастное исследование пищевода [535].

Для исключения перфорации или разрыва трахеобронхиального дерева у пациентов с эмфиземой средостения применяют бронхоскопию. G.J. Koullias et al. выполнили бронхоскопию у 41,6% пациентов, в их число авторы включили больных, у которых развитию спонтанной эмфиземы средостения предшествовал сильный кашель или занятие контактными видами спорта [535]. Однако J.V. Jougon et al. считают, что от выполнения бронхоскопии при спонтанной эмфиземе средостения лучше воздержаться, если степень настороженности по поводу нарушения целостности трахеобронхиального дерева не очень высока, так как эта манипуляция провоцирует сильный кашель и может приводить к еще большему распространению воздуха из разорванных альвеол вдоль периваскулярной и перибронхиальной клетчатки в средостение, увеличивая пневмомедиастинум [525].

Дифференциальная диагностика

В табл. 3 представлены первичные диагнозы, которые были выставлены пациентам со спонтанной эмфиземой средостения до поступления в НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского.

Клинические симптомы, возникающие при спонтанной эмфиземе средостения, могут также отмечаться и при некоторых других заболеваниях, которые сами по себе являются грозными и, если своевременно не предпринять необходимых лечебных мер, могут привести к очень серьезным осложнениям и даже к смерти пациента. К числу таких заболеваний относятся перфорация трахеобронхиального дерева, спонтанный разрыв или перфорация пищевода, спонтанный пневмоторакс, задний гнойный медиастинит. В литературе известны наблюдения ошибочной диагностики инфаркта миокарда из-за внезапного появления интенсивной боли за грудиной.

Большое значение и высокую информативность в затруднительных ситуациях имеет СКТ, которую используют для оценки состояния окружающих тканей и орга-

Таблица 3. Распределение пациентов в зависимости от канала поступления (по данным НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского) (абс. (%))

Диагноз направившего учреждения	Канал поступления			Всего
	переведены из других лечебных учреждений	доставлены бригадой скорой медицинской помощи	обратились самостоятельно (диагноз выставлен в приемном отделении)	
Разрыв пищевода	20 (19,20)	4 (3,84)	–	24 (23,07)
Спонтанный пневмоторакс	5 (4,80)	9 (8,65)	2 (1,92)	16 (15,40)
Медиастинит	9 (8,65)	2 (1,92)	–	11 (10,57)
Травма трахеобронхиального дерева	6 (5,77)	–	–	6 (5,77)
Спонтанная эмфизема средостения	7 (6,73)	–	15 (14,40)	22 (21,15)
Подкожная эмфизема шеи	4 (3,80)	6 (5,77)	–	10 (9,60)
Острый панкреатит	–	2 (1,92)	–	2 (1,90)
Инородное тело в пищеводе	–	1 (0,96)	–	1 (0,96)
Инородное тело в трахее	–	1 (0,96)	–	1 (0,96)
Другая патология	3 (2,88)	8 (7,70)	–	11 (10,57)
Всего	54 (52,00)	33 (31,80)	17 (16,20)	104 (100,00)

нов, определения стадии, локализации и распространенности воспалительных изменений в средостении, развивающихся при разрыве или перфорации пищевода. При спонтанной эмфиземе средостения определяется неоднородность клетчатки средостения за счет включений газовой плотности и сопутствующая легочная патология. Кроме того, СКТ позволяет выявить дефект стенки трахеи, определить его локализацию, размеры и протяженность. Из числа пациентов со спонтанной эмфиземой средостения в двух наблюдениях при первичной СКТ груди были выявлены подозрительные на повреждение трахеи участки, после чего выполняли фибротрахеоскопию и исключали травму трахеи.

* * *

Комплекс диагностических мероприятий должен быть направлен на исключение повреждения полых органов средостения, сопутствующих заболеваний легких. Помимо первичного физикального обследования большое значение имеет тщательный сбор анамнеза для установления провоцирующих факторов. Пациентам, у которых эмфизема средостения возникла на фоне полного здоровья при отсутствии в анамнезе легочных заболеваний (а таких в наших наблюдениях было 16,3%), целесообразно выполнять полипозиционное рентгенологическое исследование и СКТ груди для исключения легочных заболеваний. Больным, у которых эмфизема средостения возникла после рвоты, кашля, физического напряжения, необходимо проводить дифференциальную диагностику со спонтанным разрывом пищевода. При этом наряду с полипозиционной рентгенографией шеи и груди проводится полипо-

зиционное рентгенологическое контрастное исследование пищевода, СКТ, ФЭГДС. Те же методы исследования нужно использовать при эмфиземе средостения, возникшей во время инструментальных манипуляций на пищеводе. Эмфизема средостения, возникшая на фоне сильного кашля и инструментальных манипуляций на трахее, может быть следствием разрыва трахеи и бронхов, поэтому, кроме полипозиционной рентгенографии груди, целесообразно выполнить СКТ груди, а при необходимости фибротрехеобронхоскопию.

Синдром Бурхаве, или спонтанный разрыв пищевода, — состояние, требующее экстренной хирургической помощи, — обычно развивается на фоне рвоты, первыми его симптомами являются боль за грудиной и, часто, подкожная эмфизема мягких тканей шеи, что происходит и при спонтанной эмфиземе средостения. Для подтверждения диагноза необходимо использовать дополнительные методы обследования, среди которых ключевую роль играют рентгеноконтрастное исследование пищевода и СКТ груди.

Схожие клинические симптомы возникают при таких жизнеугрожающих патологических состояниях, как разрывы глотки и пищевода. Опасность этих повреждений заключается в том, что в течение ближайших часов они приводят к возникновению острого воспаления клетчаточных пространств шеи и средостения. Преобладание неклостридиальной анаэробной микрофлоры способствует крайне высокому уровню летальности при этой форме медиастинита. При перфорации или разрыве пищевода, как и при спонтанной эмфиземе средостения, первыми проявлениями заболевания являются резкая боль за грудиной и эмфизема мягких тканей шеи и груди. Если в первые часы после разрыва пищевода эмфизема клетчатки заднего средостения связана с поступлением порций воздуха в средостения из просвета пищевода при каждом произвольном глотке, то через 8–10 ч эмфизема средостения является следствием жизнедеятельности неклостридиальной анаэробной (гнилостной) микрофлоры с образованием газа. Такое же эндогенное происхождение имеет эмфизема шеи и средостения при одонтогенном гнойно-некротическом медиастините. Однако при спонтанной эмфиземе средостения в течение нескольких часов интенсивность боли и напряженность эмфиземы уменьшаются вследствие перераспределения эмфиземы в мягких тканях. При гнойном медиастините (одонтогенном или вследствие повреждения пищевода) в связи с развивающимся воспалительным процессом боль не только не стихает, но и усиливается, появляются симптомы интоксикации, включающие повышение температуры до фебрильных значений с изменением характера температурной кривой, тахикардию. При прогрессировании воспалительного процесса в средостении нарастает интоксикация и появляется гиперемия кожи шеи, груди с инфильтрацией подлежащих мягких тканей.

Следует отметить, что некоторые из перечисленных факторов, провоцирующих спонтанную эмфизему средостения, часто являются пусковым механизмом развития опасных заболеваний и повреждений, в первую очередь инструментальных и спонтанных разрывов пищевода, имеющих схожую клиническую картину. Так, при послервотном (спонтанном) разрыве пищевода (postemetic esophageal rupture) одним из признаков является эмфизема мягких тканей шеи и средостения. Другими прово-

цирующими факторами спонтанных разрывов пищевода, так же как и спонтанной эмфиземы средостения, являются кашель, физическое напряжение.

Особо следует подчеркнуть сложность, а порой и невозможность клинической дифференциальной диагностики спонтанной эмфиземы средостения с разрывом трахеи и пищевода как ятрогенных осложнений эндотрахеальной интубации и фиброзофагоскопии. При выполнении этих инструментальных манипуляций без достаточной премедикации и обезболивания у пациента может наблюдаться физическое сопротивление, которое приводит к разрыву эмфизематозно измененной легочной ткани и возникновению спонтанной эмфиземы средостения. Но для того, чтобы придти к такому заключению, в первую очередь надо исключить более опасное осложнение — ятрогенное повреждение трахеи, глотки или пищевода (рис. 9).

Как известно, диагностика разрывов пищевода базируется в основном на результатах комплексного рентгенологического исследования. Различают прямые, или основные, и косвенные рентгенологические признаки перфорации пищевода. К прямым признакам относятся эмфизема мягких тканей шеи, клетчатки средостения и затекание контрастного вещества за контуры пищевода. Косвенными признаками являются воспалительная инфильтрация околопищеводных тканей и изменения со стороны легких и плевры.

Опубликованы наблюдения возникновения подкожной эмфиземы шеи вследствие атипичного проявления перфорации полого органа брюшной полости, протекающей в стертой форме у лиц пожилого и старческого возраста. При этом авторы сходятся во мнении, что, к примеру, при перфорации кардиального отдела желудка газ может, отслаивая серозный покров органа, диффундировать в ретроперитонеальную клетчатку, а затем через заднее средостение вдоль фасций шеи попадать в над- и подключичную область. Кроме того, непосредственно из брюшной полости газ может проникнуть в средостение через пищеводное и аортальное отверстия диафрагмы. Не исключается его проникновение через стерно- и люмбокостальные треугольники, свободные от мышц, а также через другие естественные отверстия диафрагмы. Реже при перфорации сигмовидной или восходящей кишки газ по ретроперитонеальной клетчатке может пройти вверх, в средостение.

Некоторые авторы считают, что для исключения острого коронарного синдрома необходим анализ электрокардиограммы. I. Maciá et al. выполнили электрокардиографию в 24 из 41 наблюдения спонтанной эмфиземы средостения, из них в одном



Рис. 9. Рентгенограмма больной 78 лет. Затекание контрастного вещества за контуры пищевода при его инструментальном разрыве.

случае зубец S был раздвоен в I отведении с зубцом Q и отрицательным зубцом T в III отведении [506]. В другом случае отмечалось небольшое увеличение сегмента ST. I. Abolnik et al. выполнили электрокардиографию 14 из 25 больных, изменения были выявлены у троих: умеренное повышение сегмента ST во II отведении и инверсия зубца T в I отведении [511]. Действительно, возникновение острой боли в груди без внешних признаков эмфиземы мягких тканей шеи и грудной стенки требует исключения острого коронарного синдрома. Во всех наших наблюдениях на электрокардиограмме, снятой на догоспитальном этапе и при поступлении, были умеренные изменения, связанные с наличием хронических заболеваний, что на фоне данных рентгенологического метода позволило установить правильный диагноз.

Из лабораторных методов исследования, по сообщениям авторов различных публикаций, пациентам со спонтанной эмфиземой средостения выполнялись общий и биохимический анализы крови, исследование свертывающей системы и газового состава крови. Исследование газового состава крови проводилось для контроля нарушений гемодинамики и вентиляции легких. Однако у больных со спонтанной эмфиземой средостения не было обнаружено каких-либо отклонений от нормы, так как в абсолютном большинстве случаев этого заболевания количество воздуха, попавшего в средостение, было недостаточно, чтобы вызвать серьезные нарушения со стороны сердечно-сосудистой и дыхательной систем [511, 522]. I. Macía et al. в общем анализе крови у 41,7% больных отмечали лейкоцитоз, порой с нейтрофилиезом [506].

Таким образом, диагностика спонтанной эмфиземы средостения должна быть основана на комплексе лучевых и инструментальных методов, который включает в себя полипозиционную рентгенографию груди, полипозиционное исследование пищевода с его контрастированием, СКТ груди, фиброэзофагоскопию и фибротреахеобронхоскопию.

Дифференциальная диагностика спонтанной эмфиземы средостения должна проводиться в первую очередь с повреждениями глотки, пищевода и трахеи. Появление резкой боли в груди служит показанием к срочной электрокардиографии для исключения острого коронарного синдрома.

13.5. Лечение спонтанной эмфиземы средостения

По мнению зарубежных авторов, оптимальные сроки стационарного наблюдения и лечения больных со спонтанной эмфиземой средостения составляют от 2 до 5 дней [506, 522, 538, 541, 567]. J.V. Jougon et al. считают, что молодые, высокие, худые мужчины, у которых в анамнезе есть какие-либо заболевания или иные факторы, предрасполагающие к повышению внутригрудного давления без повышения температуры тела и без плеврального выпота, тем не менее должны быть госпитализированы для наблюдения минимум на 48 ч [525]. В период наблюдения для исключения разрыва пищевода выполняют КТ груди и контрастное рентгенологическое исследование пищевода. M. Gerazounis et al. считают, что если выполнены все первичные исследования и диагноз «спонтанная эмфизема средостения» установлен, то

пациент может быть выписан в течение 24 ч [505]. Также имеется сообщение, авторы которого считают целесообразным наблюдение больных со спонтанной эмфиземой средостения в приемном отделении в течение 24 ч и рекомендуют госпитализировать пациентов, если имеется сопутствующий пневмоторакс или подозрение на травму пищевода или дыхательных путей [541]. G.J. Koullias et al. придерживаются мнения, что при установленном диагнозе «спонтанная эмфизема средостения» нет необходимости в госпитализации больного и лечение можно проводить в амбулаторных условиях [535]. По данным этих авторов, показаниями для госпитализации пациентов со спонтанной эмфиземой средостения являлись бронхоспазм (33,4%), бронхолегочные воспалительные заболевания (33,4%), пневмоторакс (16,6%) и подозрение на туберкулез легких (16,6%).

Спонтанная эмфизема средостения хорошо поддается консервативному лечению, которое включает постельный режим, обезболивание и кислородотерапию. При этом наблюдается довольно быстрая регрессия симптомов и в большинстве случаев происходит полное разрешение пневмомедиастинума к 8-м суткам [522, 539]. G.J. Koullias et al. всем пациентам проводили антибактериальную профилактику медиастинита [535]. Они использовали третье поколение цефалоспоринов с добавлением к терапии клиндамицина в случаях, подозрительных на перфорацию пищевода, и когда заболевание сопровождалось повышением температуры тела и лейкоцитозом.

Очень редко эмфизема клетчатки шеи, грудной и брюшной стенок, лица прогрессирует и развивается напряженный пневмомедиастинум. Средостение при этом, по выражению Ф. Зауэрбруха, «раздувается как шар», тонкостенные магистральные вены средостения сдавливаются с падением сердечной деятельности, нарушением дыхания и возможным смертельным исходом. В таких случаях показана верхняя медиастинотомия по Тигелю с туннелизацией претрахеальной клетчатки до бифуркации трахеи с дренированием средостения и последующей аспирацией, что обеспечивает декомпрессию средостения [521, 547].

Медиастинотомия по Тигелю заключается в следующем. Под местной анестезией производят разрез кожи в области яремной ямки. Рассекают платизму и поверхностную фасцию и по передней стенке трахеи позади рукоятки грудины пальцем проникают в переднее средостение до ощущения кончиком пальца пульсации дуги аорты. Из раны тотчас же начинает выделяться воздух. Рану можно оставить открытой, но при этом велика вероятность инфицирования средостения, так как при дыхательных движениях атмосферный воздух будет частично засасываться в средостение. Поэтому в рану следует ввести дренажную трубку диаметром 4–5 мм, несущую на конце 3–4 боковых отверстия, и фиксировать ее отдельным швом в углу раны. На кожную рану надо наложить несколько швов. J.T. Moore et al. у детей грудного возраста с напряженной эмфиземой средостения выполняли дренирование средостения через субксифоидный доступ, и в 4 случаях из 5 им удалось спасти пациентов [595]. Для декомпрессии мягких тканей и средостения некоторые авторы предлагают проводить супрастернальную пункцию средостения и стернотомию, пункцию надключичных областей и трахеостомию [529, 596, 597]. Если, несмотря на эти меры, наблюда-

ется нарастание напряженной эмфиземы средостения, показана срочная чрезплевральная широкая медиастинотомия [547].

Консервативные методы лечения включали в себя постельный режим, обезболивающие, муколитические, нестероидные противовоспалительные препараты и физиотерапию. Антибактериальную терапию (в основном препаратами пенициллинового или цефалоспоринового ряда, такими как ампициллин, оксациллин, цефазолин) проводят с первых часов госпитализации до подтверждения диагноза спонтанной эмфиземы средостения, после чего с учетом нормализации температуры тела она отменяется, за исключением больных, у которых имеются воспалительные явления в легких.

Дренирование средостения показано при прогрессировании подкожной эмфиземы, появлении вентиляционных и гемодинамических нарушений.

Наличие у больных со спонтанной эмфиземой средостения сопутствующего пневмоторакса является показанием к дренированию плевральной полости.

Публикации о летальных исходах при спонтанной эмфиземе средостения единичны, и причиной смерти в таких случаях является фоновое основное заболевание [530, 598].

