

Варин А.А.¹, Голубев Д.Н.², Ханнин А.Л.¹

Клинические особенности течения, диагностики туберкулезных и злокачественных плевритов

1 - ГОУ ДПО «НГИУВ» МЗ и СР РФ. Кафедра фтизиопульмонологии, г. Новокузнецк; 2 - ФГУ «Уральский НИИ фтизиопульмонологии Минздравсоцразвития России», г. Екатеринбург

Varin A. A., Golubev D. N., Khanin A. L.

Clinical features of current, diagnostics of tuberculous and malignant pleuritis

Резюме

Клиническое течение, особенности симптоматики и эффективность диагностических методов рассмотрены на примере 626 больных с плевральной патологией (401 – туберкулезные, 225 – злокачественные плевриты), обследованных в специализированном плевральном отделении клинической туберкулезной больницы г. Новокузнецка. В типичных случаях злокачественность поражения плевры отличает отсутствие симптомов воспалительной интоксикации, прогрессирующая одышка и/или торакалгии, неиссякаемость и геморрагический характер экссудата. В этой группе отмечается высокая чувствительность и специфичность цитологического исследования плеврального выпота - 51,9% и 98,0%, игловой биопсии плевры (ПБ) - 60,8% и 100% соответственно. У 65% больных туберкулезом основным методом верификации плеврита является ПБ. Чувствительность ПБ составила 80,8% при специфичности 99,2%. Неспецифический результат ПБ при высокой вероятности туберкулезной этиологии плеврита предполагает использование других методов: тест-терапия туберкулеза, организационные (алгоритм, на-блюдение).

Ключевые слова: туберкулезный плеврит, злокачественный плеврит, торакоцентез, игловая биопсия плевры, алгоритм диагностики

Summary

Clinical current, features of semiology and efficacy of diagnostic methods were studied on an example of 626 patients with a pleural pathology (401 - tuberculous, 225 - malignant pleuritis), examined at the specialized pleural department of Clinical Tuberculosis Hospital of Novokuznetsk. Typical cases of malignancies had the following characteristics: absence of inflammation symptoms, progressing dyspnoea and-or chest pain, inexhaustibility and haemorrhagic character of pleural effusion. In this group sensitivity and specificity of cytologic examination of pleural effusion was 51,9% and 98,0%, pleural needle biopsy (PNB) - 60,8% and 100% accordingly. 65% of tuberculous pleuritis were verified by PNB. Sensitivity PNB was accounted 80,8% at specificity 99,2%. Non-specific results of PNB in the cases high evidence of TB etiology pleuritis, using of another methods is necessary (test-therapy of a tuberculosis, organizational methods: algorithm, supervision).

Keywords: tuberculous pleuritis, malignant pleuritis, thoracocentesis, pleural needle biopsy, algorithm of diagnostics

Введение

Среди множества причин, следствием которых является поражение плевральных листков, особо значимы две. Первая – злокачественные процессы различных локализаций, вторая - туберкулез. Интерес к этим заболеваниям обусловлен не только социальной значимостью, распространенностью и клиническим сходством, но и нередкими трудностями диагностики [1]. Неэффективность диагностики на предшествующих этапах неизбежно приводит больных в специализированные учреждения. При этом от 19,4 до 23,3% больных со злокачественными плевритами госпитализируются во фтизиатрические стационары [1-3]. В основном, это пациенты с неясным диа-

гнозом, но имеющие лимфоцитарный характер выпота и длительное течение болезни.

Методом разграничения нередко становится назначение пробной противотуберкулезной терапии. В этом отношении отечественные установки совпадают с Британскими клиническими рекомендациями и мнением Р.У. Лайта. Единственное предварительное требование международных экспертов заключается в необходимости тщательного обследования пациентов при неясном плеврите, включая выполнение плевробиопсии [4-6]. В силу разных причин возможности морфологической верификации диагноза в России используются неоптимально [1, 3]. Это приводит к большому количеству врачебных ошибок и поздней диагностике [3,7].

Для принятия решения о врачебной тактике в обсуждаемой ситуации важны два аспекта. Первый - диагноз должен быть точным, поскольку определяет судьбу больного и методы лечения. Второй - временные ограничения. Это те условия, которые не позволяют затягивать лечебно - диагностический процесс и нерационально тратить ресурсы клиники [1, 3].

