

## И. В. Лискина, Е. И. Суслов, Н. С. Опанасенко, В. В. Куц НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ В ДИАГНОСТИКЕ ЭКССУДАТИВНЫХ ПЛЕВРИТОВ НЕЯСНОЙ ЭТИОЛОГИИ

*ГУ "Институт фтизиатрии и пульмонологии им. Ф. Г. Яновского АМН Украины"*

**Введение.** В настоящее время наблюдается прогрессирующий рост как абсолютного числа случаев синдрома плеврального выпота (СПВ), так и удельного веса плевральных выпотов в структуре фтизио-пульмонологической патологии [2, 7, 11]. В подавляющем большинстве случаев СПВ выступает как осложнение различных заболеваний [1, 3] — плевральные выпоты могут осложнять более 80 нозологических форм [1, 3, 6]. Общеизвестны трудности при осуществлении дифференциальной диагностики плевральных выпотов. Они обусловлены, во-первых, большим количеством различных заболеваний, которые могут осложняться развитием СПВ; во-вторых, значительной схожестью клинико-рентгенологической симптоматики СПВ при различной природе их возникновения на фоне стертой симптоматики основного заболевания; в-третьих, возможным сочетанием двух и более заболеваний, каждое из которых может в отдельности сопровождаться развитием плеврального выпота. Особенно эта проблема актуальна у пациентов зрелого и пожилого возраста с наличием множественной патологии.

Разработанные и используемые повсеместно стандарты диагностических алгоритмов в отношении СПВ, включающие комплекс клинико-рентгенологических и лабораторных методов обследования, позволяют установить наличие, локализацию, приблизительный объем и характер внутривывральной жидкости (транссудат или экссудат), но не позволяют судить о конкретной причине накопления жидкости.

В настоящее время получили наибольшее признание несколько диагностических алгоритмов исследования СПВ, разработанные Британским Торакальным Обществом [8, 9, 12] — для одностороннего плеврального выпота у взрослых, в случаях плевральной инфекции у детей, при развитии инфекционного СПВ у взрослых, при подозрении на злокачественные выпоты, при спонтанном пневмотораксе.

Тем не менее, в 15–20 % случаев развития СПВ его этиология остается не уточненной [1, 3]. Вот почему усилия многих исследователей направлены на совершенствование дифференциальной диагностики плевральных выпотов и на разработку принципиально новых, эффективных диагностических методов [10, 13, 14].

В Институте фтизиатрии и пульмонологии разработан новый способ дифференциальной диагностики экссудативных плевритов неясной этиологии, в основе которого лежит исследование плевральной жидкости методом спектрофотометрии (Патент Украины № 18500 от 15.11.2006 г [4]).

Предпосылкой к разработке нового способа дифференциальной диагностики экссудативных плевритов послужила ранее предложенная Суловым Е. И. и соавт. [5] концепция о роли ядерных кальций-связывающих белков в регуляции стабильности генома клетки в различных

условиях её функционирования и цикла развития. Согласно этой концепции, при развитии злокачественных опухолей из ядерного хроматина опухолевых клеток в кровь и другие биологические жидкости (в частности, слюну) поступают повышенные количества специфических ядерных кальций-связывающих белков. Учитывая значительное родство белкового, электролитного составов и рН-уровня крови, лимфы и других биологических жидкостей организма, предположили наличие таких же кальций-белковых соединений ядерного происхождения в плевральной жидкости, тем более, что в случаях истинных опухолевых плевритов в последней часто свободно "плавают" сами опухолевые клетки.

Авторы установили для образцов сыворотки крови от здоровых доноров, с их обработкой соответствующими реактивами, форму контрольной спектрограммы [5], а в ходе разработки нового способа экспериментально установлено, что изменения спектрограммы плевральной жидкости, обработанной этими же реактивами, достоверно совпадают с таковыми в образцах сыворотки крови этого же пациента.

Целью нашей работы было сравнительное изучение эффективности нового способа дифференциальной диагностики плевральных выпотов и других известных современных методов диагностики этиологии экссудативных плевритов, основанных на исследовании плевральной жидкости