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Porcel J.M., Light R.W. Pleural effusions. *Dis. Mon.* 2013 Feb; 59(2): 29–57.
2. Bhatnagar R., Maskell N. The modern diagnosis and management of pleural effusions. *BMJ.* 2015 Sep; 351: h4520.
3. Psallidas I., Rahman N.M. Advances in pleural disease. *Eur. Respir. Rev.* 2016 Jun; 25(140): 108–109.
4. Kroegel C., Costabel U. *Klinische Pneumologie: Das Referenzwerk für Klinik und Praxis.* Stuttgart, N.Y.: Georg Thieme Verlag; 2014. 723 s.
5. Тюхтин Н.С., Стогова Н.В., Гиллер Д.Б. *Болезни плевры.* Под ред. Ерохина В.В. М.: Медицина; 2010. 256 с.
6. Bethune N. Pleural poudrage: new technique for the deliberate production of pleural adhesions as preliminary to lobectomy. *J. Thorac. Surg.* 1935; 4: 251–261.
7. *Textbook of pleural diseases.* Light R.W., Gary Lee Y.C., editors. 2nd ed. London, UK: Hodder Arnold Publishers; 2008. 650 p.
8. Соколов В.А. *Плевриты: монография.* Екатеринбург: Баско; 1998. 237 с.
9. Gray S.W., Skandalakis J.E. Development of pleura. In: Chrétien J., Bignon J., Hirsch A., editors. *The pleura in health and disease. Lung biology in health and disease.* Vol. 30. N.Y.: Marcel Dekker; 1985: 3–19.
10. Ordóñez N.G. Immunohistochemical diagnosis of epithelioid mesotheliomas: a critical review of old markers, new markers. *Hum. Pathol.* 2002 Oct; 33(10): 953–967.
11. Albertine K.H., Wiener-Kronish J.P., Roos P.J., Staub N.C. Structure, blood supply, and lymphatic vessels of the sheep's visceral pleura. *Am. J. Anat.* 1982 Nov; 165(3): 277–294.
12. Oldmixon E.H., Hoppin F.G. Jr. Comparison of amounts of collagen and elastin in pleura and parenchyma of dog lung. *J. Appl. Physiol. Respir. Environ. Exerc. Physiol.* 1984 May; 56(5): 1383–1388.
13. Hoganson D.M., Owens G.E., O'Doherty E.M. et al. Preserved extracellular matrix components and retained biological activity in decellularized porcine mesothelium. *Biomaterials.* 2010 Sep; 31(27): 6934–6940.
14. Wang N.S. The preformed stomas connecting the pleural cavity and the lymphatics in the parietal pleura. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1975; 111(1): 12–20.
15. Li J. Ultrastructural study of the pleural stomata in human. *Funct. Dev. Morphol.* 1993; 3(4): 277–280.
16. Broaddus V.C., Wiener-Kronish J.P., Berthiaume Y., Staub N.C. Removal of pleural liquid and protein by lymphatics in awake sheep. *J. Appl. Physiol.* (1985). 1988 Jan; 64(1): 384–390.
17. Jantz M.A., Antony V.B. Pathophysiology of the pleura. *Respiration.* 2008; 75(2): 121–133.
18. Pereira Ade D., Aguas A.P., Oliveira M.J. et al. Experimental modulation of the reactivity of pleural milky spots (Kampmeier's foci) by Freund's adjuvants, betamethasone and mycobacterial infection. *J. Anat.* 1994 Dec; 185(Pt. 3): 471–479.
19. Pintelon I., Brouns I., De Proost I. et al. Sensory receptors in the visceral pleura: neurochemical coding and live staining in whole mounts. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 2007 May; 36(5): 541–551.
20. Montes J.F., Garcia-Valero J., Ferrer J. Evidence of innervation in talc-induced pleural adhesions. *Chest.* 2006 Sep; 130(3): 702–709.
21. Deschamps C., Rodarte J.R. Effects of unilateral pleural symphysis on respiratory system mechanics and gas exchange in anesthetized dogs. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1988 Jun; 137(6): 1385–1389.
22. Ukale V., Bone D., Hillerdal G. et al. The impact of pleurodesis in malignant effusion on respiratory function. *Respir. Med.* 1999 Dec; 93(12): 898–902.
23. Davidson F.F., Grazier J.B. Unilateral pleuritis and regional lung function. *Ann. Intern. Med.* 1972 Jul; 77(1): 37–42.

24. Stamenovic D. Mechanical properties of pleural membrane. *J. Appl. Physiol. Respir. Environ. Exerc. Physiol.* 1984 Oct; 57(4): 1189–1194.
25. Humphrey J.D. A possible role of the pleura in lung mechanisms. *J. Biomech.* 1987; 20(8): 773–777.
26. Broaddus V.C., Light R.W. What is the origin of transudates and exudates? *Chest.* 1992 Sep; 102(3): 658–659.
27. Broaddus V.C., Wiener-Kronish J.P., Staub N.C. Clearance of lung edema into the pleural space of volume-loaded anesthetized sheep. *J. Appl. Physiol.* (1985). 1990; 68(6): 2623–2630.
28. Wiener-Kronish J.P., Broaddus V.C., Albertine K.H. et al. Relationship of pleural effusions to increased permeability pulmonary edema in anesthetized sheep. *J. Clin. Invest.* 1988 Oct; 82(4): 1422–1429.
29. Wiener-Kronish J.P., Broaddus V.C. Interrelationship of pleural and pulmonary interstitial liquid. *Ann. Rev. Physiol.* 1993; 55: 209–226.
30. Rennard S.I., Jaurand M.C., Bignon J. et al. Role of pleural mesothelial cells in the production of the sub-mesothelial connective tissue of lung. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1984 Aug; 130(2): 267–274.
31. Idell S., Zwieb C., Kumar A. et al. Pathways of fibrin turnover of human pleural mesothelial cells *in vitro*. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 1992 Oct; 7(4): 414–426.
32. Antony V.B., Hott J.W., Kunkel S.L. et al. Pleural mesothelial cell expression of C-C (monocyte chemoattractant peptide) and C-X-C (interleukin-8) chemokines. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 1995 Jun; 12(6): 581–588.
33. Textbook of pleural diseases. Light R.W., Gary Lee Y.C., editors. London, UK: Hodder Arnold Publishers; 2003: 63–77.
34. Чучалин А.Г. Плевра: патофизиологические и клинические аспекты. *Терапевт. арх.* 1999; 71(3): 5–9.
35. Haslinger B., Mandi-Weber S., Sellmayer A., Sittter T. Hyaluronan fragments induce the synthesis of MCP-1 and IL-8 in cultured human peritoneal mesothelial cells. *Cell Tissue Res.* 2001 Jul; 305(1): 79–86.
36. Staub N.C., Wiener-Kronish J.P., Albertine K.H. Transport of normal liquid and solute exchange in the pleural space. In: Chrétien J., Bignon J., Hirsch A., editors. *The pleura in health and disease. Lung biology in health and disease.* Vol. 30. N.Y.: Marcel Dekker; 1985: 169–193.
37. Broaddus V.C. Physiology: fluid and solute exchange in normal physiological states. In: Textbook of pleural diseases. 2nd ed. Light R.W., Gary Lee Y.C., editors. London, UK: Hodder Arnold Publishers; 2008: 43–48.
38. Payne D.K., Kinasewitz G.T., Gonzalez E. Comparative permeability of canine visceral and parietal pleura. *J. Appl. Physiol.* (1985). 1988 Dec; 65(6): 2558–2564.
39. Kim K.J., Critz A.M., Crandall E.D. Transport of water and solutes across sheep visceral pleura. *Am. Rev. Resp. Dis.* 1979 Oct; 120(4): 883–892.
40. Negrini D., Townsley M.I., Taylor A.E. Hydraulic conductivity of canine parietal pleura *in vivo*. *J. Appl. Physiol.* (1985). 1990 Aug; 69(2): 438–442.
41. Kinasewitz G.T., Groome L.J., Marshall R.P., Diana J.N. Permeability of the canine visceral pleura. *J. Appl. Physiol. Respir. Environ. Exerc. Physiol.* 1983 Jul; 55(1 Pt. 1): 121–130.
42. Song Y., Yang B., Matthay M.A. et al. Role of aquaporin water channels in pleural fluid dynamics. *Am. J. Physiol. Cell Physiol.* 2000 Dec; 279(6): 1744–1750.
43. Verkman A.S. Role of aquaporins in lung liquid physiology. *Respir. Physiol. Neurobiol.* 2007 Dec; 159(3): 324–330.
44. Wiener-Kronish J.P., Albertine K.H., Licko V., Staub N.C. Protein egress and entry rates in pleural fluid and plasma in sheep. *J. Appl. Physiol. Respir. Environ. Exerc. Physiol.* 1984 Feb; 56(2): 459–463.
45. Broaddus V.C., Araya M. Liquid and protein dynamics using a new, minimally invasive pleural catheter in rabbits. *J. Appl. Physiol.* (1985). 1992 Mar; 72(3): 851–857.
46. Sahn S.A., Willcox M.L., Good J.T. Jr. et al. Characteristics of normal rabbit pleural fluid: physiologic and biochemical implications. *Lung.* 1979; 156(1): 63–69.
47. Lai-Fook S.J., Rodarte J.R. Pleural pressure distribution and its relationship to lung volume and interstitial pressure. *J. Appl. Physiol.* (1985). 1991 Mar; 70: 967–978.
48. Murray J.F. *The normal lung.* 2nd ed. Philadelphia, PA: W.B. Saunders Company; 1986. 377 p.
49. Broaddus V.C., Light R.W. Pleural effusion. In: Murray & Nadel's textbook of respiratory medicine. 2-vol. set. Mason R.J., Broaddus V.C., Murray J.F., Nadel J.A., editors. 4th ed. Philadelphia, PA: Elsevier Saunders; 2005.
50. Leckie W.J., Tothill P. Albumin turnover in pleural effusions. *Clin. Sci.* 1965 Oct; 29(2): 339–352.
51. Wiener-Kronish J.P., Matthay M.A., Callen P.W. et al. Relationship of pleural effusions to pulmonary hemodynamics in patients with heart failure. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1985 Dec; 132(6): 1253–1256.
52. Light R.W., Macgregor M.I., Luchsinger P.C., Ball W.C. Jr. Pleural effusions: the diagnostic separation of transudates and exudates. *Ann. Intern. Med.* 1972 Oct; 77(4): 507–513.
53. Feller-Kopman D., Walkey A., Berkowitz D., Ernst A. The relationship of pleural pressure to symptom development during therapeutic thoracentesis. *Chest.* 2006 Jun; 129(6): 1256–1260.

54. Light R.W., Stansburg D.W., Brown S.E. The relationship between pleural pressures and changer in pulmonary function following therapeutic thoracentesis. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1986 Apr; 133(4): 658–661.
55. Murray & Nadel's textbook of respiratory medicine, 2-vol. set. Broaddus V.C., Ernst J., King T.E. Jr. et al. 6th ed. Philadelphia, PA: Elsevier Saunders; 2015: I.
56. Light R.W., Macgregor M.I., Luchsinger P.C., Ball W.C. Jr. Pleural effusions: the diagnostic separation of transudates and exudates. *Ann. Intern. Med.* 1972 Oct; 77(4): 507–513.
57. Хирургия легких и плевры: руководство для врачей. Под ред. Колесникова И.С., Лыткина М.И. Л.: Медицина; 1988: 186–227.
58. Косарева П.В., Хоринко А.В., Амарантов Д.Г. Перспективные направления в изучении патогенеза эмпиемы плевры. *Пульмонология.* 2016; 26(3): 345–351.
59. Mutsaers S.E., Birnie K., Lansley S. et al. Mesothelial cells in tissue repair and fibrosis. *Front. Pharmacol.* 2015 Jun; 6: 133.
60. Light R.W. Pleural diseases. 6th ed. Philadelphia, PA: Lippincott, Williams & Wilkins; 2013. 524 p.
61. Kataoka H., Takada S. The role of thoracic ultrasonography for evaluation of patients with decompensated chronic heart failure. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2000 May; 35(6): 1638–1646.
62. Edwards J.E., Race G.A., Scheifley C.H. Hydrothorax in congestive heart failure. *Am. J. Med.* 1957 Jan; 22(1): 83–89.
63. Broaddus V.C. Diuresis and transudative effusions – changing the rules of the game. *Am. J. Med.* 2002 Jun; 110(9): 732–735.
64. Plum G.E., Bruwer A.J., Clagett O.T. Chronic constrictive pericarditis: roentgenologic findings in 35 surgically proved cases. *Proc. Staff Meet. Mayo Clin.* 1957 Oct; 32(20): 555–566.
65. Weiss J.M., Spodick D.H. Association of left pleural effusions with pericardial disease. *N. Engl. J. Med.* 1983 Mar; 308(12): 696–697.
66. Friedberg J.S. Pleura: anatomy, physiology and disorders. In: *Surgery: basic science and clinical evidence.* Norton J.F., Bollinger R.R., Chang A.E. et al., editors. N.Y.: Springer-Verlag; 2001: 1243–1264.
67. Lieberman F.L., Hidemura R., Peters R.L., Reynolds T.B. Pathogenesis and treatment of hydrothorax complicating cirrhosis with ascites. *Ann. Intern. Med.* 1966 Feb; 64(2): 341–351.
68. Johnston R.F., Loo R.V. Hepatic hydrothorax: studies to determine the source of the fluid and report of thirteen cases. *Ann. Intern. Med.* 1964 Sep; 61: 385–401.
69. Mouroux J., Perrin C., Venissac N. et al. Management of pleural effusion of cirrhotic origin. *Chest.* 1996 Apr; 109(4): 1093–1096.
70. Broaddus V.C. Transudative pleural effusions. In: *Pleural diseases.* European Respiratory Society monograph. Loddenkemper R., Antony V.B., editors. Sheffield, UK: European Respiratory Society Journals 2002; 7(22): 157–176.
71. Kinasewitz G.T., Keddissi J.I. Hepatic hydrothorax. *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2003 Jul; 9(4): 261–265.
72. Castellote J., Xiol X. Hepatic hydrothorax. In: *Textbook of pleural diseases.* Light R.W., Gary Lee Y.C., editors. 2nd ed. London, UK: Hodder Arnold Publishers; 2008: 455–463.
73. Bhattacharya A., Mittal B.R., Biswas T. et al. Radioisotope scintigraphy in the diagnosis of hepatic hydrothorax. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2001 Mar; 16(3): 317–321.
74. Xiol X., Castellote J., Cortes-Beut R. et al. Usefulness and complications of thoracentesis in cirrhotic patients. *Am. J. Med.* 2001 Jul; 111(1): 67–69.
75. Cerfolio R.J., Bryant A.S. Efficacy of video-assisted thoracoscopic surgery with talc pleurodesis for porous diaphragm syndrome in patients with refractory hepatic hydrothorax. *Ann. Thorac. Surg.* 2006 Aug; 82(2): 457–459.
76. Huang P.M., Kuo S.W., Lee J.M. Thoracoscopic diaphragmatic repair for refractory hepatic hydrothorax: application of pleural flap and mesh only reinforcement. *Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2006 Feb; 54(1): 47–50.
77. Badillo R., Rokey D.C. Hepatic hydrothorax: clinical features, management, and outcomes in 77 patients and review of the literature. *Medicine (Baltimore).* 2014; 93(3): 135–142.
78. Cavina G., Vichi G. Radiological aspects of pleural effusions in medical nephropathy in children. *Ann. Radiol. Diagn. (Bologna).* 1958; 31(3): 163–202.
79. Nomoto Y., Suga T., Nakajima K. et al. Acute hydrothorax in continuous ambulatory peritoneal dialysis – a collaborative study of 161 centers. *Am. J. Nephrol.* 1989; 9(5): 363–367.
80. Tang S., Chui W.H., Tang A.W. et al. Video-assisted thoracoscopic talc pleurodesis is effective for maintenance of peritoneal dialysis in acute hydrothorax complicating peritoneal dialysis. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2003 Apr; 18(4): 804–808.
81. Garcia-Pachon E., Romero S. Urinothorax: a new approach. *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2006 Jul; 12(4): 259–263.