Цель работы: выявить особенности течения и определить оптимальную методологию диагностики туберкулезных и злокачественных плевритов.

Материалы и методы

Материал исследования - шестилетний ретроспективный анализ историй болезни 968 пациентов с патологией плевры, среди которых 41,5% приходится на туберкулез, 23,3% - злокачественные плевриты, 35,2% - прочие плевриты (пневмонии, кардиогенные, редкие, идиопатические). Больные курировались в специализированном плевральном центре при ГУЗ «НКТБ». В исследование включены: 401 (275 мужчин, 126 женщин) пациент с туберкулезным генезом плеврита, 225 (124 и 101) - злокачественным. В определении диагностической эффективности отдельных методик обследования приняты во внимание отдельные данные 342 больных с поражением плевры другой этиологии. Методы диагностики: комплекс традиционных клинико - лабораторных, рентгенологических исследований, игловую биопсию плевры; торакоскопия; в исключительных случаях, пробная терапия туберкулеза. Организационные методы: алгоритм действий врача при заболеваниях плевры [1], специализированный плевральный центр (СПЦ).

Представленные группы больных различаются по половым и возрастным показателям. Процентное соотношение мужчин и женщин при туберкулезных плевритах (ТП) составляет 70 к 30, злокачественных (ЗП) - 55 против 45. Средний возраст больных туберкулез 37,5±0,8 (медиана 35,0) лет и 59,5±0,9 (медиана 62,0) при ЗП. Сравнение показывает, что в возрасте до 50 лет исключительно преобладают больные ТП (86%), а в старшей возрастной группе - ЗП (71%).

Оба заболевания, как правило, не относятся к числу процессов, протекающих с острым нарастанием симптомов. Развернутая картина болезни формируется в течение 26,2±1,7 дней при ТП и 44,6±3,3 - при ЗП. При ЗП постепенный дебют отмечен в 177 (78,7±2,7%) случаях и только в 48 (21,3±2,7%) - острый. Обращает внимание значительная частота острых дебютов при туберкулезе - 178 (44,4±2,5%). Однако и для этого заболевания типичнее ($p<0,01$) оказался постепенный вариант начала - 223 (55,6±2,5%). Необходимо отметить, что острота патологического процесса зависит от интенсивности проявлений и индивидуальной переносимости дискомфорта. В 95,8% наблюдений основными дебютными проявлениями поражений плевры были интоксикация, торакалгия, одышка. Выделение превалирующих симптомов имеет диагностическое значение. Интоксикационный синдром был основным у 71% больных туберкулезом. Противоположные позиции при ЗП - 21% больных. Торакалгии, как

ведущий симптом, отмечены в 43% случаев ЗП и лишь у 25% больных ТП. Оценка дыхательного дискомфорта показывает, что одышка является характерным проявлением ЗП (36%) и нетипична для туберкулеза плевры (4%). Таким образом, развитие болезни с постепенным прогрессированием болевых ощущений и/или одышки является характерным для ЗП. Противоположность - туберкулезные плевриты, при которых, при любом варианте развития, ведущим является синдром интоксикации.

Поражения плевры, как правило, односторонние, а двухсторонние выявляются при ЗП в 12,5% случаев, при ТП - 5%. Адгезивный тип поражения, обусловленный ростом опухоли, встречался у 7,5% больных ЗП, осумкованная жидкость - 15,6%, свободная - 76,9%. Соответствующие изменения при туберкулезе отмечены в 17,2% (фибринозный плеврит), 34,6%, 65,4% случаев соответственно. Частота массивных выпотов (более 1 литра) примерно одинакова при ЗП (57,8%) и ТП (51,2%).

