

Коста Костов
Димитър Калев

ПЛЕВРАТА

Текстове за научна и клинична практика
при плеврални болести

Рецензент
проф. д-р Златан Златанов д.н.

София
2006



АВТОРИ

Валерия Калева, д-р, д.м.

Клиника по детска онкохематология, Медицински университет – Варна, Университетска болница „Св. Марина“, Варна

Владимир Николов, д-р

Клиника по компютърна и магнитнорезонансна томография, Военномедицинска академия, София

Данаил Петров, д-р, д.м., доцент

Клиника по гръдна хирургия, Медицински университет – София, ДУУББ

Даниел Костов, д-р, д.м., доцент

Клиника по обща хирургия, Военноморска болница, Варна

Деян Йорданов, д-р, д.м., доцент

Клиника по гръдна хирургия, Военномедицинска академия, София

Димитър Калев, д-р, д.м.

Медицински университет – Варна, Първа клиника по пулмология, Университетска болница „Св. Марина“, Варна

Иван Красналиев, д-р

Медицински университет – Варна, Център по обща и клинична патология, Университетска болница „Св. Марина“, Варна

Камен Янков, д-р, д.м., доцент

Медицински университет – Варна, Втора клиника по пулмология, Университетска болница „Св. Марина“, Варна

Коста Костов, д-р, д.м., доцент

Клиника по белодробни болести, Военномедицинска академия, София

Радослав Радев, д-р, д.м., доцент

Клиника по гръдна хирургия, Медицински университет – Варна, Университетска болница „Св. Марина“, Варна

Росен Маринов, д-р

Белодробно отделение, Пета МБАЛ, София

Румен Ангелов, д-р

Клиника по кардиология, Военномедицинска академия, София



СЪДЪРЖАНИЕ

ПРЕДГОВОР	11
ВМЕСТО РЕЦЕНЗИЯ	13
РЕЧНИК НА ИЗПОЛЗВАНИТЕ СЪКРАЩЕНИЯ	14
ЧАСТ 1	
ТЕОРЕТИЧНИ ОСНОВИ НА ПОДХОДА КЪМ ПЛЕВРАЛНИТЕ БОЛЕСТИ	15
1. ВЪВЕДЕНИЕ В ПЛЕВРАЛНАТА ПАТОЛОГИЯ	17
Коста Костов	
2. МОРФОЛОГИЯ НА ПЛЕВРАТА	21
Коста Костов	
3. РЕНТГЕНОЛОГИЧЕН ОБРАЗ НА ИНТАКТНА ПЛЕВРА	29
Коста Костов	
4. НЯКОИ БЕЗСИМПТОМНИ ПАТОМОРФОЛОГИЧНИ НАХОДКИ ПО ПЛЕВРАТА	34
Коста Костов	
5. ПАТОГЕНЕЗА НА ПЛЕВРАЛНИТЕ ИЗЛИВИ	37
Коста Костов	
6. КЛЕТЪЧНО-БИОЛОГИЧНИ И ИМУНОЛОГИЧНИ ОСНОВИ НА ПЛЕВРАЛНАТА ПАТОЛОГИЯ	42
Димитър Калев	
7. ФИЗИОЛОГИЧНИ ЕФЕКТИ НА ПЛЕВРАЛЕН ИЗЛИВ И ПНЕВМОТОРАКС	48
Коста Костов	
8. ЛОГИСТИЧНИ РЕГРЕСИОННИ МОДЕЛИ В ДИАГНОСТИКАТА НА ПЛЕВРАЛНИ ИЗЛИВИ	52
Димитър Калев	
ЧАСТ 2	
ДИАГНОСТИЧНО И ТЕРАПЕВТИЧНО ПОВЕДЕНИЕ ПРИ ПЛЕВРАЛНИ БОЛЕСТИ	57
1. ГЛАВНИ КЛИНИЧНИ ФЕНОМЕНИ ПРИ ПЛЕВРАЛНИ БОЛЕСТИ	59
Коста Костов, Димитър Калев	
2. ЧЕСТО ЗАДАВАНИ ВЪПРОСИ ПРИ ДИАГНОСТИКА НА ПЛЕВРАЛНИ ИЗЛИВИ	65
Димитър Калев	
3. НАЧАЛНИ ДИАГНОСТИЧНИ СЪПКИ ПРИ ПЛЕВРАЛНИ ИЗЛИВИ	71
Коста Костов, Димитър Калев	
4. ЕТИОЛОГИЧНА ДИАГНОСТИКА НА ВЪЗПАЛИТЕЛНИ БОЛЕСТИ НА ПЛЕВРАТА (ПЛЕВРИТИ)	79
Коста Костов, Димитър Калев	
5. ПЛЕВРАЛНА ТУБЕРКУЛОЗА	97
Димитър Калев	
6. ПЛЕВРАЛНИ ИЗЛИВИ ПРИ ИЗВЪНБЕЛОДРОБНИ БОЛЕСТИ И ИДИОПАТИЧНИ ИЗЛИВИ	117
Коста Костов	
7. ПЛЕВРАЛНИ ИЗЛИВИ ПРИ СЪРДЕЧНИ БОЛЕСТИ	119
Румен Ангелов, Коста Костов	

