



О. С. Шевченко,
Р. С. Шевченко,
П. И. Потейко,
О. А. Погорелова

Харьковский национальный
медицинский университет

Харьковская медицинская
академия последипломного
образования

© Коллектив авторов

ПЛЕВРАЛЬНЫЕ ВЫПОТЫ: СЛОЖНОСТИ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ – ЧАСТЬ II

Резюме. Плевральные выпоты являются довольно частым осложнением различных заболеваний. Однако несмотря на их распространенность, диагностика и дифференциальная диагностика выпотов остается сложной задачей. Наличие плеврального выпота может быть подтверждено рентгенологически, а также с помощью КТ и УЗИ. Однако для назначения адекватной терапии недостаточно просто установить наличие выпота – необходимо провести дифференциальную диагностику трансудата и экссудата и определить этиологию выпота. В данной статье систематизированы особенности жалоб, анамнеза, рентгенологической картины, УЗИ и КТ диагностики, анализа плевральной жидкости при различных патологических состояниях. Рассмотрены диагностические биохимические маркеры, позволяющие установить этиологию выпота. Только комплексный подход и учет маркеров патологических процессов позволит своевременно правильно поставить диагноз и назначить лечение.

Ключевые слова: плевральный выпот, диагностика, биохимические маркеры.

Дифференциальная диагностика трансудата и экссудата

Первый шаг в диагностике плевральных выпотов – определить трансудат это или экссудат. Критерии Лайта (табл. 6) [1] помогают провести дифференциальную диагностику основываясь на уровне ЛДГ и белка и их соотношения в выпоте и в плазме крови. Трансудат характерен для системных заболеваний, таких как сердечная недостаточность, цирроз печени, почечная недостаточность. Экссудат чаще является результатом локальных заболеваний

[1], чаще всего пневмоний, ТБ, онкопатологии (табл. 7) [16].

Критерии Лайта остаются золотым стандартом дифференциальной диагностики экссудата и трансудата более 30 лет. Однако в ходе терапии диуретиками количество белка и ЛДГ в трансудате увеличивается [17]. Поэтому у пациентов с сердечной недостаточностью критерии Лайта следует дополнить уровнем альбумина (>1,2 г/дл) и мозгового натрийуритического пептида [19], у пациентов с циррозом печени – отношением альбуминов плевральной жидкости к альбуминам крови (<0,6) [18].

Таблица 5

Дополнительные исследования плевральной жидкости

Показатель	Значения	Предполагаемый диагноз	Комментарии
Амилаза	>верхней границы нормы	Онкопатология (<20%), панкреатит, разрыв пищевода	При онкопатологии и разрыве пищевода повышается слюнной тип амилазы
Холестерол	>45-60 мг/дл	Экссудат	Повышается при хилотораксе и псевдохилотораксе
Посев	+	Инфекция	
$\frac{Ht_{жидкости}}{Ht_{крови}}$	$\geq 0,5$	Гемоторакс	Чаще возникает при травме груди
ИФН		ТБ	
Мозговой натрий-уритический пептид	>1500 пг/мл	Сердечная недостаточность	Показатель особенно необходим у пациентов с сердечной недостаточностью
pH	<7,2	Осложненный параневмонический выпот или эмпиема, онкопатология (<10%), ТБ (<10%), разрыв пищевода	
ПЦР	+	Инфекция	Для идентификации МБТ чувствительность составляет 40-80%
Триглицериды	>110 мг/дл (1,24 ммоль/л)	Хилоторакс	Хилоторакс может быть обусловлен лимфомой или травмой
Опухолевые маркеры		Онкопатология	



Таблица 6

Критерии Лайта для дифференциальной диагностики транссудата и экссудата

Для экссудата характерны один или более из нижеперечисленных критериев
Отношение белка в выпоте к белку в плазме крови $>0,5$
Отношение ЛДГ в выпоте к ЛДГ плазмы крови $>0,6$
ЛДГ в плевральном выпоте $>2/3$ от верхней границы нормы ЛДГ плазмы крови

Вид плевральной жидкости

Внешний вид плевральной жидкости является важной диагностической информацией. Красноватая плевральная жидкость указывает на наличие крови (онкопатология, травма, ТЭЛА), коричневатый цвет говорит о том, что кровь присутствовала в плевральном выпоте длительное время. Черный плевральный выпот может быть обусловлен *Aspergillus niger* или *Rhizopus oryzae* или же массивным кровотечением при метастатической карциноме или меланоме. Мутная плевральная жидкость может быть следствием повышенного цитоза (пироторакс) или повышенного содержания липидов (хилоторакс или псевдохилоторакс). При центрифугировании гнойного выпота верхний слой становится чистым. Запах также важен для установления этиологии выпота. Гнилостный запах характерен для анаэробной инфекции, запах мочевины — для уринооторакса [1]. Не смотря на то, что водянистый характер выпота должен указывать на транссудат, на самом деле только около 13% транссудатов имеют водянистый характер [20].