82. Batura D., Haylock-Vize P., Naji Y. et al. Management of iatrogenic urinorhax following ultrasound guided percutaneous nephrostomy. *J. Radiol. Case Rep.* 2014 Jan; 8(1): 34–40.
83. Marks P.A., Roof B.S. Pericardial effusions associated with myxedema. *Ann. Intern. Med.* 1953 Aug; 39(2): 230–240.
84. Broaddus V.C. Transudative pleural effusions. In: *Pleural diseases (European respiratory monograph, Vol. 7, monograph 22)*. Lodenkemper R., Antony V.B., editors. Sheffield, UK: European Respiratory Society Journals; 2002: 157–176.
85. Huggins J.T., Sahn S. Duro-pleural fistula diagnosed by beta2-transferrin. *Respiration.* 2003 Jul-Aug; 70(4): 423–425.
86. Muthuswamy P., Alausa M., Reilly B. Clinical problem-solving. The effusion that would not go away. *N. Engl. J. Med.* 2001 Sep; 345(10): 756–759.
87. Porcel J.M., Light R.W. Effusions from vascular causes. In: *Textbook of pleural diseases*. Light R.W., Gary Lee Y.C., editors. 2nd ed. London, UK: Hodder Arnold Publishers; 2008: 397–408.
88. Tang K.J., Robbins I.M., Light R.W. Incidence of pleural effusion in idiopathic and familial pulmonary arterial hypertension patients. *Chest.* 2009 Sep; 136(3): 688–693.
89. Romero Candeira S., Hernández Blasco L., Soler M.J. et al. Biochemical and cytologic characteristics of pleural effusions secondary to pulmonary embolism. *Chest.* 2002 Feb; 121(2): 465–469.
90. Berk J.L., Keane J., Seldin D.C. et al. Persistent pleural effusions in primary systemic amyloidosis: etiology and prognosis. *Chest.* 2003 Sep; 124(3): 969–977.
91. Hoyer R.J., Leung N., Witzig T.E., Lacy M.Q. Treatment of diuretic refractor pleural effusions with bevacizumab in four patients with primary systemic amyloidosis. *Am. J. Hematol.* 2007 May; 82(5): 409–413.
92. Light R.W. *Pleural diseases*. 3rd ed. Baltimore, MD: Lippincott Williams and Wilkins; 1995: 7–17
93. Murray & Nadel's textbook of respiratory medicine. 2-vol. set. Broaddus V.C., Ernst J., King T.E. Jr. et al., editors. 6th ed. Philadelphia, PA: Elsevier Saunders; 2016. 2064 p.
94. Stathopoulos G.T., Kalomenidis I. Animal models of malignant pleural effusion. *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2009 Jul; 15(4): 343–352.
95. Antunes G., Neville E., Duffy J. et al. BTS guidelines for the management of malignant pleural effusions. *Thorax.* 2003 May; 58(Suppl. 2): ii29–ii38.
96. Chernow B., Sahn S.A. Carcinomatous involvement of the pleura: an analysis of 96 patients. *Am. J. Med.* 1977 Nov; 63(5): 695–702.
97. Hsu C. Cytologic detection of malignancy in pleural effusion: a review of 5,255 samples from 3,811 patients. *Diagn. Cytopathol.* 1987 Mar; 3(1): 8–12.
98. Fentiman I.S., Millis R., Sexton S., Hayward J.L. Pleural effusion in breast cancer: a review of 105 cases. *Cancer.* 1981 Apr; 47(8): 2087–2092.
99. Alexandrakis M.G., Passam F.H., Kyriakou D.S., Bouros D. Pleural effusions in hematologic malignancies. *Chest.* 2004 Apr; 125(4): 1546–1555.
100. Berkman N., Breuer R., Kramer M.R., Polliack A. Pulmonary involvement in lymphoma. *Leuk. Lymphoma.* 1996 Jan; 20(3–4): 229–237.
101. Hunter B.D., Dhakal S., Voci S. et al. Pleural effusions in patients with Hodgkin lymphoma: clinical predictors and associations with outcome. *Leuk. Lymphoma.* 2014 Aug; 55(8): 1822–1826.
102. Boylon A.M., Broaddus C.V. Tumors of the pleura. In: *Murray & Nadel's textbook of respiratory medicine*. Mason R.J., Broaddus V.C., Murray J.F., Nadel J.A., editors. 4th ed. Philadelphia, PA: Elsevier Saunders; 2005.
103. Zimmer P.W., Hill M., Casey K. et al. Prospective randomized trial of talc slurry vs bleomycin in pleurodesis for symptomatic malignant pleural effusions. *Chest.* 1997 Aug; 112(2): 430–434.
104. Patz E.F. Jr., McAdams H.P., Erasmus J.J. et al. Sclerotherapy for malignant pleural effusions: a prospective randomized trial of bleomycin vs doxycycline with small-bore catheter drainage. *Chest.* 1998; 113(5): 1305–1311.
105. Marel M., Stastny B., Melinová L. et al. Diagnosis of pleural effusions. Experience with clinical studies, 1986 to 1990. *Chest.* 1995 Jun; 107(6): 1598–1603.
106. Мэскел Н., Миллар Э. Руководство по респираторной медицине. Пер. с англ. под ред. Авдеева С.Н. М.: Гэотар-Медиа; 2014. 600 с.
107. Leung A.N., Muller N.L., Miller R.R. CT in differential diagnosis of diffuse pleural disease. *AJR. Am. J. Roentgenol.* 1990 Mar; 154(3): 487–492.
108. Assi Z., Caruso J.L., Herndon J., Patz E.F. Jr. Cytologically proved malignant pleural effusions: distribution of transudates and exudates. *Chest.* 1998 May; 113(5): 1302–1304.
109. Landreneau R.J., Mack M.J., Dowling R.D. et al. The role of thoracoscopy in lung cancer management. *Chest.* 1998 Jan; 113(1 Suppl.): 6S–12S.

-
110. Ковалев Д.В. Торакоскопия в современной онкологии. Вопросы онкологии. 2000; 46(1): 100–103.
 111. Пульмонология. Клинические рекомендации. Под ред. Чучалина А.Г. М.: Гэотар-Медиа; 2005: 144–159.
 112. Light R.W. Talc should not be used for pleurodesis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000 Dec; 162(6): 2024–2026.
 113. Stein P.D., Henry J.W. Clinical characteristics of patients with acute pulmonary embolism stratified according to their presenting syndromes. *Chest.* 1997 Oct; 112(4): 974–979.
 114. Bynum L.J., Wilson J.E. 3rd. Radiographic features of pleural effusions in pulmonary embolism. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1978 May; 117(5): 829–834.
 115. Porcel J., Madroñero A.B., Pardina M. et al. Analysis of pleural effusions in acute pulmonary embolism: radiological and pleural fluid data from 230 patients. *Respirology.* 2007 Mar; 12(2): 234–239.
 116. Walker W.C., Wright V. Rheumatoid pleuritis. *Ann. Rheum. Dis.* 1967 Nov; 26(6): 467–474.
 117. Horler A.R., Thompson M. The pleural and pulmonary complications of rheumatoid arthritis. *Ann. Intern. Med.* 1959 Dec; 51: 1179–1203.
 118. Halla J.T., Schrohenloher R.E., Volanakis J.E. Immune complexes and other laboratory features of pleural effusions: a comparison of rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus, and other diseases. *Ann. Intern. Med.* 1980 Jun; 92(6): 748–752.
 119. Ferguson G.C. Cholesterol pleural effusion in rheumatoid lung disease. *Thorax.* 1966 Nov; 21(6): 577–582.
 120. Chou C.W., Chang S.C. Pleuritis as a presenting manifestation of rheumatoid arthritis: diagnostic clues in pleural fluid cytology. *Am. J. Med. Sci.* 2002 Mar; 323(3): 158–161.
 121. Winslow W.A., Ploss L.N., Loitman B. Pleuritis in systemic lupus erythematosus: its importance as an early manifestation in diagnosis. *Ann. Intern. Med.* 1958 Jul; 49(1): 70–88.
 122. Good J.T. Jr., King T.E., Antony V.B., Sahn S.A. Lupus pleuritis. Clinical features and pleural fluid characteristics with special reference to pleural fluid antinuclear antibodies. *Chest.* 1983 Dec; 84(6): 714–718.
 123. Khare V., Baethge B., Lang S. et al. Antinuclear antibodies in pleural fluid. *Chest.* 1994 Sep; 106(3): 866–871.
 124. Soskel N.T., Sharma O.P. Pleural involvement in sarcoidosis. *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2000 Sep; 6(5): 455–468.
 125. Huggins J.T., Doelken P., Sahn S.A., King L. et al. Pleural effusions in a series of 181 outpatients with sarcoidosis. *Chest.* 2006 Jun; 129(6): 1599–1604.
 126. Maskell N.A., Batt S., Hedley E.L. et al. The bacteriology of pleural infection by genetic and standard methods and its mortality significance. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2006 Oct; 174(7): 817–823.
 127. Jarratt M.J., Sahn S.A. Pleural effusions in hospitalized patients receiving long-term hemodialysis. *Chest.* 1995 Aug; 108(2): 470–474.
 128. Rashid-Farokhi F., Pourdowlat G., Nikoonya M.R. et al. Uremic pleuritis in chronic hemodialysis patients. *Hemodial. Int.* 2013 Jan; 17(1): 94–100.
 129. Berger H.W., Rammohan G., Neff M.S., Buhain W.J. Uremic pleural effusion: a study in 14 patients on chronic dialysis. *Ann. Intern. Med.* 1975 Mar; 82(3): 362–364.
 130. Light R.W. Pleural effusions following cardiac injury and coronary artery bypass graft surgery. *Semin. Respir. Crit. Care Med.* 2001 Dec; 22(6): 657–664.
 131. Imazio M., Hoit B.D. Post-cardiac injury syndromes. An emerging cause of pericardial diseases. *Int. J. Cardiol.* 2013 Sep; 168(2): 648–652.
 132. Light R.W. Pleural effusions due to obstetric and gynecological conditions. In: *Textbook of pleural diseases.* Light R.W., Gary Lee Y.C., editors. 2nd ed. London, UK: Hodder Arnold Publishers; 2008: 465–482.
 133. Light R.W., Rogers J.T., Moyers J.P. et al. Prevalence and clinical course of pleural effusions at 30 days after coronary artery and cardiac surgery. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2002 Dec; 166(12 Pt. 2): 1567–1571.
 134. Vargas F.S., Cukier A., Hueb W. et al. Relationship between pleural effusion and pericardial involvement after myocardial revascularization. *Chest.* 1994 Jun; 105(6): 1748–1752.
 135. Sadikot R.T., Rogers J.T., Cheng D.S. et al. Pleural fluid characteristics of patients with symptomatic pleural effusion after coronary artery bypass graft surgery. *Arch. Intern. Med.* 2000 Sep; 160(17): 2665–2668.
 136. Imazio M., Brucato A., Rovere M.E. et al. Colchicine prevents early postoperative pericardial and pleural effusions. *Am. Heart. J.* 2011 Sep; 162(3): 527–532.
 137. Arndt A., Boffa D.J. Pleural space complications associated with lung transplantation. *Thorac. Surg. Clin.* 2015; 25(1): 87–95.
 138. Shitrit D., Izbicki G., Fink G. et al. Late postoperative pleural effusion following lung transplantation: characteristics and clinical implications. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2003 Apr; 23(4): 494–496.
 139. Ferrer J., Roldan J., Roman A. et al. Acute and chronic pleural complications in lung transplantation. *J. Heart Lung Transplant.* 2003 Nov; 22(11): 1217–1225.

140. Colt H. Drainage techniques. In: Textbook of pleural diseases. Light R.W., Gary Lee Y.C., editors. 2nd ed. London, UK: Hodder Arnold Publishers; 2008: 551–567.
141. Maslove D.M., Chen B.T., Wang H., Kuschner W.G. The diagnosis and management of pleural effusions in the ICU. *J. Intensive Care Med.* 2013 Jan–Feb; 28(1): 24–36.
142. Light R.W., Erozian Y.S., Ball W.C. Jr. Cells in pleural fluid: their value in differential diagnosis. *Arch. Intern. Med.* 1973 Dec; 132(6): 854–860.
143. Noppen M., De Waele M., Li R. et al. Volume and cellular content of normal pleural fluid in humans examined by pleural lavage. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000 Sep; 162(3 Pt. 1): 1023–1026.
144. Sahn S.A., Good J.T. Jr. Pleural fluid pH in malignant effusions. Diagnostic, prognostic, and therapeutic implications. *Ann. Intern. Med.* 1988; 108: 345–349.
145. Kalomenidis I., Light R.W. Eosinophilic pleural effusions. *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2003 Jul; 9(4): 254–260.
146. Yam L.T. Diagnostic significance of lymphocytes in pleural effusions. *Ann. Intern. Med.* 1967 May; 66(5): 972–982.
147. Elis A., Mulchanov I., Radnay J. et al. The diagnostic significance of polyclonal lymphocytosis in pleural effusions. *N. Z. Med. J.* 2000 Feb; 113(1104): 56–58.
148. Katz R.L., Raval P., Manning J.T. et al. A morphologic, immunologic, and cytometric approach to the classification of non-Hodgkin's lymphoma in effusions. *Diagn. Cytopathol.* 1987 Jun; 3(2): 91–101.
149. Järvi O.H., Kunnas R.J., Laitio M.T., Tyrkkö J.E. The accuracy and significance of cytologic cancer diagnosis of pleural effusions. (A follow up study of 338 patients). *Acta Cytol.* 1972 Mar–Apr; 16(2): 152–157.
150. Dekker A., Bupp P.A. Cytology of serous effusions. An investigation into the usefulness of cell blocks versus smears. *Am. J. Clin. Pathol.* 1978 Dec; 70(6): 855–860.
151. Melamed M.R. The cytological presentation of malignant lymphomas and related diseases in effusions. *Cancer.* 1963 Apr; 16(4): 413–431.
152. Fetsch P.A., Abati A. Immunocytochemistry in effusion cytology: a contemporary review. *Cancer.* 2001 Oct; 93(5): 293–308.
153. Mohamed K.H., Mobasher A.A., Yousef A.I. et al. Pleural lavage: a novel diagnostic approach for diagnosing exudative pleural effusion. *Lung.* 2000 Nov–Dec; 178(6): 371–379.
154. Buttitta F., Felicioni L., Del Grammaastro M. et al. Effective assessment of *egfr* mutation status in bronchoalveolar lavage and pleural fluids by next-generation sequencing. *Clin. Cancer Res.* 2013 Feb; 19(3): 691–698.
155. Allegrini S., Antona J., Mezzapelle R. et al. Epidermal growth factor receptor gene analysis with a highly sensitive molecular assay in routine cytologic specimens of lung adenocarcinoma. *Am. J. Clin. Pathol.* 2012 Sep; 138(3): 377–381.
156. Lillington G.A., Carr D.T., Mayne J.G. Rheumatoid pleurisy with effusion. *Arch. Intern. Med.* 1971 Nov; 128(5): 764–768.
157. Sanchez-Armengol A., Rodriguez-Panadero F. Survival and talc pleurodesis in metastatic pleural carcinoma, revisited. Report of 125 cases. *Chest.* 1993 Nov; 104(5): 1482–1485.
158. Menzies S.M., Rahman N.M., Wrightson J.M. et al. Blood culture bottle culture of pleural fluid in pleural infection. *Thorax.* 2011 Aug; 66(8): 658–662.
159. Zheng X., O'Leary A., Uhl J.R. et al. Rapid detection of *Streptococcus pyogenes* in pleural fluid samples from pediatric patients with empyema. *J. Clin. Microbiol.* 2012 Aug; 50(8): 2786–2787.
160. Martínón-Torres F., Dosil-Gallardo S., Perez del Molino-Bernal M.L. et al. Pleural antigen assay in the diagnosis of pediatric pneumococcal empyema. *J. Crit. Care.* 2012 Jun; 27(3): 321.e1–4.
161. Porcel J.M., Ruiz-González A., Falguera M. et al. Contribution of a pleural antigen assay (Binax NOW) to the diagnosis of pneumococcal pneumonia. *Chest.* 2007 May; 131(5): 1442–1447.
162. Blaschke A.J., Byington C.L., Ampofo K. et al. Species-specific PCR improves detection of bacterial pathogens in parapneumonic empyema compared with 16S PCR and culture. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2013 Mar; 32(3): 302–303.
163. Potts D.E., Willcox M.A., Good J.T. Jr. et al. The acidosis of low-glucose pleural effusions. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1978 Apr; 117(4): 665–671.
164. Sherr H.P., Light R.W., Merson M.H. et al. Origin of pleural fluid amylase in esophageal rupture. *Ann. Intern. Med.* 1972 Jun; 76(6): 985–986.
165. Maulitz R.M., Good J.T. Jr., Kaplan R.L. et al. The pleuropulmonary consequences of esophageal rupture: an experimental model. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1979 Aug; 120(2): 363–367.
166. Collins J.D., Burwell D., Furmanski S. et al. Minimal detectable pleural effusions. A Roentgen pathology model. *Radiology.* 1972 Oct; 105(1): 51–53.
167. Brixey A.G., Luo Y., Skouras V. et al. The efficacy of chest radiographs in detecting parapneumonic effusions. *Respirology.* 2011 Aug; 16(6): 1000–1004.