По рентгенограммам, выполненным после удаления плевральной жидкости, у 50,2% больных ЗП и 68,1% - ТП легочной патологии обнаружено не было. Такие плевриты принято называть изолированными [3]. Сравнение изменений, обнаруженных в легком при туберкулезном генезе плеврита (128 пациентов) и злокачественном (112) показывает, что очаговые изменения (9) во всех случаях были обусловлены туберкулезом, а все ателектазы (38) - раком легкого. Выявление округлой тени требовало разграничения между периферическим раком легкого (48) и туберкулезом (16). Причем, вероятность ЗП была достоверно выше ($p<0,001$). При диссеминированных процессах вероятность злокачественного (15) и туберкулезного поражений (15) оказалась равной. Кольцевидная тень при кавернозном туберкулезе обнаружена у 3 пациентов и только однажды при периферическом, распадающемся раке легкого. Наиболее частой рентгенологической находкой при ТП было обнаружение инфильтрата в легком - 85 (66,4%), против 10 (8,9%) при ЗП. В 34 (26%) случаях ЗП патологический процесс с легкого распространялся на лимфатические узлы средостения. У 19 больных определялось изолированное поражение средостения опухолью. Другой рентгенологической находкой, указывающей на метастазирование рака, было выявление деструкций ребер у 4 пациентов, причем у 2 - в сочетании с патологическими переломами.

При торакоцентезе во всех случаях ЗП (208) и ТП (331) удаляли серозную жидкость. В большинстве исследований, выпот был экссудатом (уровень общего белка более 30г/л), исключение - 2,3% больных ТП и 16% - злокачественными плевритами, при которых жидкость имела характеристики трансудата, подтвержденного критериями Лайта [6]. Как вариант серозного выпота, геморагический, получен у 48,8% пациентов с ЗП и только в 5,7% случаев ТП. Клеточный состав экссудата оказался примерно однотипным: лимфоцитарный - 62,6% и 76,7%, нейтрофильный - 21% и 16,6% для ЗП и ТП соответственно. Эозинофильный экссудат достоверно чаще выявлялся при ЗП: 16,4% против 6,7%.

Кроме вероятностных факторов, характеризующих

различные стороны данных заболеваний, более важными представляются прямые, патогномичные симптомы, непосредственно указывающие на конкретное заболевание. К таким симптомам относится обнаружение опухолевых клеток (ОК), микобактерий туберкулеза (МБТ) и туберкулезных гранулем в патологическом материале (плевральный экссудат, откашливаемая мокрота; биоптаты плевры, бронхов и других органов при внеторакальной локализации первичного процесса).

Цитологическое исследование плевральной жидкости при ЗП (208 пациентов) дало следующие результаты: ОК в экссудате обнаружены у 108 (51,9%) больных; 86,1% (93) положительных находок пришлось на серию из трех первых анализов, 2 последующих пункции поднимали результат до 95,3% (103). Результативность метода была приблизительно одинаковой ($p > 0,05$) при серозных (51,2+4,4%, $n=127$) и геморрагических (48,8+5,5%, $n=81$) выпотах и не зависела от лейкоцитарного характера экссудата. Наиболее частым вариантом рака по данным цитологического исследования была аденокарцинома – 69,5% (75). В 101 случае (93,5%) из 108 цитологическое исследование экссудата оказалось решающим методом, позволившим доказать злокачественный генез плеврита. Затраты времени на диагностику в этих случаях составляли 6,3+0,7 (медиана 4,0) дня. Только в двух случаях результат был ложноположительным, а чувствительность метода при ЗП составила 51,9%, специфичность 98%. К сожалению, информативность исследования плевральной жидкости при ТП чрезвычайно мала: единичные случаи обнаружения МБТ бактериоскопией экссудата и 15,2% - культуральным методом. При этом время роста колоний МБТ на питательных средах составляло 2 – 3 месяца.

Наличие плевральной патологии делает логичным выполнение методик, позволяющих провести биопсию плевральных листков: игловую биопсию плевры (ПБ), торакоскопию. ПБ выполнена 323 больным ТП и 79 – ЗП. Гистологическое исследование биоптатов было результативным у 261 (80,8%) пациента ТП и 48 (60,8%) - ЗП. Информативность ПБ при туберкулезе была максимальной при наличии свободной жидкости, снижаясь по мере осумкования и организации. Максимальные различия ($p < 0,01$) в возможностях метода обнаружены при свободном выпоте (85,6+2,7%, $n=174$) и адгезивном плеврите (68,9+5,9%, $n=61$). Обратные соотношения при ЗП: результативность ПБ оказалась достоверно выше ($p < 0,05$) у больных с адгезивными процессами по сравнению с теми, у кого в плевральной полости выявлялась жидкость: 85,7+9,7% ($n=14$) против 55,4+6,2% ($n=65$). Возможно, что отсутствие выпота объясняется злокачественным ростом по плевральным листкам и облитерацией плевральной полости опухолевыми массами. Необходимо отметить, что при обоих заболеваниях повторные ПБ повышали общую результативность метода на 5,1 - 6,8%. В конечном счете, чувствительность методики составила 80,8%, специфичность 99,2% при ТП, 60,8%, 100% - при ЗП. Время ответа составляло 4,8+0,2 (медиана 4,0) дня. У 20% больных ЗП и 65% - при ТП игловая биопсия оказа-

лась основным методом верификации диагноза.