Таблица 7

Причины транссудатов и экссудатов

Встречаемость	Экссудаты	Транссудаты
Часто	Онкопатология	Недостаточность левого желудочка
	Парапневмонические выпоты	Цирроз печени
	ТБ	
Менее часто	ТЭЛА	Гипоальбуминемия
	Ревматоидный артрит или другой аутоиммунный плеврит	Перитонеальный диализ
	Злокачественный асбестоз	Гипотиреозидизм
	Панкреатит	Нефротический синдром
	Инфаркт миокарда	Митральный стеноз
	Состояние после аортокоронарного шунтирования	
Редко	Синдром желтых ногтей	Констриктивный перикардит
	Другие расстройства лимфатической системы (лимфангиолейомиоматоз)	Уринооторакс
	Лекарственные средства	Синдром Мейгса
	Грибковые инфекции	

Анализ плевральной жидкости

Лейкоцитарная формула плевральной жидкости. У пациентов с экссудатом лейкоцитарная формула плевральной жидкости зачастую является ключом к установлению этиологии выпота. Плевральные экссудаты с преобладанием полиморфноядерных лейкоцитов ($>50\%$) указывают на острый процесс — парапневмонический выпот, ТЭЛА, вирусная инфекция, заболевания ЖКТ, асбестоз, онкопатология, ТБ. Экссудат с преобладанием мононуклеаров ($>50\%$) указывает на хронический процесс, а также онкопатию, ТЭЛА, состояние после аортокоронарного шунтирования, ТБ. Причинами эозинофильных ($>10\%$) экссудатов могут быть попадание воздуха или крови в плевральную полость, а также онкопатология, пневмония, ТБ, ТЭЛА, асбестоз, реакция на лекарственные средства, глистная инвазия, синдром Черджа-Стросса [1, 21].

рН. При измерении рН плевральная жидкость не должна контактировать с воздухом (приводит к \uparrow рН), анализ должен быть проведен с помощью газового анализатора (кроме гнойного выпота [22]) в течение часа от получения жидкости. Уровень рН могут понижать наличие гепарина или лидокаина в шприце. Проведение анализа больше чем через 4 часа также может привести к неверным результатам [23].

Уровень рН плевральной жидкости может снижаться из-за повышенной выработки кислот клетками плевральной жидкости и бактериями (например парапневмонический выпот, эмпиема, разрыв пищевода) или из-за нарушения функционирования плевральной мембраны, что блокирует перенос H^+ из плевральной жидкости в кровотоки (например, при онкопатологии ТБ, ревматоидном плеврите) [3]. $pH \leq 7,2$ при парапневмоническом экссудате ассоциировано с плохим прогнозом и свидетельствует о том, что требуется эвакуация выпота или постановка дренажа [1]. $pH \leq 7,3$ у пациентов с онкопатологией связано с повышенным цитозом и худшим прогнозом по сравнению с пациентами с нормальным рН [24].

Глюкоза. Плевральный выпот с низким содержанием глюкозы (<60 мг/дл) также имеет низкий рН ($<7,2$) и высокий уровень ЛДГ. Низкое содержание глюкозы в плевральном выпоте обычно связано с парапневмоническим выпотом, онкопатологией, ТБ, ревматоидным плевритом, реже — с гемотораксом, парагонимозом, синдромом Черджа-Стросса, волчаночным плевритом [1, 2].

Аденозин деаминаза. Аденозин деаминаза катализирует превращение аденозина в инозин. Повышение $> 40-45$ ЕД/л обычно указывает на ТБ плеврит (АДА 2) [1], однако может

также наблюдаться при ревматоидном плеврите или эмпиеме. При особо высоком повышении (>250 ЕД/л) в первую очередь следует заподозрить эмпиему или лимфому [25].

Амилаза. Превышение нормального уровня (100-300 ЕД/л) и отношения выпот/кровь >1,0 наблюдается при панкреатите, разрыве пищевода, онкопатологии [26].