168. Moskowitz H., Platt R.T., Schachar R., Mellins H. Roentgen visualization of minute pleural effusion. An experimental study to determine the minimum amount of pleural fluid visible on a radiograph. *Radiology*. 1973 Oct; 109(1): 33–35.
169. Davies C.L., Gleeson F.V. Diagnostic radiology. In: Textbook of pleural diseases. Light R.W., Gary Lee Y.C., editors. London, UK: Hodder Arnold Publishers; 2003: 210–237.
170. Mercaldi C.J., Lanes S.F. Ultrasound guidance decreases complications and improves the cost of care among patients undergoing thoracentesis and paracentesis. *Chest*. 2013 Feb; 143(2): 532–538.
171. McLoud T.C., Flower C.D. Imaging the pleura: sonography, CT, and MR imaging. *AJR. Am. J. Roentgenol*. 1991 Jun; 156(6): 1145–1153.
172. Abramowitz Y., Simanovsky N., Goldstein M.S., Hiller N. Pleural effusion: characterization with CT attenuation values and CT appearance. *AJR. Am. J. Roentgenol*. 2009 Mar; 192(3): 618–623.
173. Stark D.D., Federle M.P., Goodman P.C. et al. Differentiating lung abscess and empyema: radiography and computed tomography. *AJR. Am. J. Roentgenol*. 1983 Jul; 141(1): 163–167.
174. Cronin P., Wég J.G., Kazerooni E.A. The role of multidetector computed tomography angiography for the diagnosis of pulmonary embolism. *Semin. Nucl. Med*. 2008 Nov; 38(6): 418–431.
175. Прокоп М., Галански М. Спиральная и многослойная компьютерная томография. Учебное пособие в 2-х томах. Под ред. Зубарева А.В., Шотемора Ш.Ш. Пер. с англ. М.: МЕДпресс-информ; 2007. 712 с.
176. Линденбрaten Л.Д. Лучевая диагностика: достижения и проблемы нового времени. *Радиология – практика*. 2007; 3: 4–15.
177. Кондратьев Е.В., Кармазановский Г.Г. Оптимизация протоколов мультidetекторной компьютерной томографии. *Мед. визуал*. 2009; 3: 131–133.
178. Власов П.В. Лучевая диагностика заболеваний органов грудной полости. М.: Видар; 2006. 311 с.
179. Коновалов В.К., Шойхет Я.Н., Федоров В.В. и др. Прицельная 3D реконструкция при изучении качественных характеристик поверхности шаровидных образований легких. *Пробл. клин. мед*. 2011; 3–4(25): 20–25.
180. Коновалов В.К., Шойхет Я.Н., Лобанов М.Н. и др. Применение 3D реконструкций при топографической мультиспиральной компьютерно-томографической диагностике шаровидных образований легких. *Пробл. клин. мед*. 2011; 1–2(24): 52–59.
181. Солодкий В.А., Котляров П.М., Щербихина Е.В. и др. Роль мультипланарных реконструкций при постпроцессинговой обработке изображений в диагностике очаговых образований легких. *Мед. визуал*. 2010; 2: 81–87.
182. Коновалов В.К., Леонов С.Л., Шайдук А.М. и др. Тканевой денситометрический анализ шаровидных образований легких на основе системы искусственного интеллекта при мультиспиральной компьютерной томографии. *Рос. онкол. журн*. 2015; 20(5): 8–12.
183. Лобанов М.Н. Дифференциальная диагностика шаровидных образований легких при мультиспиральной компьютерной томографии на основе многомерной обработки денситометрических параметров: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Барнаул, 2013. 22 с.
184. Gadgeel S.M., Gadgeel S.M., Kalemkerian G.P. Racial differences in lung cancer. *Cancer Metastasis Rev*. 2003 Mar; 22(1): 39–46.
185. Gómez-Pastrana D., Carceller-Blanchard A. Should pulmonary computed tomography be performed in children with tuberculosis infection without apparent disease? *An. Pediatr. (Barc)*. 2007; 67(6): 585–593.
186. Перельман М.И., Терновой С.К. Спиральная компьютерная томография в диагностике туберкулеза легких. М.: Видар; 1998. 87 с.
187. Трахтенберг А.Х., Чиссов В.И. Клиническая онкопульмонология. М.: Гэотар-медицина; 2000. 600 с.
188. Гаврилов П.В. Клинико-лучевая характеристика изменений внутригрудных лимфатических узлов у больных туберкулезом органов дыхания: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб., 2009. 23 с.
189. Кессель М.М., Перельман М.И. Туберкулез внутригрудных лимфатических узлов у детей и подростков: диагностика и хирургическое лечение. *Пробл. туб. и бол. легких*. 2008; 9: 22–24.
190. Шевчук Ю.А., Коновалов В.К. Размеры внутригрудных лимфатических узлов в норме по данным мультиспиральной компьютерной томографии. *Сиб. мед. журн. (Иркутск)*. 2011; 100(1): 70–73.
191. De Wever W., Stroobants S., Coolen J., Verschakelen J.A. Integrated PET/CT in the staging of nonsmall cell lung cancer: technical aspects and clinical integration. *Eur. Respir. J*. 2009 Jan; 33(1): 201–212.
192. Ferrer J.S., Muñoz X.G., Orriols R.M. et al. Evolution of idiopathic pleural effusion: a prospective long-term follow-up study. *Chest*. 1996 Jun; 109(6): 1508–1513.
193. Prakash U.B., Reiman H.M. Comparison of needle biopsy with cytologic analysis for the evaluation of pleural effusion: analysis of 414 cases. *Mayo Clin. Proc*. 1985 Mar; 60(3): 158–164.

194. Bhattacharya S., Bairagya T.D., Das A. et al. Closed pleural biopsy is still useful in the evaluation of malignant pleural effusion. *J. Lab. Physicians.* 2012 Jan; 4(1): 35–38.
195. Maskell N.A., Gleeson F.V., Davies R.J. Standard pleural biopsy versus CT-guided cutting-needle biopsy for diagnosis of malignant disease in pleural effusions: a randomised controlled trial. *Lancet.* 2003 Apr; 361(9366): 1326–1330.
196. Escudero Bueno C., García Clemente M., Cuesta Castro B. et al. Cytologic and bacteriologic analysis of fluid and pleural biopsy specimens with Cope's needle. Study of 414 patients. *Arch. Intern. Med.* 1990 Jun; 150(6): 1190–1194.
197. Scerbo J., Keltz H., Stone D.J. A prospective study of closed pleural biopsies. *JAMA.* 1971 Oct; 218(3): 377–380.
198. Levine H., Metzger W., Lacera D., Kay L. Diagnosis of tuberculous pleurisy by culture of pleural biopsy specimens. *Arch. Intern. Med.* 1970 Aug; 126(2): 269–271.
199. Pereyra M.F., San-José E., Ferreira L. et al. Role of blind closed pleural biopsy in the management of pleural exudates. *Can. Respir. J.* 2013 Sep-Oct; 20(5): 362–366.
200. Chang S.C., Perng R.P. The role of fiberoptic bronchoscopy in evaluating the causes of pleural effusions. *Arch. Intern. Med.* 1989 Apr; 149(4): 855–857.
201. Feinsilver S.H., Barrows A.A., Braman S.S. Fiberoptic bronchoscopy and pleural effusion of unknown origin. *Chest.* 1986 Oct; 90(4): 516–519.
202. Casal R.F., Eapen G.A., Morice R.C., Jimenez C.A. Medical thoracoscopy. *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2009 Jul; 15(4): 313–320.
203. Ryan C.J., Rodgers R.F., Unni K.K., Hepper N.G. The outcome of patients with pleural effusion of indeterminate cause at thoracotomy. *Mayo Clin. Proc.* 1981 Mar; 56(3): 145–149.
204. Puchalski J.T., Argento A.C., Murphy T.E. et al. The safety of thoracentesis in patients with uncorrected bleeding risk. *Ann. Am. Thorac. Soc.* 2013 Aug; 10(4): 336–341.
205. Adelman M., Albelda S.M., Gottlieb J., Haponik E.F. Diagnostic utility of pleural fluid eosinophilia. *Am. J. Med.* 1984 Nov; 77(5): 915–920.
206. Бисенков Л.Н. Торакальная хирургия: руководство для врачей. СПб.: Элби-СПб; 2004. 928 с.
207. Maskell N.A., Ligh R.W. Pleural infections. In: Murray & Nadel's textbook of respiratory medicine. 2-vol. set. Broaddus V.C., Ernst J., King T.E. Jr. et al., editors. 6th ed. Philadelphia, PA: Elsevier Saunders; 2015: I: 1425–1438e7.
208. Light R.W. Pleural diseases. 4th ed. Baltimore, MD: Lippincott, Williams & Wilkins; 2001. 524 p.
209. Light R.W., Girard W.M., Jenkinson S.G., George R.B. Parapneumonic effusions. *Am. J. Med.* 1980 Oct; 69(4): 507–512.
210. Musher D.M., Alexandraki I., Graviss E.A. et al. Bacteremic and nonbacteremic pneumococcal pneumonia: a prospective study. *Medicine (Baltimore).* 2000 Jul; 79(4): 210–221.
211. Hasley P.B., Albaum M.N., Li Y.H. et al. Do pulmonary radiographic findings at presentation predict mortality in patients with community acquired pneumonia? *Arch. Intern. Med.* 1996 Oct; 156(19): 2206–2212.
212. Finley C., Clifton J., Fitzgerald J.M., Yee J. Empyema: an increasing concern in Canada. *Can. Respir. J.* 2008 Mar; 15(2): 85–89.
213. Grijalva C.G., Zhu Y., Nuorti J.P., Griffin M.R. Emergence of parapneumonic empyema in the USA. *Thorax.* 2011 Aug; 66(8): 663–668.
214. Gonzalez M., Ris H.B., Petrov D. Surgical management of pleural empyema. In: Complex pleuropulmonary infections. Rohde G., Subotic D., editors. European Respiratory Society Monographs 2013 Sep; 61: 141–152. Available from: <http://erspublications.com/content/complex-pleuropulmonary-infections> Accessed 2018 Jul 14.
215. Ferguson A.D., Prescott R.J., Selkon J.B. et al. The clinical course and management of thoracic empyema. *QJM.* 1996 Apr; 89(4): 285–289.
216. Tu C.Y., Hsu W.H., Hsia T.C. et al. The changing pathogens of complicated parapneumonic effusions or empyemas in a medical intensive care unit. *Intensive Care Med.* 2006 Apr; 32(4): 570–576.
217. Tobin C.L., Lee Y.C. Pleural infection: what we need to know but don't. *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2012 Jul; 18(4): 321–325.
218. Strange C., Sahn S.A. The definitions and epidemiology of pleural space infection. *Semin. Respir. Infect.* 1999 Mar; 14(1): 3–8.
219. Maskell N.A., Davies C.W., Nunn A.J. et al. U.K. controlled trial of intrapleural streptokinase for pleural infection. *N. Engl. J. Med.* 2005 Mar; 352(9): 865–874.
220. Franklin J.M., Purcell-Jones J., Helm E.J. et al. Computed tomography features of empyema: analysis of the MIST 2 cohort. In: D14. Advances in pleural infection and malignancy. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2012; 185: A5340.

-
221. Snider G.L., Saleh S.S. Empyema of the thorax in adults: review of 105 cases. *Dis. Chest.* 1968 Nov; 54(5): 410–415.
 222. Smith J.A., Mullerworth M.H., Westlake G.W., Tatoulis J. Empyema thoracis: 14-year experience in a teaching center. *Ann. Thorac. Surg.* 1991 Jan; 51(1): 39–42.
 223. Bartlett J.G., Gorbach S.L., Thadepalli H. et al. Bacteriology of empyema. *Lancet.* 1974 Mar; 1(7853): 338–340.
 224. Sahn S.A. Management of complicated parapneumonic effusions. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1993 Sep; 148(3): 813–817.
 225. Lardinois D., Gock M., Pezzetta E. et al. Delayed referral and gram-negative organisms increase the conversion thoracotomy rate in patients undergoing video-assisted thoracoscopic surgery for empyema. *Ann. Thorac. Surg.* 2005 Jun; 79(6): 1851–1856.
 226. Andrews N.C., Parker E.F., Shaw R.P. et al. Management of non-tuberculous empyema. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1962; 85: 935–936.
 227. Porcel J.M. Pleural fluid tests to identify complicated parapneumonic effusions. *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2010 Jul; 16(4): 357–361.
 228. Light R.W. Management of parapneumonic effusions. *Arch. Intern. Med.* 1981 Sep; 141(10): 1339–1341.
 229. Sahn S.A., Reller L.B., Taryle D.A. et al. The contribution of leucocytes and bacteria to the low pH of empyema fluid. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1983 Nov; 128(5): 811–815.
 230. Colice G.L., Curtis A., Deslauriers J. et al. Medical and surgical treatment of parapneumonic effusions: an evidence-based guideline. *Chest.* 2000 Oct; 118(4): 1158–1171.
 231. Berger H.A., Morganroth M.L. Immediate drainage is not required for all patients with complicated parapneumonic effusions. *Chest.* 1990 Mar; 97(3): 731–735.
 232. Heffner J.E., Brown L.K., Barbieri C., DeLeo J.M. Pleural fluid chemical analysis in parapneumonic effusions. A meta-analysis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1995 Jun; 151(6): 1700–1708.
 233. Rahman N.M., Mishra E.K., Davies H.E. et al. Clinically important factors influencing the diagnostic measurement of pleural fluid pH and glucose. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2008 Sep; 178(5): 483–490.
 234. Kraplan D.K. Treatment of empyema thoracis. *Thorax.* 1994 Sep; 49(9): 845–846.
 235. Корымасов Е.А., Яблонский П.К., Соколов Е.Г. и др. Национальные клинические рекомендации «Эмпиема плевры» (проект). Доступно по: http://thoracic.ru/?page_id=36 Ссылка активна на 04.07.2018.
 236. Warren P. The surgical treatment of cardiac and pulmonary disease. Winnipeg: University of Manitoba; 2004.
 237. Moulton J.S., Benkert R.E., Weisiger K.H., Chambers J.A. Treatment of complicated pleural fluid collections with image-guided drainage and intracavitary urokinase. *Chest.* 1995; 108: 1252–1259.
 238. Tillett W.S., Sherry S. The effect in patients of streptococcal fibrinolysin (streptokinase) and streptococcal deoxyribonuclease on fibrinous, purulent and sanguinous pleural exudations. *J. C. Invest.* 1949; 28: 173–190.
 239. Jerng J.S., Hsueh P.R., Teng L.J. et al. Empyema thoracis abscess caused by viridans streptococci. *Am. J. Respir.* 1997 Nov; 156(5): 1508–1514.
 240. Fowler G.R. A case of thoracoplasty for the removal of a large cicatricial fibrous growth from the interior of the chest, the result of an old empyema. *N.Y. Med. Rec.* 1893; 44: 638–839.
 241. Beck C. Thoracoplasty in America and visceral pleurectomy with a report of a case. *J. Am. Med. Assoc.* 1897; 28: 58.
 242. Yeh T.J., Hall O.P., Ellison R.G. Empyema thoracis: a review of 110 cases. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1963 Dec; 88: 785–790.
 243. Davies R.J., Traill Z.C., Gleeson F.V. Randomised controlled trial of intrapleural streptokinase in community acquired pleural infection. *Thorax.* 1997 May; 52(5): 416–421.
 244. Bours D., Schiza S., Tzanakis N. et al. Intrapleural urokinase vs normal saline in the treatment of complicated parapneumonic effusions and empyema. A randomized, double-blind study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1999 Jan; 159(1): 37–42.
 245. Tuncozgun B., Ustunsoy H., Sivrikoz M.C. et al. Intrapleural urokinase in the management of parapneumonic empyema: a randomised controlled trial. *Int. J. Clin. Pract.* 2001 Dec; 55(10): 658–660.
 246. Diacon A.H., Koegelenberg C.F., Bolliger C.T. A trial of intrapleural streptokinase. *N. Engl. J. Med.* 2005 May; 352(21): 2243–2245; author reply 2243–2245.
 247. Kroegel C., Antony V.B. Immunobiology of pleural inflammation: potential implications for pathogenesis, diagnosis and therapy. *Eur. Respir. J.* 1997 Oct; 10(10): 2411–2418.
 248. Broaddus V.C., Boylan A.M., Hoeffel J.M. et al. Neutralization of IL-8 inhibits neutrophil influx in a rabbit model of endotoxin-induced pleurisy. *J. Immunol.* 1994 Mar; 152(6): 2960–2967.
 249. Cameron R., Davies H.R. Intra-pleural fibrinolytic therapy versus conservative management in the treatment of adult parapneumonic effusions and empyema. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2008 Apr; (2): CD002312.