8 Плеврата

8.	ПЛЕВРАЛНИ ИЗЛИВИ СЛЕД КОРЕМНИ ОПЕРАЦИИ	126
	Даниел Костов, Коста Костов	
9.	ПЛЕВРАЛНИ ИЗЛИВИ ПРИ HIV-ПОЗИТИВНИ ПАЦИЕНТИ	136
	Коста Костов	
10.	ЕТИОЛОГИЧНА ДИАГНОСТИКА НА НЕВЪЗПАЛИТЕЛНИ ПЛЕВРАЛНИ ИЗЛИВИ	137
	Коста Костов, Димитър Калев, Румен Ангелов	
11.	ПОСТПАРТАЛНИ ПЛЕВРАЛНИ ИЗЛИВИ	153
	Димитър Калев	
12.	НЯКОИ ПО-РЕДКИ СИНДРОМИ И БОЛЕСТИ С УЧАСТИЕ НА ПЛЕВРАТА	155
	Коста Костов	
13.	МАЛИГНЕНИ ПЛЕВРАЛНИ ИЗЛИВИ – СТАНДАРТИ ЗА КЛИНИЧНО ПОВЕДЕНИЕ	159
	Димитър Калев	
14.	МАЛИГНЕН МЕЗОТЕЛИОМ НА ПЛЕВРАТА	169
	Димитър Калев, Коста Костов	
15.	ПЛЕВРАЛНИ ИЗЛИВИ ПРИ МАЛИГНЕНИ ХЕМОПАТИИ	186
	Димитър Калев	
16.	ПЛЕВРАЛНИ ИЗЛИВИ В ПЕДИАТРИЧНАТА ПРАКТИКА	195
	Валерия Калева	
17.	ОБРАЗНА ДИАГНОСТИКА НА ПЛЕВРАЛНИТЕ БОЛЕСТИ	202
	Владимир Николов	
18.	ДРУГИ МЕТОДИ ЗА ДИАГНОСТИКА НА ПЛЕВРАЛНИТЕ БОЛЕСТИ	226
	18.1. ТОРАКОЦЕНТЕЗА	226
	Коста Костов, Даниел Костов	
	18.2. РАЗГРАНИЧАВАНЕ НА ЕКСУДАТ ОТ ТРАНСУДАТ	232
	Коста Костов	
	18.3. ДИАГНОСТИЧНА ЦИТОЛОГИЯ НА ПЛЕВРАЛНА ТЕЧНОСТ	235
	Димитър Калев, Иван Красналиев	
	18.4. БАКТЕРИОЛОГИЧНО ИЗСЛЕДВАНЕ ПРИ ПЛЕВРАЛНИ БОЛЕСТИ	282
	Коста Костов	
	18.5. ТУБЕРКУЛИНОВ КОЖЕН ТЕСТ ПРИ СУСПЕКТНА ПЛЕВРАЛНА ТУБЕРКУЛОЗА	285
	Коста Костов	
	18.6. ИМУНОЛОГИЧНИ ИЗСЛЕДВАНИЯ ПРИ ПЛЕВРАЛНИ БОЛЕСТИ	289
	Коста Костов	
	18.7. БИОХИМИЧНИ МАРКЕРИ В ПЛЕВРАЛНА ТЕЧНОСТ	291
	Коста Костов	
	18.8. ФУНКЦИОНАЛНО ИЗСЛЕДВАНЕ НА ДИШАНЕТО И ДРУГИ ПАРАКЛИНИЧНИ ИЗСЛЕДВАНИЯ ПРИ ПЛЕВРАЛНИ БОЛЕСТИ	295
	Коста Костов	
19.	ИНВАЗИВНИ МЕТОДИ ЗА ИЗСЛЕДВАНЕ НА ПЛЕВРАТА	299
	19.1. СЛЯПА ПЕРКУТАННА ПЛЕВРАЛНА БИОПСИЯ	299
	Росен Маринов	
	19.2. МЕДИЦИНСКА ТОРАКОСКОПИЯ	307
	Коста Костов	
	19.3. ДИАГНОСТИЧНО И ТЕРАПЕВТИЧНО ПРИЛОЖЕНИЕ НА ВИДЕО-АСИСТИРАНА ТОРАКОСКОПСКА ХИРУРГИЯ ПРИ ПЛЕВРАЛНИ ИЗЛИВИ	312
	Радослав Радев, Данаил Петров	