Триглицериды. Хилоторакс – «молочный» экссудат с высоким содержанием триглицеридов (>110 мг/дл). При содержании триглицеридов < 50 мг/дл хилоторакс можно исключить. При содержании триглицеридов 50-110 мг/дл, а также у истощенных пациентов необходим анализ липопротеинов.

C-реактивный белок. Содержание СРБ > 45 мг/л указывает на парапневмонический экссудат, > 100 мг/дл – на осложненный парапневмонический выпот [28].

Прокальцитонин. Прокальцитонин – маркер системной бактериальной инфекции. При парапневмонических выпотах уровень прокальцитонина в выпоте и в плазме крови выше, чем при онкопатологии или ТБ [29], однако он не позволяет дифференцировать осложненные и неосложненные парапневмонические выпоты [30], что снижает его диагностическую ценность.

Мозговой натрийуритический пептид. Мозговой натрийуритический пептид – нейрого르몬, высвобождаемый кардиомиоцитами желудочков в ответ на повышение давления или объема. Позволяет диагностировать плевральные выпоты сердечного генеза с чувствительностью и специфичностью 94%, позволяет выявлять 80% трансудатов, пропущенных по критериям Лайта. В связи с высоким уровнем корреляции его содержания в плазме крови и в выпоте, нет необходимости исследовать уровень мозгового натрийуритического пептида в плевральной жидкости при его повышенном уровне в крови. Граничное значение составляет 1500 пг/мл.

Опухолевые маркеры. Некоторые опухолевые маркеры (СЕА, СА 125, СА 15-3, CYFRA 21-1) имеют низкую чувствительность (< 30 %) при 100% специфичности. Однако их комбинированное определение имеет чувствительность, сходную с цитологическим исследованием плевральной жидкости (~ 50 %). Недавно появились данные об успешном использовании мезотелина и фибулина-3 как маркеров мезотелиомы. Однако определение онкомаркеров все еще не может заменить цитологическое исследование плевральной жидкости [3].

Цитологический анализ плевральной жидкости

Точность цитологического исследования плевральной жидкости составляет 60 % (40-87%). На нее влияет ряд факторов:

1) Обнаружение злокачественных клеток при ХСН, ТЭЛА, пневмонии, блокаде лимфооттока, гипопроотеинемии, воздействии лекарственных средств и лучевой терапии;

2) тип опухоли (чаще положителен при аденокарциноме, чем при саркоме);

3) тип исследуемого образца (чаще положителен при сочетании мазка и биопсии);

4) повторные исследования (65% положительных результатов при первом исследовании, 27% - при втором, 5% - при третьем);

5) навыки цитолога; 6) размер опухоли [1, 35].

Для выявления мезотелиомы и аденокарциномы целесообразна комбинация иммуноцитохимических маркеров, включающих эпителиальный мембранный антиген, СЕА, калретинин и тиреоидный фактор транскрипции-1 [19].

Микробиологический анализ плевральной жидкости

Необходимо провести микроскопию (с окраской по Граму) и посев (на аэробную и анаэробную флору) плевральной жидкости. Результаты культурального исследования будут ниже у пациентов, получавших антибиотикотерапию. Посев на среду непосредственно после получения материала позволяет поднять его эффективность с 37,7% до 58,5% [15]. Причиной негоспитальных пневмоний и выпотов чаще являются негруппируемые стрептококки (*S. viridans*, *S. milleri*) и пневмококки, госпитальных – стафилококки (в частности, метициллин-резистентный *S. aureus*), энтерококки и энтеробактерии [3].

При ТБ плевральный выпот культурально положителен менее чем в 40 % случаев, микроскопически – очень редко. Для повышения точности и скорости исследования следует использовать систему ВАСТЕС [1, 36].

Недиагностированные плевральные выпоты после торакоцентеза.

Если анализ плевральной жидкости и КТ грудной полости не позволили установить этиологию выпота, полезными могут оказаться следующие методики.

Наблюдение. Наблюдение является наилучшей тактикой, если у пациента имеется тенденция к выздоровлению, например, при вирусной инфекции. Если плевральная жидкость заново накапливается после терапевтического торакоцентеза через 24-72 часа, следует подумать о трансудате, например вследствие перитонеального диализа, цирроза печени, миграции центрального венозного катетера. Кроме того быстро накапливающийся выпот может свидетельствовать о ангиосаркоме, хилотораксе, злокачественном асците, синдроме Мейгса, ятрогенном гемотораксе [26]. Выпот,



присутствующий более 6 мес. характерен для состояния после аортокоронарного шунтирования, асбестоза, ревматоидного плеврита, лимфангиолейомиоматоза (хилоторакс), синдрома желтых ногтей [3].