250. Young K.C., Shi G.Y., Wu D.H. et al. Plasminogen activation by streptokinase via a unique mechanism. *J. Biol. Chem.* 1998 Jan; 273(5): 3110–3116.
251. Davies H.E., Davies R.J., Davies C.W.; BTS Pleural Disease Guideline Group. Management of pleural infection in adults: British Thoracic Society Pleural Disease Guideline 2010. *Thorax.* 2010 Aug; 65(Suppl. 2): ii41–ii53.
252. Rahman N.M., Maskell N.A., West A. et al. Intrapleural use of tissue plasminogen activator and DNase in pleural infection. *N. Engl. J. Med.* 2011 Aug; 365(6): 518–526.
253. Piccolo F., Pitman N., Bhatnagar R. et al. Intrapleural tissue plasminogen activator and deoxyribonuclease for pleural infection: an effective and safe alternative to surgery. *Ann. Am. Thorac. Soc.* 2014 Nov; 11(9): 1419–1425.
254. Шойхет Я.Н., Оглоблина О.Г., Цеймах Е.А., Мальченко Т.Д. Применение препаратов стрептокиназы при эмпиеме плевры и пиопневмотораксе. *Тер. арх.* 1994; 66(3): 64–67.
255. Шойхет Я.Н., Цеймах Е.А. Лечение острых эмпием плевры: монография. Барнаул: АГМУ; 1996. 240 с.
256. Шойхет Я.Н., Цеймах Е.А., Мальченко Т.Д. и др. Коррекция прокоагулянтной и протеолитической активности фагоцитов в очаге воспаления у больных острой эмпиемой плевры и пиопневмотораксом. *Грудн. и серд.-сосуд. хир.* 1994; 6: 68–71.
257. Цеймах Е.А. Лечение острых эмпием плевры и пиопневмоторакса. *Грудн. и серд.-сосуд. хир.* 1999; 1: 51–54.
258. Stone W.J. The management of postpneumonic empyema based upon 310 cases. *Am. J. Med. Sci.* 1919; 158: 2–28.
259. Broaddus V.C., Hébert C.A., Vitangcol R.V. et al. Interleukin-8 is a major neutrophil chemotactic factor in pleural liquid of patients with empyema. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1992 Oct; 146(4): 825–830.
260. Idell S., Girard W., Koenig K.B. et al. Abnormalities of pathways of fibrin turnover in the human pleural space. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1991 Jul; 144(1): 187–194.
261. Alemán C., Alegre J., Monasterio J. et al. Association between inflammatory mediators and the fibrinolysis system in infectious pleural effusions. *Clin. Sci. (Lond).* 2003 Nov; 105(5): 601–607.
262. Light R.W., MacGregor M.I., Ball W.C. Jr., Luchsinger P.C. Diagnostic significance of pleural fluid pH and PCO₂. *Chest.* 1973 Nov; 64(5): 591–596.
263. Miserocchi G. Physiology and pathophysiology of pleural fluid turnover. *Eur. Respir. J.* 1997 Jan; 10(1): 219–225.
264. Mutsaers S.E., Kalomenidis I., Wilson N.A., Lee Y.C. Growth factors in pleural fibrosis. *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2006 Jul; 12(6): 251–258.
265. Yamaguchi M., Takeo S., Suemitsu R. et al. Video-assisted thoracic surgery for fibropurulent thoracic empyema: a bridge to open thoracic surgery. *Ann. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2009 Dec; 15(6): 368–372.
266. Luh S.P., Chou M.C., Wang L.S. et al. Video-assisted thoracoscopic surgery in the treatment of complicated parapneumonic effusions or empyemas: outcome of 234 patients. *Chest.* 2005 Apr; 127(4): 1427–1432.
267. Zahid I., Nagendran M., Routledge T., Scarci M. Comparison of video-assisted thoracoscopic surgery and open surgery in the management of primary empyema. *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2011 Jul; 17(4): 255–259.
268. Molnar T.F. Current surgical treatment of thoracic empyema in adults. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2007 Sep; 32(3): 422–430.
269. Hamm H., Light R.W. Parapneumonic effusion and empyema. *Eur. Respir. J.* 1997 May; 10(5): 1150–1156.
270. Landreneau R.J., Keenan R.J., Hazelrigg S.R. et al. Thoracoscopy for empyema and hemothorax. *Chest.* 1996 Jan; 109(1): 18–24.
271. Vorster M.J., Allwood B.W., Diacon A.H., Koegelenberg C.F. Tuberculous pleural effusions: advances and controversies. *J. Thorac. Dis.* 2015 Jun; 7(6): 981–991.
272. Baumann M.H., Nolan R., Petrini M. et al. Pleural tuberculosis in the United States: incidence and drug resistance. *Chest.* 2007 Apr; 131(4): 1125–1132.
273. Saks A.M., Posner R. Tuberculosis in HIV positive patients in South Africa: a comparative radiological study with HIV negative patients. *Clin. Radiol.* 1992 Dec; 46(6): 387–390.
274. Diacon A.H., Van de Wal B.W., Wyser C. et al. Diagnostic tools in tuberculous pleurisy: a direct comparative study. *Eur. Respir. J.* 2003 Oct; 22(4): 589–591.
275. Ferrer J. Pleural tuberculosis. *Eur. Respir. J.* 1997 Apr; 10(4): 942–947.
276. Ruan S.Y., Chuang Y.C., Wang J.Y. et al. Revisiting tuberculous pleurisy: pleural fluid characteristics and diagnostic yield of mycobacterial culture in an endemic area. *Thorax.* 2012 Sep; 67(9): 822–827.
277. Seibert A.F., Haynes J. Jr., Middleton R., Bass J.B. Jr. Tuberculous pleural effusion. Twenty-year experience. *Chest.* 1991 Apr; 99(4): 883–886.

278. Stead W.W., Eichenholz A., Stauss H.K. Operative and pathologic findings in twenty-four patients with syndrome of idiopathic pleurisy with effusion, presumably tuberculous. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1955; 71: 473–502.
279. Antony V.B., Repine J.E., Harada R.N. et al. Inflammatory responses in experimental tuberculosis pleurisy. *Acta Cytol.* 1983 May-Jun; 27(3): 355–361.
280. Antony V.B., Sahn S.A., Antony A.C., Repine J.E. Bacillus Calmette–Guérin-stimulated neutrophils release chemotaxins for monocytes in rabbit pleural spaces and in vitro. *J. Clin. Invest.* 1985 Oct; 76(4): 1514–1521.
281. Onyemekwu C.P., Zemlin A.E., Erasmus R.T. High pleural fluid adenosine deaminase levels: a valuable tool for rapid diagnosis of pleural TB in a middle-income country with a high TB/HIV burden. *South. Afr. Med. J.* 2014 Mar; 104(3): 200–203.
282. Berger H.W., Mejia E. Tuberculous pleurisy. *Chest.* 1973 Jan; 63(1): 88–92.
283. Gopi A., Madhavan S.M., Sharma S.K., Sahn S.A. Diagnosis and treatment of tuberculous pleural effusion in 2006. *Chest.* 2007 Mar; 131(3): 880–889.
284. Jenssen A.O. Chronic calcified pleural empyema. *Scand. J. Respir. Dis.* 1969; 50(1): 19–27.
285. Hwang S.H.; Mokpo/KR. Pictorial review of tuberculosis involving the pleura. In: *Proceedings of The European Society of Radiology (ESR) Congress 2011; Vienna, Austria; 2011 Mar 03–07. Vienna, Austria: Poster C-0207.*
286. Bolliger C.T., de Kock M.A. Influence of a fibrothorax on the flow/volume curve. *Respiration.* 1988; 54(3): 197–200.
287. Light R.W. Update on tuberculous pleural effusion. *Respirology.* 2010 Apr; 15(3): 451–458.
288. Koegelenberg C.F., von Groote-Bidlingmaier F., Bolliger C.T. Transthoracic ultrasonography for the respiratory physician. *Respiration.* 2012; 84(4): 337–350.
289. Koegelenberg C.F., Diacon A.H. Image-guided pleural biopsy. *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2013 Jun; 19(4): 368–373.
290. Koegelenberg C.F., Bolliger C.T., Irusen E.M. et al. The diagnostic yield and safety of ultrasound-assisted transthoracic fine-needle aspiration of drowned lung. *Respiration.* 2011; 81(1): 26–31.
291. Koegelenberg C.F., Bolliger C.T., Theron J. et al. Direct comparison of the diagnostic yield of ultrasound-assisted Abrams and Tru-Cut needle biopsies for pleural tuberculosis. *Thorax.* 2010 Oct; 65(10): 857–862.
292. Valdés L., Alvarez D., San José E. et al. Tuberculous pleurisy: a study of 254 patients. *Arch. Intern. Med.* 1998 Oct; 158(18): 2017–2021.
293. Sibley J.C. A study of 200 cases of tuberculous pleurisy with effusion. *Am. Rev. Tuberc.* 1950; 62(3): 314–323.
294. Ko J.M., Park H.J., Kim C.H. Pulmonary changes of pleural TB: up-to-date CT imaging. *Chest.* 2014 Dec; 146(6): 1604–1611.
295. Bagheri R., Haghi S.Z., Rajabi M.T. et al. Outcomes following surgery for complicated tuberculosis: analysis of 108 patients. *Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2013 Mar; 61(2): 154–158.
296. Byun C.S., Chung K.Y., Narm K.S. et al. Early and long-term outcomes of pneumonectomy for treating sequelae of pulmonary tuberculosis. *Korean J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2012 Apr; 45(2): 110–115.
297. Bhuniya S., Arunabha D.C., Choudhury S. et al. Role of therapeutic thoracentesis in tuberculous pleural effusion. *Ann. Thorac. Med.* 2012 Oct; 7(4): 215–219.
298. Клишко Н.Н. Микозы легких. Пособие для врачей. М.: Премьер МТ; 2005. 96 с.
299. Achoulay E., Paugam B., Heymann M.F. et al. Familial extensive idiopathic bilateral pleural fibrosis. *Eur. Respir. J.* 1999 Oct; 14(4): 971–973.
300. Chapman S.J., Cookson W.O., Musk A.W., Lee Y.C. Benign asbestos pleural diseases. *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2003 Jul; 9(4): 266–271.
301. Light R.W. Pleural diseases. 4th ed. Baltimore: Lippincott, Williams & Wilkins; 2001. 524 p.
302. Neff C.C., van Sonnenberg E., Lawson D.W., Patton A.S. CT follow-up of empyemas: pleural peels resolve after percutaneous catheter drainage. *Radiology.* 1990 Jul; 176(1): 195–197.
303. Yung C.M., Bessen S.C., Hingorani V. et al. Idiopathic hemothorax. *Chest.* 1993 Feb; 103(2): 638–639.
304. Xiros N., Economopoulos T., Papageorgiou E. et al. Massive hemothorax due to intrathoracic extramedullary hematopoiesis in a patient with hereditary spherocytosis. *Ann. Hematol.* 2001 Jan; 80(1): 38–40.
305. Цеймах Е.А., Шойхет Я.Н., Седов В.К., Мальченко Т.Д. Применение стрептокиназы при свернушемся гемотораксе. *Анналы хирургии.* 1998; 5: 61–65.
306. Цеймах Е.А., Седов В.К., Толстихина Т.А. и др. Коррекция изменений в системе гемокоагуляции и фибринолиза в комплексном лечении посттравматического гемоторакса. *Пульмонология.* 2004; 4: 71–79.
307. Mrug M., Mishra P.V., Lusane H.C. et al. Hemothorax and retroperitoneal hematoma after anticoagulation with enoxaparin. *South. Med. J.* 2002 Aug; 95(8): 936–938.
308. Maddaus M.A., Luketich J.D. Chest wall, lung, mediastinum, and pleura. In: *Schwartz's principles of surgery.* Brunicaudi F.C., Anderson D.K., Billiar T.R. et al., editors. 8th ed. N.Y.: McGraw Hill, Medical Publishing Division; 2005: 545–610.

309. Shimizu K., Yoshida J., Nishimura M. et al. Treatment strategy for chylothorax after pulmonary resection and lymph node dissection for lung cancer. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2002 Sep; 124(3): 499–502.
310. Merigliano S., Molena D., Ruol A. et al. Chylothorax complicating esophagectomy for cancer: a plea for early thoracic duct ligation. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2000 Mar; 119(3): 453–457.
311. Hillerdal G. Chylothorax and pseudochylothorax. *Eur. Respir. J.* 1997 May; 10(5): 1157–1162.
312. Jacquemont S., Barbarot S., Bocéno M. et al. Familial congenital pulmonary lymphangiectasia, non-immune hydrops fetalis, facial and lower limb lymphedema: confirmation of Njolstad's report. *Am. J. Med. Genet.* 2000 Aug; 93(4): 264–268.
313. Romero S., Martin C., Hernandez L. et al. Chylothorax in cirrhosis of the liver: analysis of its frequency and clinical characteristics. *Chest.* 1998 Jul; 114(1): 154–159.
314. Miller J.I. Jr. Diagnosis and management of chylothorax. *Chest. Surg. Clin. N. Am.* 1996 Feb; 6(1): 139–148.
315. Перельман М.И., Юсупов И.А., Седова Т.Н. Хирургия грудного протока. М.: Медицина; 1984: 25–37.
316. Паршин В.Д., Выжигина М.А., Бунятян А.А. и др. Лечение хилоторакса – анестезиологическая или хирургическая проблема. *Анестезиол. и реаниматол.* 2017; 62(1): 63–68.
317. Stavngaard T., Mortensen J., Brenoe J., Svendsen L.B. Lymphoscintigraphy using technetium-99m human serum albumin in chylothorax. *Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2002 Aug; 50(4): 250–252.
318. Thoracic surgery. Pearson F.G., Deslauriers J., Ginsberg R.J. et al., editors. N.Y.: Churchill Livingstone; 1995. 1942 p.
319. Merrigan B.A., Winter D.C., O'Sullivan G.C. Chylothorax. *Br. J. Surg.* 1997 Jan; 84(1): 15–20.
320. Rosti L., Bini R.M., Chessa M. et al. The effectiveness of octreotide in the treatment of post-operative chylothorax. *Eur. J. Pediatr.* 2002 Mar; 161(3): 149–150.
321. Robinson C.L. The management of chylothorax. *Ann. Thorac. Surg.* 1985 Jan; 39(1): 90–95.
322. Vassallo B.C., Cavadas D., Beveraggi E. et al. Treatment of postoperative chylothorax through laparoscopic thoracic duct ligation. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2002 Mar; 21(3): 556–557.
323. Cope C., Kaiser L.R. Management of unremitting chylothorax by percutaneous embolization and blockage of retroperitoneal lymphatic vessels in 42 patients. *J. Vasc. Interv. Radiol.* 2002 Nov; 13(11): 1139–1148.
324. Murphy M.C., Newman B.M., Rodgers B.M. Pleuroperitoneal shunts in the management of persistent chylothorax. *Ann. Thorac. Surg.* 1989 Aug; 48(2): 195–200.
325. Wolff A.B., Silen M.L., Kokoska E.R., Rodgers B.M. Treatment of refractory chylothorax with externalized pleuroperitoneal shunts in children. *Ann. Thorac. Surg.* 1999 Sep; 68(3): 1053–1057.
326. Garcia-Zamalloa A., Ruiz-Iratorza G., Aguayo F.J., Gurrutxaga N. Pseudochylothorax: report of 2 cases and review of the literature. *Medicine (Baltimore).* 1999 May; 78(3): 200–207.
327. Garcia-Pachon E., Fernandez L.C., Lopez-Azorin F., Padilla-Navas I. Pseudochylothorax in pleural effusion due to coronary artery bypass surgery. *Eur. Respir. J.* 1999 Jun; 13(6): 1487–1488.
328. Song J.W., Im J.G., Goo J.M. et al. Pseudochyloous pleural effusion with fat-fluid levels: report of six cases. *Radiology.* 2000 Aug; 216(2): 478–480.
329. Руководство по пульмонологии. Под ред. Путова Н.В., Федосеева Г.Б. 2-е изд., перераб. и доп. Л.: Медицина; 1984. 456 с.
330. Вишневецкий А.А., Волков Г.М., Николадзе Г.Д. Лечение спонтанного пневмоторакса при буллезной эмфиземе легких. Обзор литературы. *Хирургия.* 1988; 10: 140–145.
331. Лайт Р.У. Болезни плевры. Пер. с англ. М.: Медицина; 1977. 208 с.
332. Письменный А.К., Корымазов Е.А., Федорин И.Н. Спонтанный пневмоторакс. Оптимизация хирургической тактики: монография. Самара: ГП «Перспектива», СамГМУ; 2002. 164 с.
333. Sahn S.A., Heffner J.E. Spontaneous pneumothorax. *N. Engl. J. Med.* 2000 Mar; 342(12): 868–874.
334. Савельев В.С. Негуберкулезный спонтанный пневмоторакс. М.: Медицина; 1969. 136 с.
335. Чухриенко Д.П., Даниленко М.В., Бондаренко В.А., Белый И.С. Спонтанный (патологический) пневмоторакс. М.: Медицина; 1973. 296 с.
336. Norris R.M., Jones J.G., Bishop J.M. Respiratory gas exchange in patients with spontaneous pneumothorax. *Thorax.* 1968 Jul; 23(4): 427–433.
337. Schramel F.M., Postmus P.E., Vanderschueren R.G. Current aspects of spontaneous pneumothorax. *Eur. Respir. J.* 1997 Jun; 10(6): 1372–1379.
338. Хирургия легких и плевры: руководство для врачей. Под ред. Колесникова И.С., Лыткина М.И. Л.: Медицина; 1988. 384 с.
339. Bense L., Eklung G., Wiman L.G. Smoking and the increased risk of contracting spontaneous pneumothorax. *Chest.* 1987 Dec; 92(6): 1009–1012.
340. Henry M., Arnold T., Harvey J. BTS guidelines for the management of spontaneous pneumothorax. *Thorax.* 2003 May; 58 (Suppl. 2): ii39–ii52.