**Материалы и методы исследования.** Для анализа было отобрано 35 случаев развития СПВ у пациентов, которые были направлены в клинику торакальной хирургии с предварительным диагнозом "плевральный выпот неясной этиологии" с целью уточнения причины развития плеврального выпота и назначения им адекватного лечения. В группу исследования включено 19 мужчин и 16 женщин. Возраст мужчин составлял 17–76 лет (в среднем — 39,0 лет), женщин — 28–80 лет (средний — 50,6 лет) соответственно. Все пациенты были обследованы согласно стандартному диагностическому алгоритму в случаях СПВ неизвестной природы [2]. Обследование включало: сбор анамнестических данных, жалоб у пациента, первичный физикальный осмотр, рентгенологическое исследование, в том числе — компьютерную томографию (КТ) органов грудной полости. В дальнейшем разово или неоднократно выполнялись лечебные разгрузочные пункции, удаленная жидкость направлялась для микробиологического, биохимического и цитологического исследований. Параллельно при пункционном заборе плевральной жидкости её часть (8–10 мл) направлялась на исследование по новому способу дифференциальной диагностики плевральных выпотов. В случаях установления диагноза основного заболевания, которое осложнилось СПВ, традиционными методами дальнейшие диагностические процедуры не проводились. В тех же случаях, когда причина накопления жидкости в плевральной полости оставалась неясной, пациентам выполняли закрытую пункционную трансторакальную биопсию плевры или то-

ракоскопию (в зависимости от характера и объема жидкости, от локализации выпота в грудной полости, от наличия сопутствующей патологии и общего состояния пациента). В ряде случаев выполнялась видеоторакоскопия с биопсией париетальной плевры. Биопсийный материал плевры также направляли на цитологическое, гистологическое и микробиологическое исследования.

*Методика исследования внутриплевральной жидкости*, согласно предложенному способу дифференциальной диагностики [4], осуществляется следующим образом.

Во время проведения очередной (плановой) плевральной пункции отбирают 8–10 мл плевральной жидкости в мерную пробирку. Центрифугируют материал при 3000 об/мин в течение 25–30 минут. После чего отбирают 2 мл надосадка в чистую пробирку и разводят его фосфатным буфером с pH 7,2–7,4 до общего объема 10 мл, раствор перемешивают. Снова отбирают 2 мл раствора из последней пробирки, в него добавляют 0,2 мл 12 % раствора динатриевой соли этилендиаминтетрауксусной кислоты (трилона Б). Выдерживают раствор 15–20 минут, постоянно встряхивая пробирку. К этому раствору добавляют ещё 0,2 мл свежей сыворотки крови от здорового донора с I группой крови. Снова выдерживают 15–20 минут при постоянном встряхивании пробирки. После этого добавляют в раствор ещё 0,2 мл 0,2 % раствора AgNO<sub>3</sub>. Встряхивают раствор. Содержимое пробирки выдерживают при дневном свете в течение 45–60 минут, до появления светло-коричневого цвета раствора (исходно раствор бесцветный). Опытный конечный раствор исследуют на спектрофотометре, регистрируя величину оптической плотности в диапазоне волн видимого спектра, при длинах волн 340–500 нм с шагом 10 нм. Дополнительно записывают аналогичные значения оптической плотности для контрольного раствора, в качестве которого выступает надосадок, разведенный фосфатным буфером, без добавления в него других ингредиентов. Анализируют кривую оптической плотности, которую получают путем вычитания значений контрольного образца из соответствующих значений (при одинаковой длине волны) опытного образца. И при восходящем типе кривой спектрограммы, наличии пиков на длине волн 400–420 нм и на длине волн 460–480 нм диагностируют плеврит опухолевой природы; при преимущественно восходящем типе спектрограммы или при ее относительной параллельнос-

ти к координатной оси X, без наличия пика при длине волн 400–420 нм определяют плеврит туберкулёзной этиологии; при нисходящем типе кривой спектрограммы без пика на длине волн 400–420 нм диагностируют плеврит неспецифического воспалительного характера. В среднем длительность исследования составляла 3–4 часа.

Конечные результаты диагностики (установленную причину выпота), полученные при традиционном алгоритме диагностики, сопоставляли с результатами, полученными при новом способе дифференциальной диагностики с использованием плевральной жидкости.

#### Результаты исследования и их обсуждение

Согласно осуществленному традиционному диагностическому алгоритму, удалось установить истинное происхождение плевральных выпотов у 34 больных из 35 обследуемых пациентов с СПВ (97,1 %). Среди них было 11 человек с неспецифическим плевральным выпотом. По результатам дополнительного обследования пациентов этой подгруппы уточнена этиология возникновения СПВ. В 6 (54,5 %) случаях установлен диагноз парапневмонического плеврита, все пациенты — мужчины; в 2-х (18,2 %) случаях выпот имел кардиогенную природу, соответственно у 1 мужчины и 1 женщины; по одному случаю (9,1 %) выпоты возникли на фоне обострения хронического гепатита (1 жен.), обострения панкреатита (1 жен.) и рецидива мочекаменной болезни (1 муж.).