19.4. ХИРУРГИЧНА ОТВОРЕНА ПЛЕВРАЛНА БИОПСИЯ	329
Деян Йорданов	
19.5. БРОНХОЛОГИЧНО ИЗСЛЕДВАНЕ ПРИ ПЛЕВРАЛНИ БОЛЕСТИ	329
Коста Костов	
20. ДИФЕРЕНЦИАЛНА ДИАГНОЗА НА ПЛЕВРАЛНИ ИЗЛИВИ	332
Коста Костов	
21. ЛЕЧЕНИЕ НА ПЛЕВРАЛНИТЕ БОЛЕСТИ	333
Коста Костов, Даниел Костов	
22. АНТИМИКРОБНА ХИМИОТЕРАПИЯ НА УСЛОЖНЕНИ ПАРАПНЕВМОНИЧНИ ПЛЕВРАЛНИ ИЗЛИВИ И ЕМПИЕМ	353
Камен Янков	
23. ХИРУРГИЧНИ ТЕХНИКИ ЗА ЛЕЧЕНИЕ НА НЯКОИ ПЛЕВРАЛНИ БОЛЕСТИ	359
Деян Йорданов	
23.1. ХИРУРГИЧНИ ТЕХНИКИ ПРИ ГНОЙНИ БОЛЕСТИ НА ПЛЕВРАТА	359
23.2. ДЕКОРТИКАЦИЯ	365
ЛИТЕРАТУРА	375
АЗБУЧЕН ПОКАЗАТЕЛ	388



ПРЕДГОВОР

Повече от двадесет години ни дялят от последната монография на български, третираща проблемите на плевралната патология (М. Милчев, З. Златанов, „Болести на плеврата“, 1982). Въпреки това плеврата продължава да поставя трудни клинични задачи. В 15% от случаите те даже остават неразрешими и тогава заболяванията се обозначават с термина идиопатични. С нарастващата честота на туберкулозата и злокачествените болести патологията на плеврата става все по-актуален диагностичен и терапевтичен проблем. В клиничната практика навлязоха нови диагностични (торакоскопия, компютър-томография, биохимични и имунологични тестове) и терапевтични (плевродеза, трансплантация) методи, които обогатиха клиничния инструментариум. Много от старите методи могат да бъдат открити само в исторически монографии. Всичко това подготви издаването на този труд с надеждата да актуализира знанията на българските клиницисти за болестите на плеврата и да бъде полезен в ежедневната практика на студенти, семейни лекари, интернисти, пулмолози и педиатри, към които храним дълбоко уважение.