341. Baumann M.H., Strange C., Heffner J.E. et al. Management of spontaneous pneumothorax: an American College of Chest Physicians Delphi consensus statement. *Chest*. 2001 Feb; 119(2): 590–602.
342. Walston A., Brewer D.L., Kitchens C.S., Krook J.E. The electrocardiographic manifestations of spontaneous left pneumothorax. *Ann. Int. Med.* 1974 Mar; 80(3): 375–379.
343. Weissberg D., Refaely Y. Pneumothorax: experience with 1,199 patients. *Chest*. 2000 May; 117(5): 1279–1285.
344. Light R.W. Management of spontaneous pneumothorax. *Am. Rev. Resp. Dis.* 1993 Jul; 148(1): 245–248.
345. Kircher L.T. Jr., Swartzel R.L. Spontaneous pneumothorax and its treatment. *J. Am. Med. Assoc.* 1954 May; 155(1): 24–29.
346. Northfield T.C. Oxygen therapy for spontaneous pneumothorax. *BMJ*. 1971 Oct; 4(5779): 86–88.
347. Chadha T.S., Cohn M.A. Noninvasive treatment of pneumothorax with oxygen inhalation. *Respiration*. 1983; 44(2): 147–152.
348. Noppen M., Alexander P., Driesen P. et al. Manual aspiration versus chest tube drainage in first episodes of primary spontaneous pneumothorax: a multicenter, prospective, randomized pilot study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2002 May; 165(2): 1240–1244.
349. Light R.W. Manual aspiration: the preferred method for managing primary spontaneous pneumothorax? *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2002 May; 165(9): 1202–1203.
350. Rozenman J., Yellin A., Simansky D.A., Shiner R.J. Re-expansion pulmonary oedema following spontaneous pneumothorax. *Respir. Med.* 1996 Apr; 90(4): 235–238.
351. Mahfood S., Hix W.R., Aaron B.L. et al. Reexpansion pulmonary edema. *Ann. Thorac. Surg.* 1988 Mar; 45(3): 340–345.
352. Жестков К.Г., Барский Б.Г., Атюков М.А. Национальные клинические рекомендации по лечению спонтанного пневмоторакса (проект). *Мед. газета*; 13 марта 2017.
353. Light R.W., O'Hara V.S., Moritz T.E. et al. Intrapleural tetracycline for the prevention of recurrent spontaneous pneumothorax: results of Department of Veterans Affairs cooperative study. *JAMA*. 1990 Nov; 264(17): 2224–2230.
354. Campos J.R., Werebe E.C., Vargas F.S. et al. Respiratory failure due to insufflated talc. *Lancet*. 1997 Jan; 349(9047): 251–252.
355. Письменный А.К., Корымасов Е.А., Федорин И.М. Спонтанный пневмоторакс: оптимизация хирургической тактики: монография. Самара: ГП «Перспектива», СамГМУ; 2002. 164 с.
356. Даценко Б.М., Белов С.Г., Гиря Ю.П. Пневмоторакс после операций на органах брюшной полости. *Сов. медицина*. 1978; 3: 140–142.
357. Кукош В.И., Марков С.Н. Диагностика и лечение неспецифического спонтанного пневмоторакса. *Вестн. хирургии им. И.И. Грекова*. 1983; 131(12): 7–8.
358. Венцявичус В.Ю. Диагностика и лечение спонтанного пневмоторакса различной этиологии. *Пробл. туб.* 2000; 5: 42–43.
359. Лаптев А.И. Тактика лечения больных со спонтанным пневмотораксом. *Пробл. туб.* 1985; 6: 49–51.
360. Демченко П.С., Рубан Я.М., Посудевский С.С. Диагностика и лечение неспецифического спонтанного пневмоторакса. *Клин. хирургия*. 1987; 10: 36–37.
361. Нечаев Э.А., Харитонов В.А. Неспецифический спонтанный пневмоторакс в неотложной хирургии. *Вестн. хирургии им. И.И. Грекова*. 1989; 12: 69–71.
362. Стоногин В.Д. Хирургическое лечение спонтанного пневмоторакса. *Казан. мед. журн.* 1991; 5: 388–390.
363. Максумов К.М., Мирзаолимов Д.М., Абдунабиев К.Н. и др. Эффективность лечения спонтанного пневмоторакса, осложнившего туберкулез и другие заболевания легких. *Пробл. туб.* 1992; 3–4: 28–30.
364. Bridges K.G., Welch G., Silver M. et al. CT detection of occult pneumothorax in multiple trauma patients. *J. Emerg. Med.* 1993 Mar-Apr; 11(2): 179–186.
365. Dulchavsky S.A., Schwartz K.L., Kirkpatrick A.W. et al. Prospective evaluation of thoracic ultrasound in the detection of pneumothorax. *J. Trauma*. 2001 Feb; 50(2): 201–205.
366. Rowan K.R., Kirkpatrick A.W., Liu D. et al. Traumatic pneumothorax detection with thoracic US: correlation with chest radiography and CT-initial experience. *Radiology*. 2002 Oct; 225(1): 210–214.
367. Kunisch-Hoppe M., Hoppe M., Rauber K. et al. Tracheal rupture caused by blunt chest trauma: radiological and clinical features. *Eur. Radiol.* 2000; 10(3): 480–483.
368. Шойхет Я.Н., Цеймах Е.А., Заремба С.В., Маркова Т.А. Коррекция нарушений фибринолитической и прокоагулянтной активности компонентов плеврального экссудата при острой эмпиеме плевры и пиопневмотораксе. В кн.: Неотложные состояния в пульмонологии (диагностика и лечение). Под ред. Трубникова Г.В. Барнаул: ТГМИ, АГМИ; 1991: 82–89.

369. Practical thoracoscopy. Boutin C., Viallat J., Aeleny Y., editors. N.Y., Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag; 1991. 107 p.
370. Spencer H. Pathology of the lung. 2-vol set. 4th ed. Oxford: Pergamon Press; 1985; II.
371. Wagner E. Das tuberkelähnliche Lymphadenom (Der cytogene oder reticulirte Tuberkel). Arch. Heilk. (Leipzig). 1870; 11: 497–525.
372. Klemperer P., Rabin C.B. Primary neoplasms of the pleura. A report of 5 cases. Arch. Pathol. 1931; 11: 385–412.
373. Stout A.P., Murray M.R. Hemangiopericytoma: a vascular tumor featuring Zimmermann's pericytes. Ann. Surg. 1942 Jul; 116(1): 26–33.
374. Robinson B.W., Lake R.A. Advances in malignant mesothelioma. N. Engl. J. Med. 2005; 353: 1591–1603.
375. Robinson B.W., Musk A.W., Lake R.A. Malignant mesothelioma. Lancet. 2005 Jul-Aug; 366(9483): 397–408.
376. Бычков М.Б., Шамилов А.К., Иванова Ф.Г. и др. Мезотелиома плевры и брюшины. Рос. онкол. журн. 1997; 4: 48–51.
377. Chahinian A.P. Asbestosis and disease. Selicoff I.J., Lee D.H.K., editors. N.Y.: Academic Press; 1978. 302 p.
378. Справочник по онкологии. Под ред. Трапезникова Н.Н., Поддубной И.В. Онкоцентр РАМН. Вып. 4. М.: КАППА; 1996. 624 с.
379. Яблонский П.К., Петров А.С. Злокачественная мезотелиома плевры. Практ. онкол. 2006; 7(3): 179–188.
380. Treasure T., Tan C., Lang-Lazdunski L. et al. The MARS trial: mesothelioma and radical surgery. Interact. Cardiovasc. Thoracic. Surg. 2006 Feb; 5(1): 58–59.
381. Бычков М.Б., Большакова С.А., Бычков Ю.М. Мезотелиома плевры: современная тактика лечения. Совр. онкол. 2005; 7(3): 142–144.
382. Лихачев Ю.И., Балдин Д.Г., Зайцева Н.К. и др. О мезотелии и злокачественной мезотелиоме перикарда. Арх. патол. 1999; 61(2): 11–15.
383. Okike N., Bernatz P.E., Payne W.S. et al. Bronchoplastic procedures in the treatment of carcinoid tumors of the tracheobronchial tree. J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 1978 Sep; 76(3): 281–291.
384. McDonald J.C., McDonald A.D. Epidemiology of mesothelioma from estimated incidence. Prev. Med. 1977 Sep; 6(3): 426–446.
385. World Health Organization. Classification of tumours. Pathology and genetics of tumours of the lung, pleura, thymus and heart. Travis W.D., Brambilla E., Muller-Hermelink H.K., Harris C.C., editors. International Agency for Research on Cancer (IARC). Lyon, France: IARC Press; 2004: 125–144.
386. Green F.L., Page D.L., Fleming I.D. et al. AJCC cancer staging manual. 6th ed. Chicago: Springer; 2002: 205–209.
387. Шерперил А., Астул П., Баас П. и др. Клинические рекомендации Европейского респираторного общества и Европейского общества торакальных хирургов по ведению больных со злокачественной мезотелиомой плевры. Пульмонология. 2010; 3: 11–29.
388. Legha S.S., Muggia F.M. Pleural mesothelioma: clinical features and therapeutic implications. Ann. Intern. Med. 1977 Nov; 87(5): 613–621.
389. Antman K.H. Natural history and epidemiology of malignant mesothelioma. Chest. 1993 Apr; 103(4 Suppl.): 373S–376S.
390. Attanoos R.L., Gibbs A.R. Pathology of malignant mesothelioma. Histopathology. 1997 May; 30(5): 403–418.
391. Непомнящая Е.М., Босенко С.П. Злокачественные мезотелиомы плевры. Пульмонология. 2001; 4: 65–68.
392. Aisner J., Wiernik P.N. Malignant mesothelioma: current status and future prospects. Chest. 1978 Oct; 74(4): 438–444.
393. Kazan-Allen L. Asbestos and mesothelioma: worldwide trends. Lung Cancer. 2005; 49(Suppl. 1): S3–S8.
394. Bourdès V., Boffetta P., Pisani P. Environmental exposure to asbestos and risk of pleural mesothelioma: review and meta-analysis. Eur. J. Epidemiol. 2000 Mar; 16(5): 411–417.
395. Maule M.M., Magnuni C., Dalinasso P. et al. Modeling mesothelioma risk associated with environmental asbestos exposure. Environ. Health Perspect. 2007 Jul; 115(7): 1066–1071.
396. Iwaisubo V., Pairon J.C., Boutin C. et al. Pleural mesothelioma: dose-response relation at low levels of asbestos exposure in a French population-based case-control study. Am. J. Epidemiol. 1998 Jul; 148(2): 133–142.
397. Lanphear B.P., Buncher C.R. Latent period for malignant mesothelioma of occupational origin. J. Occup. Med. 1992 Jul; 34(7): 718–721.
398. Белицкий Г.А. Химический канцерогенез. Пробл. клин. мед. 2006; 1(5): 10–15.

-
399. Baris Y.I., Saracci R., Simonato L. et al. Malignant mesothelioma and radiological chest abnormalities in two villages in Central Turkey. An epidemiological and environmental investigation. *Lancet*. 1981 May; 1(8227): 984–987.
 400. Коган Ф.М. Белая книга о белом асбесте (хризотиле). Екатеринбург, 1997. 71 с.
 401. Pass H.I. Malignant pleural mesothelioma: surgical roles and novel therapies. *Clin. Lung Cancer*. 2001 Nov; 3(2): 102–117.
 402. Testa J.R., Carbone M., Hirvonen A. et al. A multi-institutional study confirms the presence and expression of simian virus 40 in human malignant mesothelioma. *Cancer Res*. 1998 Oct; 58(20): 4505–4509.
 403. Кашанский С.В., Кашанская Е.П. Ювенильная мезотелиома плевры в России: обзор 39 опубликованных случаев. Этиология и длительность заболевания. В сб.: Тезисы докладов XV Национального конгресса по болезням органов дыхания; Москва; 29 нояб.–02 дек. 2005 г. М., 2005. 69 с.
 404. Roushdy-Hammady I., Siegel J., Emri S. et al. Genetic susceptibility factor and malignant mesothelioma in the Cappadocian region of Turkey. *Lancet*. 2001 Feb; 357(9254): 444–445.
 405. Lidar M., Pras M., Langevitz P., Livneh A. Thoracic and lung involvement in familial Mediterranean fever (FMF). *Clin. Chest. Med*. 2002 Jun; 23(2): 505–511.
 406. Suster S., Moran C.A. Tumors of the pleura & mediastinum. Northfield, IL: College of American Pathologists, 2004. <https://pdfs.semanticscholar.org/bc21/c29bfb646eed530005a9b55b5ec7ea4f32c7.pdf> Accessed 2018 Jul 14
 407. Leard L.E., Broaddus V.C. Mesothelial cell proliferation and apoptosis. *Respirology*. 2004 Aug; 9(3): 292–299.
 408. Butchart E.G., Ashcroft T., Barnsley W.C., Holden M.P. Pleuropneumectomy in the treatment of diffuse malignant mesothelioma of the pleura. *Thorax*. 1976 Feb; 31(1): 15–24.
 409. Sugarbaker D.J., Norberto J.J., Swanson S.J. Surgical staging and work-up of patients with diffuse malignant pleural mesothelioma. *Semin. Thorac. Cardiovasc. Surg*. 1997 Oct;9(4): 356–360.
 410. Sugarbaker D.J., Jaklitsch M.T., Bueno R. et al. Prevention, early detection, and management of complication after 328 consecutive extrapleural pneumonectomies. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg*. 2004 Jul; 128(1): 138–146.
 411. Van Schil P. Malignant pleural mesothelioma: staging systems. *Lung Cancer*. 2005 Jul; 49(Suppl. 1): S45–S48.
 412. Романычев Ю.А. О трудностях диагностики ограниченных опухолей плевры. *Вопросы онкологии*. 1986; 32(5): 91–94.
 413. Brenner J., Sordillo P.P., Magill G.B., Golbey R.B. Malignant mesothelioma of the pleura: review of 123 patients. *Cancer*. 1982 Jun; 49(11): 2431–2435.
 414. Fasola G., Belvedere O., Aita M. et al. Low-dose computed tomography screening for lung cancer and pleural mesothelioma in an asbestos-exposed population: baseline results of a prospective, nonrandomized feasibility trial – an Alpe-adria Thoracic Oncology Multidisciplinary Group Study (ATOM 002). *Oncologist*. 2007 Oct; 12(10): 1215–1224.
 415. Scherpereel A., Lee Y.C. Biomarkers for mesothelioma. *Curr. Opin. Pulm. Med*. 2007 Jul; 13(4): 339–443.
 416. Scherpereel A.; French Speaking Society for Chest Medicine (SPLF) Experts Group. Guidelines of the French Speaking Society for Chest Medicine for management of malignant pleural mesothelioma. *Respir. Med*. 2007 Jun; 101(6): 1265–1276.
 417. Scherpereel A. The experts conference of the Societe de Pneumologie de Langue Francaise (SPLF) on malignant pleural mesothelioma (MPM): useful and necessary recommendations. *Rev. Mal. Respir*. 2006; 23: 11S5–11S6.
 418. Wang Z.J., Reddy G.P., Gotway M.B. et al. Malignant pleural mesothelioma: evaluation with CT, MR imaging, and PET. *Radiographics*. 2004 Jan-Feb; 24(1): 105–119.
 419. Eibel R., Tuengerthal S., Schoenberg S.O. The role of new imaging techniques in diagnosis and staging of malignant pleural mesothelioma. *Curr. Opin. Oncol*. 2003 Mar; 15(2): 131–138.
 420. Metintas M., Ucgun I., Elbek O. et al. Computed tomography features in malignant pleural mesothelioma and other commonly seen pleural diseases. *Eur. J. Radiol*. 2002 Jan; 41(1): 1–9.
 421. Knuutila A., Kivisaari L., Kivisaari A. et al. Evaluation of pleural disease using MR and CT. With special reference to malignant pleural mesothelioma. *Acta Radiol*. 2001 Sep; 42(5): 502–507.
 422. Величко С.А., Самцов Е.Н., Фролова И.Г. и др. Компьютерно-томографическая семиотика мезотелиом плевры. В сб.: Материалы международного симпозиума «Актуальные вопросы онкологии»; 14–17 мая 1996 г. Санкт-Петербург, РФ. СПб., 1996: 102–104.
 423. Hierholzer J., Luo L., Bittner R.C. et al. MRI and CT in the differential diagnosis of pleural disease. *Chest*. 2000 Sep; 118(3): 604–609.