У 11 пациентов диагностирован плеврит туберкулёзной этиологии. И в 12 случаях обнаружено опухолевое происхождение СПВ, причем по дополнительным исследованиям в 2-х случаях диагностирована первичная опухоль плевры — мезотелиома (1 — эпителиоидного типа, 1 — саркоматозного типа с выраженным миксоматозным компонентом).

Всем пациентам проведено исследование плевральной жидкости предложенным новым способом дифференциальной диагностики экссудативных плевритов.

В таблице представлены обобщенные результаты верификации плеврального выпота согласно традиционному диагностическому алгоритму и результаты диагностики по новому способу исследования плевральной жидкости.

Специфичность нового способа диагностики составила, таким образом, 77,3 %. Общая диагностическая результативность (эффективность) нового метода — 82,9 %.

Таблица

**Сравнительный анализ результатов диагностики экссудативных плевритов согласно традиционного диагностического алгоритма и новым способом**

Этиология плеврального выпота	Традиционный диагностический алгоритм		Новый способ диагностики		
	Истинно-положительный результат	Неопределенный результат	Истинно-положительный результат	Ложно-положительный результат	Неопределенный результат
	абс. (%)	абс. (%)	абс. (%)	абс. (%)	абс. (%)
Неспецифические плевриты	11 (31,4)	1 (2,9)	9 (25,7)	3 (8,6)	
Специфические, туберкулёзные плевриты	11 (31,4)	—	8 (22,9)	2 (5,7)	1 (2,9)
Метастатические плевриты	10 (28,6)	—	10 (28,6)		
Первичные опухоли плевры	2 (5,7)	—	2 (5,7)		
Всего	34 (97,1)	1 (2,9)	29 (82,9)	5 (14,3)	1 (2,9)

Приводим примеры применения нового способа диагностики плеврального выпота различного генеза.

Пример 1. Больная В-к Н. И., 31 год, история болезни № 231-2003. Поступила в клинику торакальной хирургии Института фтизиатрии и пульмонологии с предварительным диагнозом: левосторонний плеврит неясного генеза. После проведения исследования внутриплевральной жидкости по предложенному новому способу диагностики получили следующую кривую спектрограммы, характер которой свидетельствовал об опухолевом происхождении выпота (рис. 1). В дальнейшем диагноз был подтвержден обнаружением в жидкости злокачественных клеток при цитологическом исследовании и гистологическим исследованием биопсийного материала плевры. Патогистологическое заключение № 55-2003: метастатический плеврит, метастазы железистого рака. Диагноз подтвержден онкоморфологами.

Пример 2. Больной М-ко К.А., 20 лет, история болезни № 1181-2003. Поступил в клинику торакальной хирургии Института фтизиатрии и пульмонологии с предварительным диагнозом: правосторонний плеврит неясного происхождения. После проведения исследования внутриплевральной жидкости новым способом получена кривая спектрограммы, характер которой свидетельствовал о специфическом, вероятно туберкулёзном, происхождении выпота (рис. 2). В дальнейшем цитологическое и гистологическое (№ 202-2003) исследования биопсийного материала плевры подтвердили заключение, сделанное по новому способу диагностики. Патогистологическое и цитологическое заключения: плеврит туберкулёзной этиологии.

Пример 3. Больной С-ко В.М., 38 лет, история болезни № 786-2003. Поступил в клинику торакальной хирургии Института фтизиатрии и пульмонологии с предварительным диагнозом: правосторонний плеврит, возможно парапневмонической природы. После проведения соответствующего исследования внутриплевральной жидкости получена кривая спектрограммы, характер которой свидетельствовал о неспецифической природе выпота, вероятно воспалительного характера (рис. 3). В дальнейшем, при проведении стандартного комплекса исследований, цитологическое и гистологическое (№ 142-2003) исследования биопсийного материала плевры подтвердили это заключение.

Одним из наиболее популярных и широко используемых аналогичных способов диагностики этиологии плевритов по содержанию плевральной жидкости является определение активности фермента аденозин-дезаминазы и его изоформ [9]. Выяснено участие этого фермента в формировании иммунного ответа на внешние факторы. Изоэнзим ADA1 в максимальной концентрации обнаружен в лимфоцитах и моноцитах, а изоэнзим ADA2 — в моноцитах и макрофагах. Активность фермента и его изоформ определяют в надосадке из плевральной жидкости, после ее предварительного центрифугирования, колориметрическим методом. Для этого также используют контрольные растворы фермента и его изоформ. Диагностическая результативность, по данным Gorguner M. и соавт. [9], составляет 76 % для ADA1, 92 % — для ADA2 и 89 % — для ADA.