Монографията е основана на наш дългогодишен опит. От друга страна, тя е аналитичен поглед към европейските и американски стандарти за етиология, диагноза, лечение и прогноза на плевралните заболявания, представяйки ги в прагматичен синтез.

Тази книга е труд, посветен на нашите преподаватели, колеги и състуденти от Медицински университет – Варна, и Военномедицинска академия – София.

Признателни сме на всички наши съавтори. Уважението ни към тях присъства в текстовете и образите на тази книга, които носят техните имена.

Завършваме тези встъпителни думи с дълбока благодарност за примера и подкрепата на нашите Учители – професорите Златан Златанов и Милко Милчев, както и към пионера на българската белодробна цитология – доц. Асен Захариев. И още – с дълбок поклон пред паметта на покойните проф. Станко Петров, acad. Григор Мечков и проф. Ванко Ничев.

Коста Костов
юли 2005 г.



ВМЕСТО РЕЦЕНЗИЯ

В медицинско отношение *плеврата* винаги е била малко загадъчна като участник във физиологичните и патологичните процеси на организма. Ето защо проблемите, свързани с етиологията, патогенезата и особено с диагностиката и лечението на болестите на плеврата, продължават да бъдат актуални за широк кръг лекари с различни специалности.

Трудът на доц. Коста Костов и д-р Димитър Калев е базиран както на един несъмнено критичен анализ на многобройните литературни източници, така и на системни собствени проучвания, дългогодишни лични наблюдения и практическа дейност в областта на диагностиката и лечението на болестите на плеврата. Книгата е модерно структурирана. Представени са както клиничните особености на отделните нозологични единици, така и мястото и значението на класическите и новите диагностични и терапевтични методи. На високо научно ниво са представени и обсъдени и съвременните концепции относно етиологията, патогенезата, диагностиката и лечението на болестите на плеврата. Текстът е сполучливо онагледен с оригинални схеми и образи.

Авторите са известни специалисти в областта на вътрешните болести и пневмологията, което им позволява да представят материала с вещина и отлично познаване на проблемите на основата на своя богат личен опит като клиницисти и учени. Ето защо книгата има несъмнено не само висока научно-теоретична, но и чисто практическа медицинска стойност. Тя ще обогати с нови знания както специалистите, така и общопрактикуващите лекари и ще ги подпомогне в тяхната рутинна практика при решаване на редица клинични проблеми.

Златан Златанов
Варна, октомври 2005 г.