Бронхоскопия. Бронхоскопия применяется в следующих случаях: 1) инфильтраты в легких; 2) кровохарканье; 3) массивный плевральный выпот; 4) смещение средостения в сторону выпота [1].

Биопсия плевры. Плевральная биопсия позволяет установить туберкулезный или злокачественный плеврит. Однако используется она редко, т.к. туберкулезный плеврит позволяет установить уровень АДА > 40 ЕД/л, а для злокачественного процесса чувствительность слепой плевральной биопсии составляет около 20% (для пациентов с отрицательным цитологическим исследованием выпота) [2, 37].

Более высокую диагностическую ценность имеет КТ-ассистированная биопсия.

Наиболее высокую диагностическую ценность имеет биопсия при торакоскопии; кроме того торакоскопия позволяет выполнить лечебные манипуляции (плевротомия, полное удаление выпота) [3]. Торакоскопия выполняется только в случае, если менее инвазивные процедуры не дали результата. Злокачественный

плевральный выпот следует заподозрить в случае, если: 1) симптоматика длится более месяца; 2) отсутствует лихорадка; 3) в выпоте присутствует кровь; 4) КТ свидетельствует в пользу опухоли (новообразование в легких или на плевре, ателектаз, лимфаденопатия). Однако даже несмотря на проведенную торакоскопию у 12% (5/142) пациентов с изначальным диагнозом неспецифический плеврит / фиброз была диагностирована мезотелиома по прошествии в среднем 9,8 мес.

Вывод.

У пациентов с анамнезом, жалобами и объективными данными, позволяющими заподозрить плевральный выпот, необходимо проведение рентгенографии и УЗИ грудной полости. Анализ плевральной жидкости позволяет провести дифференциальную диагностику между транссудатом и экссудатом, установить этиологию плеврального выпота. Устранение транссудата предполагает лечение фонового заболевания. В случае, если рутинные диагностические методы не позволили установить этиологию экссудата, необходимо применение дополнительных диагностических методов: наблюдение, бронхоскопия, плевральная биопсия, в т.ч. с торакоскопией. Диагностический алгоритм представлен в рис. 1.