Другой современный метод диагностики предполагает использование плеврального лаважа с последующим его цитологическим исследованием [12]. Диагностическая результативность этого метода составляет до 84 %.

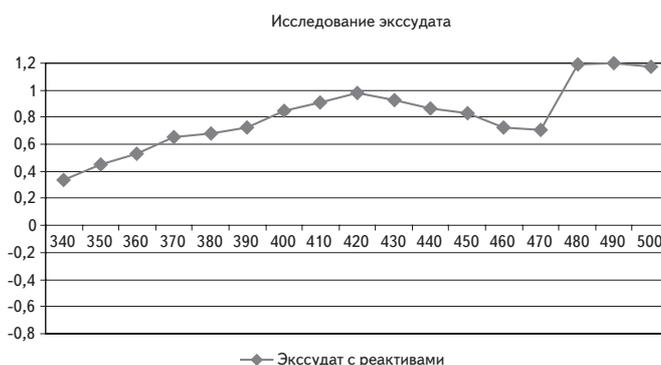


Рис. 1. Форма графика, характерная для экссудативного плеврита опухолевого генеза

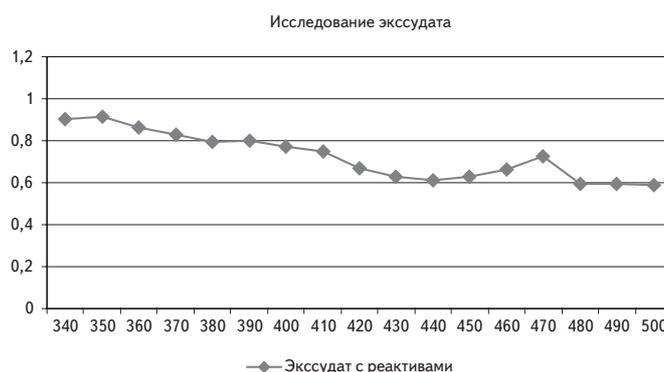


Рис. 2. Форма графика, характерная для экссудативного плеврита специфического, туберкулёзного генеза

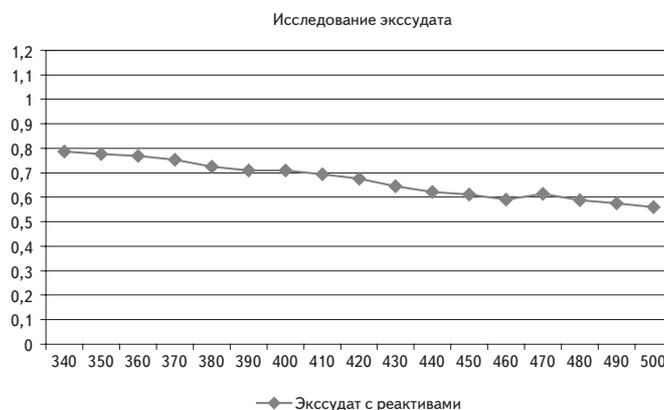


Рис. 3. Форма графика, характерная для экссудативного плеврита неспецифической природы

Еще один из последних предложенных методов диагностики этиологии плеврального выпота основан на измерении уровня неоптерина (neopterin) в сыворотке крови, плевральной жидкости и моче [13]. Неоптерин — вещество, которое вырабатывается и выделяется макрофагами человека в процессе иммунологического ответа и рассматривается в качестве биохимического маркера при активизации клеточного иммунитета, который задействован при туберкулёзном процессе. Установлена диагностическая результативность метода на уровне 89 % при развитии туберкулёзных плевритов. Однако уровни неоптерина в биологических жидкостях не исследовались в случаях развития неспецифических воспалитель-

ных или опухолевых плевритов. Не известно, существуют ли диагностически значимые его количественные различия при плевральных выпотах различного происхождения.

**Выводы.** Предложенный способ диагностики этиологии экссудативных плевритов не требует дополнительных инвазивных вмешательств у пациента, так как используется плевральная жидкость, которая извлекается при плановых разгрузочных лечебно-диагностических плевральных пункциях.

Диагностическая процедура выполняется в течение нескольких часов, то есть в течение одного рабочего дня возможно установить диагноз — причину возникновения экссудативного плеврита.