Основным показанием к проведению диагностической фибробронхоскопии (ФБС) является подозрение на центральный рак легкого. В исследовании сделана попытка расширить показания и оценить эффективность метода при различных поражениях плевры. При ЗП бронхологическое исследование выполнено 142 пациентам. Прямые признаки рака бронха в виде разрастания опухолевой ткани отмечены у 53 (37,3%) больных. При этом рентгенологическое исследование выявляло наличие долевого ателектаза у 20 (37,7%), круглой тени - 14 (26,4%), инфильтрата - 5 (9,5%), диссеминации - 1 (1,9%). В 13 (24,5%) случаях изменений в паренхиме легких не обнаруживали. На момент исследования у 19 (35,9%) больных из 53 злокачественность плеврита была доказана другими методами: обнаружением ОК в экссудате (17 пациентов), мокроте (1) и биоптате плевры (1). В этих случаях бронхологическое исследование носило уточняющий характер. Таким образом, только у 34 (15,1%) пациентов в группе ЗП ФБС имела решающее значение в определении злокачественности процесса. При ТП из 199 случаев выполнения ФБС, только у 2 (1%) пациентов с патологией в легком (инфильтрат, диссеминация) удалось диагностировать туберкулез. Результат достигнут за счет проведения бронхоальвеолярного лаважа (1) и чрезбронхиальной биопсии легкого (1) при отсутствии визуальных признаков поражения бронхов.

Необходимо учитывать, что в зависимости от конкретной ситуации в диагностике плевритов использовались и другие методы. Так злокачественность процесса у 10 больных была доказана цитологическим исследованием мокроты, 1 - асцитической жидкости, 1 - мочи. Биопсия периферических лимфатических узлов позволила выявить метастазы рака у 7 пациентов. Из трех случаев торакоскопии, выполненной при ЗП, два оказались информативными. Результативными были трансторакальная пункция легочного образования (1 случай), медиастиноскопия (1), лопароскопия (1), резекция ребра (1), биопсия кожного узла (1). В трех случаях злокачественность поражения подтверждена на аутопсии. Важную роль играют методики, направленные на поиск первичной опухоли и ее метастазов во внутренних органах. Проведение фиброгастроудоденоскопии позволило выявить рак желудка у 3 больных. Исследование выполнялось при наличии у больного жалоб на диспепсию, боль в эпигастриальной области. Ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости было эффективным у 19 больных. Визуальная картина соответствовала раку почки (10), печени (5), поджелудочной железы (2), яичников (2). В 5 (2,2%) случаях это исследование оказалось единственным важным для постановки диагноза.

В конечном счете, из 225 пациентов прямые доказательства болезни - ОК или опухолевая ткань в исследуемом материале - получены у 209 (92,9%). В 16 (7,1%) случаях основанием для диагноза стали косвенные симптомы, главный из которых быстро прогрессирующее течение болезни при исключении других заболеваний. При этом типичная рентгенологическая семиотика рака лег-

кого отмечена у 11 пациентов: круглая тень с бугристыми контурами (6), множественные круглые тени с четкими контурами (5). В 5 случаях при отсутствии изменений в легких данные УЗИ указывали на рак почки.

Что касается ТП, решающими для диагностики у 310 (77,3%) больных стали ПБ (261), культуральный метод (27); бактериоскопическое исследование мокроты (16), эксудата (1) и бронхиальных смывов (1), чрезбронхиальная биопсия легкого (1), биопсия надключичного лимфоузла (1), диагностическая торакотомия (1), аутопсия (1). В этих случаях туберкулез плевры доказан достоверными симптомами: обнаружением МБТ в исследуемом материале, туберкулезных гранул в биоптатах плевры. У остальных 91 (22,7%) – диагноз базировался на анализе косвенных симптомов, исключении других заболеваний, эффективности противотуберкулезной терапии, и результатах последующего наблюдения.