РЕЧНИК НА ИЗПОЛЗВАНИ СЪКРАЩЕНИЯ

Ag	– антиген	AaPO ₂	– алвеоло-артериален градиент на кислорода
AMф	– алвеоларен макрофаг	ACE	– ангиотензин-превръщащ ензим
AMХТ	– антимикробна химиотерапия	ADA	– аденозин-деаминаза
АНА	– антинуклеарни антитела	AUC	– площ под кривата
Ат	– антитяло	AUC	– площ под инхибиторната крива
БАЛ	– бронхоалвеоларен лаваж	BCG	– бацил на <i>Calmette-Guerin</i>
ВАТХ	– видео-асистирана торакоскопска хирургия	CD	– група на диференциация (cluster of differentiation)
ДНК	– дезоксирибонуклеинова киселина	CEA	– карцино-ембрионален антиген
Ео	– еозинофил	C _{max}	– максимална серумна концентрация
Ехо-КГ	– ехокардиография	CMV	– <i>Cytomegalovirus</i>
КТ	– компютърна томография	ELISA	– ензимосвързан имуносорбентен анализ
КТ-ВРС	– компютърна томография с висока разделителна способност	FEV ₁	– форсиран експиратотен обем за 1 секунда
КУБ	– киселино-устойчиви бактерии	FIO ₂	– фракция на O ₂ във вдишан въздух
Ли	– лимфоцит	FRC	– функционален остатъчен капацитет
ЛТБИ	– латентна туберкулозна инфекция	FVC	– форсиран витален капацитет
ММП	– малигнен мезотелиом на плеврата	HE	– хънсфилдова единица
Мо	– моноцит	HIV	– вирус на човешкия имунодефицит
МПИ	– малигнен плеврален излив	IFN	– интерферон
МРТ	– магнитнорезонансна томография	IL	– интерлевкин
Мф	– макрофаг	IU	– международна единица
НСПВС	– нестероидни противовъзпалителни средства	LDH	– лактат-дехидрогеназа
НХЛ	– неходжкинов лимфом	MIC	– минимална инхибираща концентрация
ОРДС	– остър респираторен дистрес синдром при възрастни	NK	– клетки естествени убийци
ПЕТ	– позитрон-емисионна томография	PaCO ₂	– парциално артериално налягане на въглеродния двуокис
ПИ	– плеврален излив	PaO ₂	– парциално артериално налягане на кислорода
ПМН	– полиморфоядрен неутрофил	PC	– <i>Pneumocystis carinii</i>
РНК	– рибонуклеинова киселина	PCR	– реакция на полимеразните вериги
СЕЛ	– системен еритематоден лупус	PPD	– пречистен протеинов дериват
СЗО	– Световна здравна организация	TNF	– тумор-некротизиращ фактор
СПИН	– синдром на придобит имуноен дефицит	TLC	– тотален белодробен капацитет
СУЕ	– скорост на утаяване на еритроцити	pH	– коефициент на алкално-киселинно равновесие
ТКТ	– туберкулинов кожен тест	VC	– витален капацитет
УСГ	– ултрасонография		
ФИД	– функционално изследване на дишането		
ХОББ	– хронична обструктивна белодробна болест		



Част **1**

**ТЕОРЕТИЧНИ ОСНОВИ
НА ПОДХОДА
КЪМ ПЛЕВРАЛНИТЕ БОЛЕСТИ**



1.

ВЪВЕДЕНИЕ В ПЛЕВРАЛНАТА ПАТОЛОГИЯ

Коста Костов

В исторически план терминът плеврит се е употребявал още по времето на Хипократ за обозначаване на всяко фебрилно състояние, придружено с болка в една от гръдните половици (страни). Обозначението идва от гръцката дума *pleuron*, което буквално означава *болест на страната*. Тази странична болка се описва от Хипократ като интензивна, фиксирана върху гръдната стена, непозволяваща на болния да лежи на здравата страна, понякога разпространяваща се в рамо, ключица или мишница.

Болестите на плеврата са най-честият вариант на поражение на серозните обвивки и като част от белодробната патология са относително чести. Счита се, че около 25% от консултациите в пулмологичната практика имат отношение и към една или друга болест на плеврата. В САЩ ежегодно се диагностицират

около 1 милион случаи (около 3000 случая на 1 млн. население) на плеврални изливи (ПИ), най-чести от които са кардиалните, малигнените, инфекциозните и тромбоемболичните. В индустриалните страни честотата на ПИ е 320/100000. Понастоящем в развитите страни най-висока е честотата на ПИ при сърдечна недостатъчност, следвана от злокачествени болести, пневмонии и белодробен тромбоемболизъм. Честотата на туберкулозните изливи в тези страни остава относително ниска, докато в слабо развитите страни тя е доста по-висока, особено след старта на СПИН-пандемията. Най-общо може да се каже, че с нарастване на възрастта (над 50 години) се увеличава честотата на малигнените и декомпенсационните ПИ и намалява честотата на бенигнените ПИ (парапневмонични, туберкулозни и други).

Според *R. Light* ПИ при сърдечна декомпенсация е най-честият плеврален излив в света въобще. Над половината от болните с хронична сърдечна слабост рано или късно развиват ПИ в хода на болестта.

Плевралните изливи могат да се изявят като самостоятелни болести или в съчетание с патология на белите дробове, медиастинома или гръдния кош. Топографската връзка на плевралните листове с прилежащите органи, многообразието на физиологичните функции, наличието на плеврални шварти и способността на белите дробове за изразен колапс, връзката с лимфната система на гръдна и коремна кухини – всичко това обуславя честотата и тежестта на ПИ.