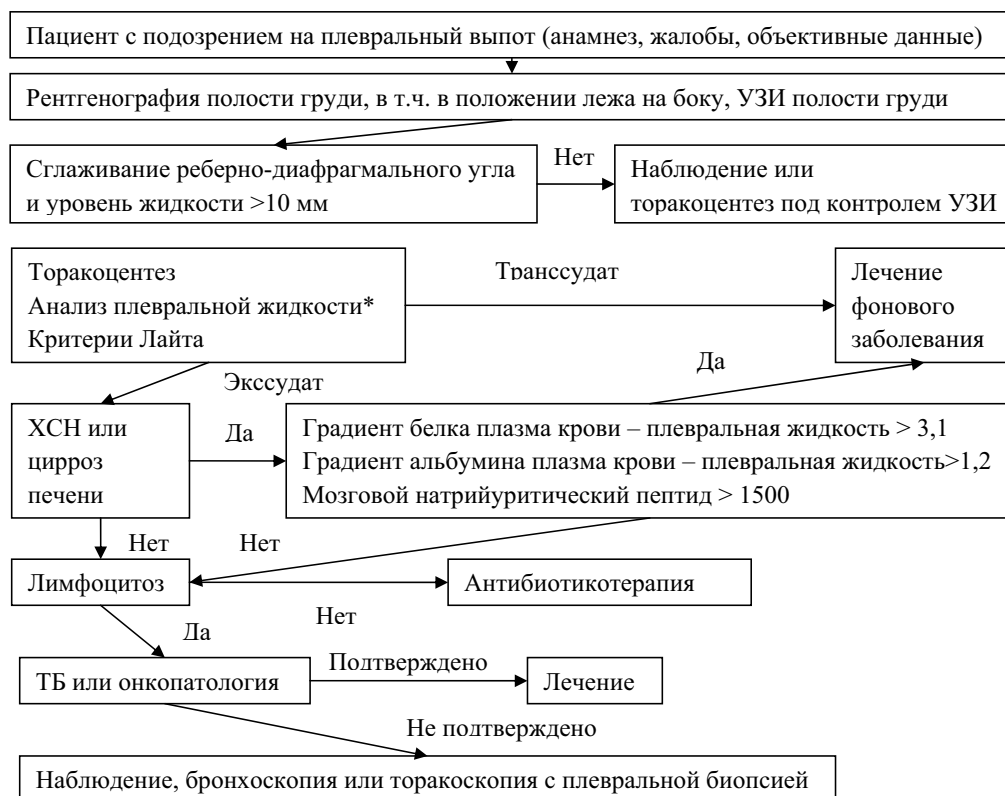


Рис. 1. Алгоритм диагностики плевральных выпотов

* Анализ плевральной жидкости включает белок, ЛДГ плевральной жидкости и плазмы крови, вид, эритроциты, лейкоциты или лейкоцитарную формулу, pH, глюкозу, амилазу, холестерол, триглицериды, цитологическое исследование, мазок по Цилю-Нильсену, посев для определения МБТ, ПЦР для определения МБТ, окраску по Граму, рутинный посев, определение СЕА и АДА



ЛИТЕРАТУРА

1. Light RW. *Pleural diseases*. 6th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2013.
2. Light RW. Pleural effusions. *Med Clin North Am* 2011;95:1055-70.
3. Porcel JM, Light RW. Pleural effusions. *Dis Mon* 2013;59:29-57.
4. Diaz-Guzman E, Budev MM. Accuracy of the physical examination in evaluating pleural effusion. *Cleve Clin J Med* 2008;75:297-303.
5. Brims FJ, Davies HE, Lee YC. Respiratory chest pain: diagnosis and treatment. *Med Clin North Am* 2010;94:217-32.
6. Froudarakis ME. Diagnostic work-up of pleural effusions. *Respiration* 2008;75:4-13.
7. Porcel JM, Vives M. Etiology and pleural fluid characteristics of large and massive effusions. *Chest* 2003;124:978-83.
8. Brixey AG, Luo Y, Skouras V, Awdankiewicz A, Light RW. The efficacy of chest radiographs in detecting parapneumonic effusions. *Respirology* 2011;16:1000-4.
9. Qureshi NR, Gleeson FV. Imaging of pleural disease. *Clin Chest Med* 2006;27:193-213.
10. Qureshi NR, Rahman NM, Gleeson FV. Thoracic ultrasound in the diagnosis of malignant pleural effusion. *Thorax* 2009; 64:139-43.
11. Yilmaz U, Polat G, Sahin N, Soy O, Gulay U. CT in differential diagnosis of benign and malignant pleural disease. *Monaldi Arch Chest Dis* 2005;63:17-22.
12. Patel IJ, Davidson JC, Nikolic B, Salazar GM, Schwartzberg MS, Walker TG, et al. Consensus guidelines for periprocedural management of coagulation status and hemostasis risk in percutaneous image-guided interventions. *J Vasc Interv Radiol* 2012;23:727-36.
13. Raptopoulos V, Davis LM, Lee G, Umali C, Lew R, Irwin RS. Factors affecting the development of pneumothorax associated with thoracentesis. *AJR Am J Roentgenol* 1991;156:917-20.
14. Jones PW, Moyers JP, Rogers JT, Rodriguez RM, Lee YC, Light RW. Ultrasound-guided thoracentesis: is it a safer method? *Chest* 2003;123:418-23.
15. Menzies SM, Rahman NM, Wrightson JM, Davies HE, Shorten R, Gillespie SH, et al. Blood culture bottle culture of pleural fluid in pleural infection. *Thorax* 2011;66:658-62.
16. Hooper C, Lee YC, Maskell N; BTS Pleural Guideline Group. Investigation of a unilateral pleural effusion in adults: British Thoracic Society Pleural Disease Guideline 2010. *Thorax* 2010;65 Suppl 2:ii4-17.
17. Romero-Candeira S, Fernandez C, Martin C, Sanchez-Paya J, Hernandez L. Influence of diuretics on the concentration of proteins and other components of pleural transudates in patients with heart failure. *Am J Med* 2001;110:681-6.
18. Bielsa S, Porcel JM, Castellote J, Mas E, Esquerda A, Light RW. Solving the Light's criteria misclassification rate of cardiac and hepatic transudates. *Respirology* 2012;17:721-6.
19. Porcel JM. Pleural fluid biomarkers: beyond the Light criteria. *Clin Chest Med* 2013;34:27-37.
20. Villena V, Lopez-Encuentra A, Garcia-Lujan R, Echave-Sustaeta J, Martinez CJ. Clinical implications of appearance of pleural fluid at thoracentesis. *Chest* 2004;125:156-9.
21. Kalomenidis I, Light RW. Eosinophilic pleural effusions. *Curr Opin Pulm Med* 2003;9:254-60.
22. Putnam B, Elahi A, Bowling MR. Do we measure pleural fluid pH correctly? *Curr Opin Pulm Med* 2013;19:357-61.
23. Mishra EK, Rahman NM. Factors influencing the measurement of pleural fluid pH. *Curr Opin Pulm Med* 2009;15:353-7.
24. Heffner JE, Heffner JN, Brown LK. Multilevel and continuous pleural fluid pH likelihood ratios for evaluating malignant pleural effusions. *Chest* 2003;123:1887-94.
25. Porcel JM, Esquerda A, Bielsa S. Diagnostic performance of adenosine deaminase activity in pleural fluid: a single-center experience with over 2100 consecutive patients. *Eur J Intern Med* 2010;21:419-23.
26. Sahn SA. Getting the most from pleural fluid analysis. *Respirology* 2012;17:270-7.
27. Skouras V, Kalomenidis I. Chylothorax: diagnostic approach. *Curr Opin Pulm Med* 2010;16:387-93.
28. Porcel JM, Bielsa S, Esquerda A, Ruiz-Gonzalez A, Falguera M. Pleural fluid C-reactive protein contributes to the diagnosis and assessment of severity of parapneumonic effusions. *Eur J Intern Med* 2012;23:447-50.
29. Lee SH, Lee EJ, Min KH, Hur GY, Lee SY, Kim JH, et al. Procalcitonin as a diagnostic marker in differentiating parapneumonic effusion from tuberculous pleurisy or malignant effusion. *Clin Biochem* 2013;46:1484-8.
30. Porcel JM, Vives M, Cao G, Bielsa S, Ruiz-Gonzalez A, Martinez-Iribarren A, et al. Biomarkers of infection for the differential diagnosis of pleural effusions. *Eur Respir J* 2009;34:1383-9.