424. Schouwink J.H., Kool L.S., Rutgers E.J. et al. The value of chest computer tomography and cervical mediastinoscopy in the preoperative assessment of patients with malignant pleural mesothelioma. *Ann. Thorac. Surg.* 2003 Jun; 75(6): 1715–1718; discussion 1718–1719.
425. Heelan R.T., Rusch V.W., Begg C.B. et al. Staging of malignant pleural mesothelioma: comparison of CT and MR imaging. *AJR. Am. J. Roentgenol.* 1999 Apr; 172(4): 1039–1047.
426. Stewart D., Waller D., Edwards J. et al. Is there a role for pre-operative contrast-enhanced magnetic resonance imaging for radical surgery in malignant pleural mesothelioma? *Eur. J. Cardio-Thoracic. Surg.* 2003 Dec; 24(6): 1019–1024.
427. Francis R.J., Byrne M.J., van der Schaaf A.A. et al. Early prediction of response to chemotherapy and survival in malignant pleural mesothelioma using a novel semiautomated 3-dimensional volume-based analysis of serial ¹⁸F-FDG PET scans. *J. Nucl. Med.* 2007 Sep; 48(9): 1449–1458.
428. Flores R.M. The role of PET in the surgical management of malignant pleural mesothelioma. *Lung Cancer.* 2005 Jul; 49(Suppl. 1): S27–S32.
429. Knisely B.L., Broderick L.S., Kuhlman J.E. MR imaging of the pleura and chest wall. *Magn. Reson. Imaging Clin. N. Am.* 2000 Feb; 8(1): 125–141.
430. Adams R.F., Gray W., Davies R.J., Gleeson F.V. Percutaneous image-guided cutting needle biopsy of the pleura in the diagnosis of malignant mesothelioma. *Chest.* 2001 Dec; 120(6): 1798–1802.
431. Boutin C., Schlessler M., Frenay C., Astoul Ph. Malignant pleural mesothelioma. *Eur. Respir. J.* 1998; 12: 972–981.
432. Bueno R., Reblando J., Glickman J. et al. Pleural biopsy: a reliable method for determining the diagnosis but not subtype in mesothelioma. *Ann. Thorac. Surg.* 2004; 78(5): 1774–1776.
433. Шойхет Я.Н., Григорук О.Г., Лазарев А.Ф. и др. Цитологическая диагностика характера патологии плевры. *Респир. мед.* 2007; 1: 75–79.
434. Porcel J.M., Vives M. Etiology and pleural fluid characteristics of large and massive effusions. *Chest.* 2003 Sep; 124(3): 978–983.
435. Нгуен Пи-Хан, Батроев Ю.К., Батроева Л. Плевральные поражения, подозрительные на эпителиальную мезотелиому при цитологическом исследовании выпота, и вспомогательное диагностическое значение иммуноцитохимии в типировании опухоли. *Нов. клин. цитол. Рос.* 2004; 8(1–2): 5–8.
436. Глузман Д.Ф., Складенко Л.М., Надгорная В.А., Крячок И.А. Диагностическая иммуноцитохимия опухолей. Киев: Морион; 2003: 78–91.
437. Dejmek A., Brockstedt U., Hjerpe A. Optimization of a battery using nine immunocytochemical variables for distinguishing between epithelial mesothelioma and adenocarcinoma. *APMIS.* 1997 Jul; 105(7–12): 889–894.
438. Kayser K., Böhm G., Blum S. et al. Glyco- and immunohistochemical refinement of the differential diagnosis between mesothelioma and metastatic carcinoma and survival analysis of patients. *J. Pathol.* 2001 Feb; 193(2): 175–180.
439. Pedio G., Landolt-Weber U. Cytologic presentation of malignant mesothelioma in pleural effusions. *Exp. Cell Biol.* 1988; 56(4): 211–216.
440. Smouse J.H., Cibas E.S., Janne P.A. et al. *EGFR* mutations are detected comparably in cytologic and surgical pathology specimens of nonsmall cell lung cancer. *Cancer.* 2009 Feb; 117(1): 67–72.
441. Садовников А.А., Панченко К.И., Ильин С.Л. Туберкулезный плеврит. *Пробл. туб.* 1998; 57(6): 65–67.
442. Стародубцев В.С., Громова В.Е., Полушкина Е.Е. и др. Результаты дифференциальной диагностики плевритов. *Пробл. туб.* 1997; 5: 33–34.
443. Щенников Э.Л. О дифференциальной диагностике экссудативных плевритов. *Клин. мед.* 1995; 73(4): 61–63.
444. Beasley M.B. Immunohistochemistry of pulmonary and pleural neoplasia. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 2008 Jul; 132(7): 1062–1072.
445. Husain A.N., Colby T., Ordonez N. et al. Guidelines for pathologic diagnosis of malignant mesothelioma: 2012 update of the consensus statement from the International Mesothelioma Interest Group. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 2013 May; 137(5): 647–667.
446. van Meerbeeck J.P., Boyer M. Consensus report: pretreatment minimal staging and treatment of potentially resectable malignant pleural mesothelioma. *Lung Cancer.* 2005 Jul; 49(Suppl. 1): S123–S127.
447. Steele J.P. Prognostic factors for mesothelioma. *Hematol. Oncol. Clin. N. Am.* 2005 Dec; 19(6): 1041–1052.
448. Spirtas R., Connelly R.R., Tucker M.A. Survival patterns for malignant mesothelioma: the SEER experience. *Int. J. Cancer.* 1988 Apr; 41(4): 525–530.

-
449. Herndon J.E., Green M.R., Chahinian A.P. et al. Factors predictive of survival among 337 patients with mesothelioma treated between 1984 and 1994 by the Cancer and Leukemia Group B. *Chest*. 1998 Mar; 113(3): 723–731.
 450. Curran D., Sahnoud T., Therasse P. et al. Prognostic factors in patients with pleural mesothelioma: the European Organization for Research and Treatment of Cancer experience. *J. Clin. Oncol.* 1998 Jan; 16(1): 145–152.
 451. van Meerbeeck J.P., Gaafar R., Manegold C. et al. Randomized phase III study of cisplatin with or without raltitrexed in patients with malignant pleural mesothelioma: an intergroup study of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer Lung Cancer Group and the National Cancer Institute of Canada. *J. Clin. Oncol.* 2005 Oct; 23(28): 6881–6889.
 452. Bottomley A., Coens C., Efficace F. et al. Symptoms and patient-reported wellbeing: do they predict survival in malignant pleural mesothelioma? A prognostic factor analysis of EORTC-NCIC 08983: randomized phase III study of cisplatin with or without raltitrexed in patients with malignant pleural mesothelioma. *J. Clin. Oncol.* 2007 Dec; 25(36): 5770–5776.
 453. Никишов В.Н. Видеоторакоскопия в диагностике и лечении опухолей плевры: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Казань, 2002. 27 с.
 454. Treasure T., Waller D., Swift S., Peto J. Radical surgery for mesothelioma. *BMJ*. 2004; 328: 237–238.
 455. Halstead J., Lim E., Venkateswaran R.M. et al. Improved survival with VATS pleurectomy-decortication in advanced malignant mesothelioma. *Eur. J. Surg. Oncol.* 2005 Apr; 31(3): 314–320.
 456. Waller D.A., Morritt G.N., Forty J. Video-assisted thoracoscopic pleurectomy in the management of malignant pleural effusion. *Chest*. 1995 May; 107(5): 1454–1456.
 457. Soysal O., Karaglanoglu N., Demiracan S. et al. Pleurectomy/decortication for palliation in malignant pleural mesothelioma: results of surgery. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 1997 Feb; 11(2): 210–213.
 458. Nakas A., Martin Ucar A.E., Edwards J.G., Waller D.A. The role of video assisted thoracoscopic pleurectomy/decortication in the therapeutic management of malignant pleural mesothelioma. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2008 Jan; 33(1): 83–88.
 459. Martin-Ucar A.E., Edwards J.G., Rengajaran A. et al. Palliative surgical debulking in malignant mesothelioma. Predictors of survival and symptom control. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2001 Dec; 20(6): 1117–1121.
 460. Rusch V.W., Rosenzweig K., Venkatraman E. et al. A phase II trial of surgical resection and adjuvant high-dose hemithoracic radiation for malignant pleural mesothelioma. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2001 Oct; 122(4): 788–795.
 461. Weder W., Stahel R.A., Bernhard J. et al. Multicenter trial of neo-adjuvant chemotherapy followed by extrapleural pneumonectomy in malignant pleural mesothelioma. *Ann. Oncol.* 2007 Jul; 18(7): 1196–1202.
 462. Boutin C., Rey F., Viallat J.R. Prevention of malignant seeding after invasive diagnostic procedures in patients with pleural mesothelioma. A randomized trial of local radiotherapy. *Chest*. 1995 Sep; 108(3): 754–758.
 463. O'Rourke N., Garcia J.C., Paul J. et al. A randomised controlled trial of intervention site radiotherapy in malignant pleural mesothelioma. *Radiother. Oncol.* 2007 Jul; 84(1): 18–22.
 464. Muirhead R., O'Rourke N. Drain site radiotherapy in malignant pleural mesothelioma: a wasted resource. *Eur. Respir. J.* 2007 Nov; 30(5): 1021.
 465. Chapman E., Berenstein E.G., Diéguez M., Ortiz Z. Radiotherapy for malignant pleural mesothelioma. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2006 Jul; (3): CD003880.
 466. Giaccone G., O'Brien M.E., Byrne M.J. et al. Phase II trial of ZD0473 as second line therapy in mesothelioma. *Eur. J. Cancer.* 2002 Dec; 38 (Suppl. 8): S19–S24.
 467. Harvey V.J., Slevin M.L., Ponder B.A. et al. Chemotherapy of diffuse malignant mesothelioma. Phase II trials of single-agent 5-fluorouracil and adriamycin. *Cancer.* 1984 Sep; 54(6): 961–964.
 468. Porta C., Zimatore M., Bonomi L. et al. Raltitrexed-oxaliplatin combination chemotherapy is inactive as second-line treatment for malignant pleural mesothelioma patients. *Lung Cancer.* 2005 Jun; 48(3): 429–434.
 469. Sørensen P.G., Bach F., Bork E., Hansen H.H. Randomized trial of doxorubicin versus cyclophosphamide in diffuse malignant pleural mesothelioma. *Cancer Treat. Rep.* 1985 Dec; 69(12): 1431–1432.
 470. Fennell D.A., Steele J.P., Shamash J. et al. Efficacy and safety of first- or second-line irinotecan, cisplatin, and mitomycin in mesothelioma. *Cancer.* 2007 Jan; 109(1): 93–99.
 471. Sørensen J.B., Sundstrøm S., Perell K., Thielsen A.K. Pemetrexed as second-line treatment in malignant pleural mesothelioma after platinum-based first-line treatment. *J. Thorac. Oncol.* 2007; 2: 147–152.
 472. Jassem J., Ramlau R., Santoro A. et al. Phase III trial of pemetrexed plus best supportive care compared with best supportive care in previously treated patients with advanced malignant pleural mesothelioma. *J. Clin. Oncol.* 2008 Apr; 26(10): 1698–1704.

-
473. Ramalingam S.S., Belani C.P., Ruel C. et al. Phase II study of belinostat (PXD101), a histone deacetylase inhibitor, for second line therapy of advanced malignant pleural mesothelioma. *J. Thorac. Oncol.* 2009 Jan; 4(1): 97–101.
474. Stebbing J., Powles T., McPherson K. et al. The efficacy and safety of weekly vinorelbine in relapsed malignant pleural mesothelioma. *Lung Cancer.* 2009 Jan; 63(1): 94–97.
475. Vogelzang N.J., Rusthoven J.J., Symanowski J. et al. Phase III study of pemetrexed in combination with cisplatin versus cisplatin alone in patients with malignant pleural mesothelioma. *J. Clin. Oncol.* 2003 Jul; 21(14): 2636–2644.
476. Parra H.S., Tixi L., Latteri F. et al. Combined regimen of cisplatin, doxorubicin, and alpha-2b interferon in the treatment of advanced malignant pleural mesothelioma: a phase II multicenter trial of the Italian Group of Rare Tumors (GITR) and the Italian Lung Cancer Task Force (FONICAP). *Cancer.* 2001 Aug; 92(3): 650–656.
477. Harrison L.H. Jr., Schwarzenberger P.O., Byrne P.S. et al. Gene-modified PA1-STK cells home to tumor sites in patients with malignant pleural mesothelioma. *Ann. Thorac. Surg.* 2000 Aug; 70(2): 407–411.
478. Kim Y., Leventaki V., Bhajjee F. et al. Extracavitary/solid variant of primary effusion lymphoma. *Ann. Diagn. Pathol.* 2012 Dec; 16(6): 441–446.
479. Ascoli V., Lo-Coco F. Body cavity lymphoma. *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2002 Jul; 8(4): 317–322.
480. Light R.W. Pleural diseases. 5th ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2007. 524 p.
481. Ammari Z.A., Mollberg N.M., Abdelhady K. et al. Diagnosis and management of primary effusion lymphoma in the immunocompetent and immunocompromised hosts. *Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2013 Jun; 61(4): 343–349.
482. Castillo J.J., Shum H., Lahijani M. et al. Prognosis in primary effusion lymphoma is associated with the number of body cavities involved. *Leuk. Lymphoma.* 2012 Dec; 53(12): 2378–2382.
483. Chen Y.B., Rahemtullah A., Hochberg E. Primary effusion lymphoma. *Oncologist.* 2007 May; 12(5): 569–576.
484. Androulaki A., Drakos E., Hatzianastassiou D. et al. Pyothorax-associated lymphoma (PAL): a western case with marked angiocentricity and review of the literature. *Histopathology.* 2004 Jan; 44(1): 69–76.
485. Ueda T., Andreas C., Itami J. et al. Pyothorax-associated lymphoma: imaging findings. *AJR. Am. J. Roentgenol.* 2010 Jan; 194(1): 76–84.
486. Abe Y., Tamura K., Sakata I. et al. Usefulness of (18)F-FDG positron emission tomography/computed tomography for the diagnosis of pyothorax-associated lymphoma: a report of three cases. *Oncol. Lett.* 2010 Sep; 1(5): 833–836.
487. Nakatsuka S., Yao M., Hoshida Y. et al. Pyothorax-associated lymphoma: a review of 106 cases. *J. Clin. Oncol.* 2002 Oct; 20(20): 4255–4260.
488. Aruga T., Itami J., Nakajima K. et al. Treatment for pyothorax-associated lymphoma. *Radiother. Oncol.* 2000 Jul; 56(1): 59–63.
489. Shide K., Henzan H., Nagafuji K. et al. Dynamics of Epstein–Barr virus load in pyothorax-associated lymphoma. *J. Med. Virol.* 2003 May; 70(1): 137–140.
490. Briselli M., Mark E.J., Dickersin G.R. Solitary fibrous tumors of the pleura: eight new cases and review of 360 cases in the literature. *Cancer.* 1981 Jun; 47(11): 2678–2689.
491. Mezzetti M., Panigalli T., Giudice F.L. et al. Surgical experience of 15 solitary benign fibrous tumors of the pleura. *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* 2003 Jul; 47(1): 29–33.
492. Robinson L.A., Reilly R.B. Localized pleural mesothelioma. The clinical spectrum. *Chest.* 1994 Nov; 106(5): 1611–1615.
493. Rosado-de-Christenson M.L., Abbott G.F., McAdams H.P. et al. From the archives of the AFIP: localized fibrous tumor of the pleura. *Radiographics.* 2003 May-Jun; 23(3): 759–783.
494. Rena O., Filosso P.L., Papalia E. et al. Solitary fibrous tumour of the pleura: surgical treatment. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2001 Feb; 19(2): 185–189.
495. de Perrot M., Fischer S., Bründler M.A. et al. Solitary fibrous tumors of the pleura. *Ann. Thorac. Surg.* 2002 Jul; 74(1): 285–293.
496. Le Roith D. Tumor-induced hypoglycemia. *N. Engl. J. Med.* 1999 Sep; 341(10): 757–758.
497. Teale J.D., Wark G. The effectiveness of different treatment options for non-islet cell tumour hypoglycaemia. *Clin. Endocrinol. (Oxf.)* 2004 Apr; 60(4): 457–460.
498. Mendelson D.S., Meary E., Buy J.N. et al. Localized fibrous pleural mesothelioma: CT findings. *Clin. Imaging.* 1991 Apr-Jun; 15(2): 105–108.
499. Lee K.S., Im J.G., Choe K.O. et al. CT findings in benign fibrous mesothelioma of the pleura: pathologic correlation in nine patients. *AJR. Am. J. Roentgenol.* 1992 May; 158(5): 983–986.