Уровень диагностической результативности разработанного нового способа диагностики на основе плевральной жидкости составляет 82,9 %. Этот уровень вполне сопоставим с уровнями диагностической результативности других современных аналогичных методов диагностики экссудативных плевритов по плевральной жидкости.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. *Ильницький Р. И., Сахарчук И. И., Дудка П. Ф.* Синдром плеврального выпота: дифференциальная диагностика и лечебная тактика // Укр. пульмонол. журн. — 2004. — № 3. — С. 64–68.
2. *Лискина И. В.* Малоинвазивные хирургические процедуры в диагностическом алгоритме при синдроме плеврального выпота неясного генеза (клинико-морфологические сопоставления) // Укр. мед. часопис. — 2005. — Т. 47, № 3. — С. 25–30.
3. *Парффи Х., Чайлверс Э. Р.* Заболевания плевры: диагностика и лечение // Лечащий врач. — 2003. — № 1. — С. 28–34.
4. *Патент на корисну модель № 18500 Україна.* Спосіб диференційної діагностики екссудативних плевритів неясної етіології / Суслів Є. І., Ліскіна І. В., Опанасенко М. С. // Промислова власність. — 2006. — № 11. — С. 5.31.
5. *Роль ДНК-протеин-Са2+ -комплексов в канцерогенезе.* Методы их определения для ранней диагностики злокачественных опухолей легких / Суслів Є. І., Подгаєвська Т. П., Пленов С. Н. и др. // Журн. АМН України. — 1997. — № 3. — С. 282–290.
6. *Садовников А. А., Панченко К. И.* Методы диагностики плевритов // Грудная и сердечно-сосуд. хирургия. — 1996. — № 4. — С. 60–62.
7. *Фещенко Ю. И., Лискина И. В., Опанасенко Н. С.* Распространенность плевральных выпотов различной этиологии среди населения Украины // Журнал АМН України. — 2004. — Том 10, № 3. — С. 486–497.
8. *ATS guidelines for the management of pleural infection in children / I. M. Balfour-Lynn, E. Abrahamson, G. Cohen et al. // Thorax. — 2005. — Vol. 60. — P. 1–21.*
9. *BTS guidelines for the management of malignant pleural effusions / G. Antunes, E. Neville, J. Duffy, N. Ali // Thorax. — 2003. — Vol. 58, Suppl.II. — P. ii 29–ii 38.*
10. *Gorguner M., Cerci M., Gorguner I.* Determination of adenosine deaminase activity and its isoenzymes for diagnosis of pleural effusions // Respirology. — 2000 — № 5. — P. 321–324.
11. *Marel M.* Epidemiology of pleural effusion // Eur. Respir. Mon. — 2002. — Vol. 22. — P. 146–156.
12. *Maskell N. A., Butland R. J. A.* BTS guidelines for the investigation of a unilateral pleural effusion in adults // Thorax. — 2003. — Vol. 58, Suppl.II. — P. ii 8–ii 17.
13. *Pleural lavage: a novel diagnostic approach for diagnosing exudative pleural effusion / K. H. Mohammed, A. A. M. T. Mobasher, A.-I. Yousef et al. // Lung. — 2000. — Vol. 178. — P. 371–379.*
14. *The diagnostic values of serum, pleural fluid and urine neopterin measurements in tuberculous pleurisy // Int. J. Tuberc. Lung Dis. — 2005. — Vol. 9, № 9. — 1040–1045.*

#### НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ В ДИАГНОСТИКЕ ЭКССУДАТИВНЫХ ПЛЕВРИТОВ НЕЯСНОЙ ЭТИОЛОГИИ

*И. В. Лискина, Е. И. Суслів,  
Н. С. Опанасенко, В. В. Куц*

*Резюме*

В статье представлена новая возможность диагностики экссудативных плевритов неясной этиологии согласно новому разработанному способу диагностики, основанному на исследовании плевральной жидкости. Диагностическая результативность метода составляет 82,9 %, специфичность метода — 77,3 %. Диагностическая результативность метода сопоставима с результатами современных аналогичных биохимических методов диагностики природы плевритов по плевральной жидкости.

#### NEW POSSIBILITIES IN DIAGNOSTICS OF PLEURAL EFFUSIONS OF UNKNOWN ETIOLOGY

*I. V. Liskina, E. I. Suslov,  
N. S. Opanasenko, V. V. Kuts*

*Summary*

A new possibility of diagnostics of pleural effusions of unknown etiology, using a new method, based on pleural fluid examination is presented in article. Diagnostic accuracy of method is 82,9 % and specificity — 77,3 %, respectively. Diagnostic accuracy of method is equal to the similar modern biochemical methods of diagnostics of pleurisy using pleural fluid examination.