ПЛЕВРАЛЬНІ ВИПОТИ:
СКЛАДНОСТІ
ДИФЕРЕНЦІЙНОЇ
ДІАГНОСТИКИ —
ЧАСТИНА II

*О. С. Шевченко,
Р. С. Шевченко,
П. І. Потейко,
О. А. Погорєлова*

Резюме. Плевральні випоти є досить частим ускладненням різних захворювань. Однак незважаючи на їх поширеність, діагностика та диференціальна діагностика випотів залишається складним завданням. Наявність плеврального випоту може бути підтверджена рентгенологічно, а також за допомогою КТ і УЗД. Однак для призначення адекватної терапії недостатньо просто встановити наявність випоту - необхідно провести диференціальну діагностику транссудату і ексудату та визначити етіологію випоту. У даній статті систематизовані особливості скарг, анамнезу, рентгенологічної картини, УЗД і КТ діагностики, аналізу плевральної рідини при різних патологічних станах. Розглянуто діагностичні біохімічні маркери, що дозволяють встановити етіологію випоту. Тільки комплексний підхід і врахування маркерів патологічних процесів дозволить своєчасно правильно поставити діагноз і призначити лікування.

Ключові слова: *плевральний випіт, діагностика, біохімічні маркери.*

PLEURAL EFFUSIONS:
THE COMPLEXITY OF
DIFFERENTIAL DIAGNOSIS
- PART II

*O. S. Shevchenko,
R. S. Shevchenko,
P. I. Poteyko,
O. A. Pogorelova*

Summary. Pleural effusions are a frequent complication of various diseases. However, despite their prevalence, diagnosis and differential diagnosis of effusions remains a challenge. The presence of pleural effusion can be confirmed radiologically, as well as with CT and ultrasound. However, to prescribe the appropriate therapy, it is not enough simply to determine the presence of effusion - it is necessary to conduct differential diagnosis of transudate and exudate and determine the etiology of effusion. In this article, the features of complaints, anamnesis, X-ray picture, ultrasound and CT diagnostics, analysis of pleural fluid under various pathological conditions are systematized. Diagnostic biochemical markers, allowing to establish the etiology of effusion, are considered. Only an integrated approach and taking into account the markers of pathological processes will allow to correctly diagnose and prescribe the treatment timely.

Key words: *pleural effusion, diagnostics, biochemical markers*