Оценка эффективности тест - терапии туберкулеза включала динамику основных клинических проявлений болезни и накопления плеврального выпота. Выпот при ТП ликвидирован у всех 316 (96,3%) больных, закончивших интенсивную фазу лечения в СПЦ. Срок разрешения плеврального выпота составил 15,3±1,0 дня с момента госпитализации. При этом к концу второй недели лечения выпот ликвидирован только у 62% (196) больных, у 8% (25) - экссудация в плевральную полость сохранялась более 1 месяца. У 260 (82,3%) больных ТП для ликвидации выпота потребовалось от 1 до 4 процедур.

При ЗП выпот рецидивировал у 88,5% (184) больных, а разрешение выпота к моменту выписки отмечено лишь в 11,5% (24) случаев. У 81,3% больных ЗП торакцентез выполнялся от 1 до 3 раз, а количество жидкости, удаляемой за одну пункцию, в среднем составляло 0,75±0,04 л (n=208), против 0,41±0,02 л (n=328) при ТП. Очевидны существенные различия при типичном течении заболеваний. Вполне прогнозируемы диагностические затруднения у значительной части больных ЗП, выпот у которых удалось ликвидировать, а также в случаях длительного накопления экссудата у пациентов с ТП. С другой стороны, и быстрое, до двух недель, исчезновение плеврального выпота может стать ошибочным аргументом против обоих из рассматриваемых заболеваний.

К сожалению, оценка ситуации по совокупности косвенных симптомов является неточной. В этом отношении демонстративны данные катамнеза 17 пациентов, выписанных из СПЦ в диагностическую группу противотуберкулезного диспансера в связи с быстрой нормализацией общего состояния и прекращением экссудации. В этих случаях причина плеврита осталась неустановленной или были сомнения в правильности диагноза. В сроки до трех месяцев у всех больных отмечены рецидивы плеврального выпота. При повторной госпитализации у 12 - диагностирован туберкулез, 5 - злокачественный плеврит.

Логичным завершением обследования является установление нозологической формы и шифровка в соответствии с международным классификатором болезней (МКБ - 10). Злокачественный плеврит у 203 (90,2%) боль-

ных был обусловлен метастазированием в плевру рака различных локализаций (С38.4). В 20 (8,9%) случаях обнаружена злокачественная мезотелиома плевры (С45.0). У 2 (0,9%) пациентов диагностирован лимфогранулематоз (С81). Рак легкого (С34), как причина плеврита, обнаружен у 45,8% (93) больных первой группы.

Основной клинической формой туберкулеза оказалась изолированный туберкулезный плеврит (А15.6; А16.5) – 68,1% (273). У остальных 128 (31,9%) пациентов ТП был осложнением легочного процесса (А15), из них инфильтративный туберкулез выявлен у 85 (66,4%), туберкулома – 16 (12,5%), диссеминированный – 15 (11,7%), очаговый – 9 (7,0%), кавернозный – 3 (2,4%).

Результаты и обсуждение

Клиническая характеристика обсуждаемых заболеваний является важной частью верификации диагноза. Но, отдавая должное искусству отдельного врача, следует отметить, что лечебно-диагностический процесс технологичен и результат достигается взаимодействием специалистов различного профиля (рентгенолог, патоморфолог, цитолог, торакальный хирург). Поэтому не менее важными представляются методы оптимальной организации помощи пациентам с плевральной патологией. Административным ресурсом стало создание на базе клиники специализированного подразделения с минимально необходимым штатом медперсонала (приказ ГУЗ г. Новокузнецка № 439 от 13.12.1997). Отбор пациентов осуществляется через консультативный центр и активные консультации фтизиатров в муниципальных лечебных учреждениях. Ведение больных формализовано алгоритмом действий врача [1] в зависимости от конкретной ситуации. Клиническая ситуация – это комплекс вероятностных факторов, включая возраст больных, пол, профессиональную вредность, данные анамнеза, обследования, эпидемиологические аспекты. Например, наличие изолированного плеврита у пациента в возрасте до 40 лет. Вероятность ТП составляет 75,7%. При тех же условиях геморрагический характер выпота у больных старше 40 лет позволяет прогнозировать ЗП в 59,0% случаев, а в возрасте от 60 и старше эта цифра увеличивается до 77,2%. Статус может меняться в зависимости от эффекта тест - терапии, динамики накопления экссудата. Ситуация определяет выбор оптимальных методик для поиска абсолютно специфичных симптомов. Как было показано, наиболее эффективными при ЗП являются цитологическое исследование экссудата, ФБС (при наличии рентгенологических находок в легких), игловая биопсия плевры, при туберкулезе – ПБ. При отсутствии однозначного результата в данной ситуации возникают затруднения. Методом исключения становится назначение терапии курабельного заболевания (туберкулеза), динамическое наблюдение, данные катамнеза. В нашем исследовании пробная терапия назначалась лишь 25 (11,1%) пациентам с онкологической патологией. Чаще всего это было обусловлено отказом больных от инвазивных вмешательств. Сроки госпитализации в данной группе составляли от 1 до 3 месяцев. С учетом таких затрат времени показатели