500. Padovani B., Mouroux J., Raffaelli C. et al. Benign fibrous mesothelioma of the pleura: MR study and pathologic correlation. *Eur. Radiol.* 1996; 6(4): 425–428.
501. Cortes J., Rodriguez J., Garcia-Velloso M.J. et al. [(18)F]-FDG PET and localized fibrous mesothelioma. *Lung.* 2003; 181(1): 49–54.
502. Takahama M., Kushibe K., Kawaguchi T. et al. Video-assisted thoracoscopic surgery is a promising treatment for solitary fibrous tumor of the pleura. *Chest.* 2004 May; 125(3): 1144–1147.
503. Cardillo G., Facciolo F., Cavazzana A.O. et al. Localized (solitary) fibrous tumors of the pleura: an analysis of 55 patients. *Ann. Thorac. Surg.* 2000 Dec; 70(6): 1808–1812.
504. Harrison-Phipps K.M., Nichols F.C., Schleck C.D. et al. Solitary fibrous tumors of the pleura: results of surgical treatment and long-term prognosis. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2009 Jul; 138(1): 19–25.
505. Gerazounis M., Athanassiadi K., Kalantzi N., Moustardas M. Spontaneous pneumomediastinum: a rare benign entity. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2003 Sep; 126(3): 774–776.
506. Macia I., Moya J., Ramos R. et al. Spontaneous pneumomediastinum: 41 cases. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2007 Jun; 31(6): 1110–1114.
507. Maunder R.J., Pierson D.J., Hudson L.D. Subcutaneous and mediastinal emphysema. Pathophysiology, diagnosis and management. *Arch. Intern. Med.* 1984 Jul; 144(7): 1447–1453.
508. Keszler P. Surgical pathology of bullae with and without pneumothorax. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 1988; 2(6): 416–424.
509. Jamadar D.A., Kazerooni E.A., Hirschi R.B. Pneumomediastinum: elucidation of the anatomic pathway by liquid ventilation. *J. Comput. Assist. Tomogr.* 1996 Mar-Apr; 20(2): 309–311.
510. Sakai M., Murayama S., Gibo M. et al. Frequent cause of the Macklin effect in spontaneous pneumomediastinum: demonstration by multidetector-row computed tomography. *J. Comput. Assist. Tomogr.* 2006 Jan-Feb; 30(1): 92–94.
511. Abolnik I., Izidore S.L., Breuer R. Spontaneous pneumomediastinum. A report of 25 cases. *Chest.* 1991 Jul; 100(1): 93–95.
512. Rouby J.J., Lherm T., Martin de Lassale E. et al. Histologic aspects of pulmonary barotrauma in critically ill patients with acute respiratory failure. *Intensive Care Med.* 1993; 19(7): 383–389.
513. Симбирцев С.А., Беляков Н.А., Васильев А.А. Нарушение гемодинамики и вентиляции легких при эмфиземе средостения. *Груд. и серд.-сосуд. хир.* 1990; 5: 61–63.
514. Абакумов М.М., Погодина А.Н., Абросимов В.А. Демонстрация больного со спонтанной эмфиземой средостения и массивным пневмоперитонеумом. *Хирургия.* 1989; 4: 151.
515. Kobashi Y., Okimoto N., Matsushima T., Soejima R. Comparative study of mediastinal emphysema as a determined by etiology. *Intern. Med.* 2002 Apr; 41(4): 277–282.
516. Drolet S., Gagné J.P., Langis P. Spontaneous pneumorrhachis associated with pneumomediastinum in a patient with diabetic ketoacidosis: an exceptional manifestation of a benign disease. *Can. J. Surg.* 2007 Jun; 50(3): 225–226.
517. Koelliker P.D., Brannam L.A. Epidural pneumatosis associated with spontaneous pneumomediastinum: case report and review in the literature. *J. Emerg. Med.* 1999 Mar-Apr; 17(2): 247–250.
518. Oertel M.F., Korin M.C., Reinges M.H., Gilsbach J.M. Pneumorrhachis of the entire spinal canal. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 2005 Jul; 76(7): 1036.
519. Вишнеvский А.А., Николадзе Г.Д., Ромашов Ю.В. Семейная буллезная болезнь легких, как причина спонтанного пневмоторакса. *Грудн. и серд.-сосуд. хир.* 1990; 6: 44–46.
520. Абросимов В.А. Лекарственный плевродез четырехпроцентным раствором натрия бикарбоната в комплексном лечении неспецифического спонтанного пневмоторакса (экспериментальное клиническое исследование): Дис. ... канд. мед. наук. М., 2003. 130 с.
521. Чучалин А.Г. Актуальные проблемы современной пульмонологии. *Тер. арх.* 1986; 6: 15–20.
522. Ahmed A.H., Awouda E.A. Spontaneous pneumomediastinum and subcutaneous emphysema in systemic lupus erythematosus. *BMJ Case Rep.* 2010 Jul; doi: 10.1136/bcr.02.2010.2765.
523. Abdullayev F.M., Aliev K.A. A new method for prognosis of spontaneous pneumothorax appearance. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* 1998; 11: 395.
524. Kim K.I., Lee J.W., Lee M.K. et al. Polypoid endobronchial Hodgkin's disease with pneumomediastinum. *Br. J. Radiol.* 1999 Apr; 72(856): 392–394.
525. Jougon J.B., Ballester M., Delcambre F. et al. Assessment of spontaneous pneumomediastinum: experience with 12 patients. *Ann. Thorac. Surg.* 2003 Jun; 75(6): 1711–1714.
526. Macklin M.T., Macklin C.C. Malignant interstitial emphysema of the lungs and mediastinum as an important occult complication in many respiratory diseases and other condition: an interpretation of the clinical literature in the light of laboratory experiment. *Medicine.* 1944 Dec; 23(4): 281–358.

-
527. Петровский Б.В., Перельман М.И., Королева Н.С. Трахео-бронхиальная хирургия. М.: Медицина; 1978. 296 с.
528. Вагнер Е.А. Хирургия повреждений груди. М.: Медицина; 1981. 288 с.
529. Beg M.H., Reyazuddin, Ansari M.M. Traumatic tension pneumomediastinum mimicking cardiac tamponade. *Thorax*. 1988 Jul; 43(7): 576–577.
530. Абакумов М.М., Шамба Х.Л. Спонтанная эмфизема средостения (клиника, диагностика, лечение). М.: Бином; 2015. 102 с.
531. Bullimore D.W., Cooke D. Cyclical vomiting with pneumomediastinum. *Acta Paediatr. Scand*. 1982 Jul; 71(4): 675–676.
532. Nesson V.J. Recurrent pneumomediastinum in diabetic ketoacidosis. *Postgrad. Med*. 1974 Jun; 55(6): 139–140.
533. Bodey G.P. Medical mediastinal emphysema. *Ann. Intern. Med*. 1961 Jan; 54(1): 46–56.
534. Iver V.N., Joshi A.Y., Ryi J.H. Spontaneous pneumomediastinum: analysis of 62 consecutive adult patient. *Mayo Clin. Proc*. 2009 May; 84(5): 417–421.
535. Koullias G.J., Korkolis D.P., Wang X.J., Hammond G.L. Current assessment and management of spontaneous pneumomediastinum: experience in 24 adult patients. *Eur. J. Cardiothorac. Surg*. 2004 May; 25(5): 852–855.
536. Millard C.E. Pneumomediastinum. *Dis. Chest*. 1969 Oct; 56(4): 297–300.
537. McMahon D.J. Spontaneous pneumomediastinum. *Am. J. Surg*. 1976 May; 131(5): 550–551.
538. Freixinet J., Garcia F., Rodríguez P.M et al. Spontaneous pneumomediastinum long-term follow-up. *Respir. Med*. 2005 Sep; 99(9): 1160–1163.
539. Newcomb A.E., Clarke C.P. Spontaneous pneumomediastinum: a benign curiosity or a significant problem? *Chest*. 2005 Nov; 128(5): 3298–3302.
540. Caceres M., Ali S.Z., Braud R. et al. Spontaneous pneumomediastinum: a comparative study and review of the literature. *Ann. Thorac. Surg*. 2008 Sep; 86(3): 962–966.
541. Weissberg D., Weissberg D. Spontaneous mediastinal emphysema. *Eur. J. Cardiothorac. Surg*. 2004 Nov; 26(5): 885–888.
542. Mondello B., Pavia R., Ruggeri P. et al. Spontaneous pneumomediastinum: experience in 18 adult patients. *Lung*. 2007 Jan-Feb; 185(1): 9–14.
543. Munsell W.P. Pneumomediastinum: a report of 28 cases and review of the literature. *JAMA*. 1967 Nov; 202(8): 689–693.
544. Nichols M.M., Hopwood N.J. Alveolar rupture in the newborn: report of 31 cases. *South. Med. J*. 1968 Apr; 61(4): 342–346.
545. Chapdelaine J., Beaunoyer M., Daigneault P. et al. Spontaneous pneumomediastinum: are we overinvestigating? *J. Pediatr. Surg*. 2004 May; 39(5): 681–684.
546. Высоцкий А.Г. Буллезная эмфизема легких. Донецк: Східний видавничий дім; 2007. 277 с.
547. Платов И.И., Моисеев В.С. Спонтанный пневмомедиастинум. *Пробл. туб.* 1998; 5: 61–62.
548. Dosios T., Fytas A., Zarifis G. Spontaneous epidural emphysema and pneumomediastinum. *Eur. J. Cardiothorac. Surg*. 2000 Jul; 18(1): 123.
549. Jané M., Saltó E., Pardell H. et al. Smoking prevalence in Catalonia (Spain), 1982–1998: a gender perspective. *Med. Clin. (Barc.)*. 2002 Feb; 118(3): 81–85.
550. Flatman S., Morrison E., Elahi M. Spontaneous pneumomediastinum associated with sex. *J. Radiol. Case Rep*. 2010; 4(4): 25–29.
551. Masuda A., Tsushima T., Shizume K. et al. Recurrent pneumothoraces and mediastinal emphysema in systemic lupus erythematosus. *J. Rheumatol*. 1990 Apr; 17(4): 544–548.
552. Ahmed A.H., Awouda E.A. Spontaneous pneumomediastinum and subcutaneous emphysema in systemic lupus erythematosus. *Brit. Med. J*. 2010; Jul 23; doi: 10.1136/bcr.02.2010.2765.
553. van Veelen I., Hogeman P.H., van Elburg A. et al. Pneumomediastinum: a rare complication of anorexia nervosa in children and adolescents. A case study and review of the literature. *Eur. J. Pediatr*. 2008 Feb; 167(2): 171–174.
554. Massaro G.D., Radaeva S., Clerch L.B., Massaro D. Lung alveoli: endogenous programmed destruction and regeneration. *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol*. 2002 Aug; 283(2): 305–309.
555. Massaro D., Massaro G.D., Baras A. Calorie-related rapid onset of alveolar loss, regeneration, and changes in mouse lung gene expression. *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol*. 2004 May; 286(5): 896–906.
556. Dechambre S., d'Odémont J.P., Cornelis J.P., Fastrez J. Spontaneous pneumomediastinum after sneezing. *Ann. Thorac. Surg*. 1995 Nov; 60(5): 1457.
557. Duffy B.L. Post partum pneumomediastinum. *Anaesth. Intensive Care*. 2004 Feb; 31(1): 117–119.

-
558. Campillo-Soto A., Coll-Salinas A., Soria-Aledo V. Spontaneous pneumomediastinum: descriptive study of our experience with 36 cases. *Arch. Bronconeumol.* 2005 Sep; 41(9): 528–531.
559. Квирихин В.Т., Мигунов К.И. Эмфизема средостения в родах. *Сов. мед.* 1986; 8: 119–120.
560. Sutherland F.W.H., Ho S.Y.G., Campanella C. Pneumomediastinum during spontaneous vaginal delivery. *Ann. Thorac. Surg.* 2002 Jan; 73(1): 314–315.
561. Praski A., Kupis W., Floreczak M., Szpetnar M. Mediastinal and subcutaneous emphysema as a complication of labor. *Ginecol. Pol.* 2007 Apr; 78(4): 329–332.
562. Morgan E.J., Henderson D.A. Pneumomediastinum as a complication of athletic competition. *Thorax.* 1981 Feb; 36(2): 155–156.
563. Partridge R.A., Coley A., Bowie R. Sports-related pneumothorax. *Ann. Emerg. Med.* 1997 Oct; 30(4): 539–541.
564. Raley J.C., Andrews J.I. Spontaneous pneumomediastinum presenting as jaw pain during labor. *Obstet. Gynecol.* 2001 Nov; 98(5 Pt. 2): 904–906.
565. Nemet D., Suchard J., DiBernardo L.M. et al. Pneumomediastinum and subcutaneous emphysema after pulmonary function tests in a young healthy woman. *Eur. J. Emerg. Med.* 2004 Apr; 11(2): 105–107.
566. Mumford A.D., Ashkan K., Elborn S. Clinically significant pulmonary barotrauma after inflation of party balloons. *BMJ.* 1996 Dec; 313(7072): 1619.
567. Panacek E.A., Singer A.J., Sherman B.W. et al. Spontaneous pneumomediastinum: clinical and natural history. *Ann. Emerg. Med.* 1992 Oct; 21(10): 67–72.
568. Weathers L.S., Brooks W.G., DeClue T.J. Spontaneous pneumomediastinum in a patient with ketoacidosis: a potentially hidden complication. *South. Med. J.* 1995 Apr; 88(4): 483–485.
569. Sikdar T., MacVicar D., Husband J.E. Pneumomediastinum complicating bleomycin related lung damage. *Br. J. Radiol.* 1998 Nov; 71(851): 1202–1204.
570. Cheung H.Y.S., Law S., Wong K.H. et al. Spontaneous pneumomediastinum in a scuba diver. *Hong Kong Med. J.* 2006 Apr; 12(2): 152–153.
571. Schmidt U.H., Hess D.R. Does spontaneous breathing produce harm in patients with the acute respiratory distress syndrome? *Resp. Care.* 2010; 55: 784–786.
572. Zylak C.H., Standen I.R., Barnes G.R. Pneumomediastinum revisited. *Radiographics.* 2000 Jul-Aug; 20(7): 1043–1057.
573. Sandler C.M., Libshitz H.T., Marks G. Pneumoperitoneum, pneumomediastinum and pneumopericardium following dental extraction. *Radiology.* 1975; 115: 539–540.
574. Gray J.M., Hanson G.C. Mediastinal emphysema: aetiology, diagnosis and treatment. *Thorax.* 1966 Jul; 21(4): 325–332.
575. Mattox K.L. Pneumomediastinum in heroin and marijuana users. *JACEP.* 1976 Jan; 5(1): 26–28.
576. Shuster M.J. Pneumomediastinum as a cause of dysphagia and pseudodysphagia. *Ann. Emerg. Med.* 1981 Dec; 10(12): 648–651.
577. Rose W.D., Veach J.S., Tehranzdeh J. Spontaneous pneumomediastinum as a cause of neck pain, dysphagia, and chest pain. *Arch. Intern. Med.* 1984 Feb; 144(2): 392–393.
578. Walsh-Kelly C., Kelly K.J. Dysphonia. *Pediatr. Emerg. Care.* 1986; 2: 26–27.
579. Bodart E., de Bilderling G., Nisolle J.F. et al. Spontaneous pneumomediastinum in an adolescent: an underestimated cause of chest pain. *Arch. Pediatr.* 1999 Dec; 6(12): 1293–1296.
580. Hoover L.R., Febinger D.L., Tripp H.F. Rhinolalia: an underappreciated sign of pneumomediastinum. *Ann. Thorac. Surg.* 2000 Feb; 69(2): 615–616.
581. Sleeman D., Turner R. Spontaneous pneumomediastinum with alteration in voice. *J. Laryngol. Otol.* 1989 Dec; 103(12): 1222–1223.
582. Hamman L. Spontaneous mediastinal emphysema. *Bull. John Hopkins Hosp.* 1939; 64: 1–24.
583. Халев Ю.В. Медиастинальная эмфизема. *Кардиология.* 1982; 22(4): 111–113.
584. Baumann M.H., Sahn A.S. Hamman's sign revisited. Pneumothorax or pneumomediastinum? *Chest.* 1992 Oct; 102(4): 1281–1282.
585. Ovenfors C.O. Pulmonary interstitial emphysema: experimental Roentgen diagnostic study. *Acta Radiol. Suppl.* 1904; 224: 219–229.
586. Весенер Ф. Врачебно-клиническая диагностика. Руководство по методам исследования внутренних болезней для студентов и врачей. СПб.: Издание журнала «Практическая медицина»; 1909. 563 с.
587. Ва-Salamah A., Schima W., Umek W., Herold C.J. Spontaneous pneumomediastinum. *Eur. Radiol.* 1999; 9(4): 724–727.
588. Bejvan S.M., Godwin J.D. Pneumomediastinum: old signs and new signs. *AJR. Am. J. Radiol.* 1996 May; 166(5): 1041–1048.

-
589. Cyrlak D., Milne E.N., Imray T.J. Pneumomediastinum: a diagnostic problem. *Crit. Rev. Diagn. Imaging.* 1984; 23(1): 75–117.
 590. Levin B. The continuous diaphragm sign. A newly-recognized sign of pneumomediastinum. *Clin. Radiol.* 1973 Jul; 24(3): 337–338.
 591. Naclerio E. The «v-sign» in the diagnosis of spontaneous rupture of the esophagus (an early Roentgen clue). *Am. J. Surg.* 1957 Feb; 93(2): 291–298.
 592. Hammond D.I. The «ring-around-the-artery» sign in pneumomediastinum. *J. Can. Assoc. Radiol.* 1984 Mar; 35(1): 88–89.
 593. Kaneki T., Kubo K., Sone S., Kawashima A. Spontaneous pneumomediastinum: origin identified by chest computed tomography. *Intern. Med.* 1998 Oct; 37(10): 877–879.
 594. Абакумов М.М. Механические повреждения пищевода: Дис. ... докт. мед. наук. М., 1979.
 595. Moore J.T., Wayne E.R., Hanson J. Malignant pneumomediastinum: successful tube mediastinotomy in the neonate. *Am. J. Surg.* 1987 Dec; 154(6): 688–691.
 596. Shennib H.F., Barkun A.N., Matouk E., Blundell P.E. Surgical decompression of a tension pneumomediastinum. A ventilatory complication of status asthmaticus. *Chest.* 1988 Jun; 93(6): 1301–1302.
 597. Kirchner J.A. Cervical mediastinal emphysema. *Arch. Otolaryngol.* 1980 Jun; 106(6): 368–375.
 598. Horikoshi H., Hanajima T., Morita T. et al. Five cases of spontaneous pneumomediastinum without causal disease apparent precipitating episode. *Jpn. J. Chest Dis.* 1983; 55: 476–482.
 599. Dabbs D.J. *Diagnostic immunohistochemistry: theranostic, and genomic applications.* 3rd ed. Philadelphia, PA: Saunders/Elsevier; 2010. 941 p.
 600. Rusch V.W., Venkatraman E.S. Important prognostic factors in patients with malignant pleural mesothelioma, managed surgically. *Ann. Thorac. Surg.* 1999; 68: 1799–1804.