койко-дня и во всей группе больных ЗП не выглядят благополучными - 17,9+1,2 (медиана 13,0), что требует поиска и внедрения надежных маркеров болезни. В тоже время, у абсолютного большинства пациентов СПЦ (91,0%) сроки верификации диагноза составляют 10,4+2,0 дня, а доля идиопатических плевритов – 7%.

Выводы

1. В типичных случаях злокачественность поражения плевры отличает отсутствие симптомов воспалительной интоксикации, прогрессирующая одышка и/или торакалгии, неясная и геморагический характер экссудата. В этой группе отмечается высокая чувствительность и специфичность цитологического исследования экссудата (51,9% и 98%), игловой биопсии плевры (60,8% и 100%). У 65% больных туберкулезом основным методом верификации плеврита является игловая биопсия (80,8% и 99,2%).

2. Схожесть клинических проявлений, при неспецифическом результате ПБ или отказе больного от биопсийного исследования, предполагает поиск эффективных кри-

териев исключения: тест-терапия туберкулеза, организационные методы (алгоритмы; наблюдение в диагностической группе противотуберкулезного диспансера).

3. Для эффективной диагностики поражений плевры существенное значение имели структурные изменения (создание СПЦ); стандартизированный алгоритмом подход к ведению больных.■

Варин А.А., к. м. н., доцент каф. фтизиопульмонологии ГОУ ДПО «НГИУВ», г. Новокузнецк; Голубев Д.Н., профессор, д. м. н., директор ФГУ «Уральский НИИ фтизиопульмонологии» Минздравсоцразвития России, г. Екатеринбург; Ханин А.Л., профессор, зав. каф. фтизиопульмонологии ГОУ ДПО «НГИУВ», г. Новокузнецк; Автор, ответственный за переписку - Варин Александр Александрович, 654040, г. Новокузнецк, Кемеровская область, ул. Строителей 5, ГОУ ДПО «Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей» МЗ и СР РФ, кафедра фтизиопульмонологии.т/факс: (3843)-45-42-19, тел. 45-48-73; e-mail: otk_nktb@bk.ru

Литература:

1. Варин А. А., Стрелис А. К., Ханин А. Л. Заболевания плевры. Томск: Красное знамя; 2003. 144с.
2. Стогова Н. А., Тютин Н. С. Общие принципы выявления больных и верификации диагноза при туберкулезном плеврите. Проблемы туберкулеза и болезней легких 2007; 2: 14-7.
3. Соколов В. А. Плевриты. Екатеринбург: Баско; 1998. 240с.
4. Маскелл Н. А., Бутланд Р. Дж. А. Рекомендации Британского Торакального общества (BTS) по обследованию взрослых больных с односторонним плевральным выпотом. Совместно с Группой по болезням плевры Британского Торакального общества, подгруппой Комитета по стандартам медицинской помощи Британского Торакального общества. Пульмонология 2006; 2: 13-26.
5. Ferrer J. Pleural tuberculosis. Eur Respir J 1997; 10: 942-7.
6. Light R. W. Diagnostic principles in pleural disease. Eur Respir J 1997; 10: 476-81.
7. Ханин А. Л., Варин А. А. Врачебные ошибки в ведении больных с заболеваниями плевры. Клин. мед. 1999; 3: 20-2.