Въпреки комплексните диагностични мероприятия (бактериологични, биохимични и хистологични) етиологичната диагноза често е предизвикателство за клинициста. В други случаи причината е ясна от самото начало – например, когато изливът е придружен от кардиомегалия или е резултат на сърдечна недостатъчност. Подобна е ситуацията и при хемоторакс след гръдна травма и множествени фрактури на ребра.

Много от патогенетичните механизми на плевралните болести са още неясни. Поради напредъка на образната диагноза пона-

стоящем ПИ се диагностицират по-често, отколкото в миналото. Все още обаче липсва идеален агент за терапевтична плевродеза, липсват достатъчно ефективни средства за лечение на дифузния малигнен мезотелиом, дискутира се относно най-добрия терапевтичен подход при пневмоторакс. Тези и още много други въпроси стоят открити и чакат отговор, още повече, че липсват и убедителни проспективни проучвания.

Пациентите с ПИ могат да се представят с класически симптоми, но могат да имат и напълно безсимптомно протичане, като изливът се предполага при физикален преглед и/или рентгенологично изследване. Ако има симптоми, то двата най-чести са гръдна болка и задух. Наличието на ПИ винаги указва за нарушен баланс между секретиране и отстраняване на плеврална течност. Всеки излив е предизвикателство за клинициста, защото може да е резултат както на интраторакални, така и на екстраторакални болести от твърде голям диференциално-диагностичен диапазон.

Рационалността в терапевтичния подход изисква едно удобно патогенетично разделение на ПИ, съобразно водещите фактори за появата им: (i) възпалителни, (ii) при нарушено кръво- и лимфообращение в зоната на плеврата,

(iii) при ниско колоидо-осмотично налягане на плазмата, (iv) следствие на туморни процеси на плеврата и/или белите дробове, (v) при нарушение целостта на плевралните листове и (vi) пост-травматични изливи.

В тази класификация не са включени аномалиите и пороците в развитието на плеврата, както и проникващите наранявания на гръдния кош, които са хирургичен проблем.

Най-общо може да се каже, че всички патологични процеси в плеврата, с изключение на доброкачествените тумори, на определен етап на развитието си могат да предизвикат образуване на ПИ, който става водещ в клиничната картина (виж Табл. 1).

Важно във формирането на ПИ са състоянието и регулацията на проникваемостта на плевралните листове.

Таблица 1. Причини за плеврални изливи (по R. Light).

Трансудати

- Сърдечна недостатъчност, чернодробна цироза, нефрозен синдром, обструкция на горна празна вена, уриноторакс, перитонеална диализа, гломерулонефрит, микседем, изливане на цереброспинална течност в плевра, хипоалбуминемия, белодробен тромбоемболизъм и саркоидоза.

Ексудати

- Неоплазми (метастази, мезотелиом, кавитарен лимфом, лимфом, свързан с пиоторакс);
- Инфекции (бактериална, туберкулозна, фунгиална, паразитна, вирусна);
- Белодробен тромбоемболизъм;
- Сърдечни болести (коронарен байпас, синдром на *Dresler*, перикардна болест);
- Гастроинтестинални болести (панкреасна болест, субфреничен абсцес, интрахепатален абсцес, интраспленален абсцес, езофагеална перфорация, състояние след абдоминална операция, диафрагмална херния, ендоскопска склероза на варици, след чернодробна трансплантация);
- Системни заболявания на съединителната тъкан (колагенози);
- Акушеро-гинекологични болести (синдром на овариална хиперстимулация, фетален ПИ, постпартални ПИ, синдром на *Meig* и ендометриоза);
- Медикаментозно-индуцирани плеврални болести (*nitrofurantoin*, *dentrolen*, *methysergide*, *amiodarone*, алкалоиди на моравото рогче, *interleukin-2*, *procarbazine*, *methotrexate*, *clozapin*);
- Други болести и състояния (азбестоза, след белодробна и костномозъчна трансплантация, синдром на жълтите нокти, саркоидоза, уремия, „затворен“ бял дроб, пострадиационен синдром, удавяне, амилоидоза, електрически удар, екстрапулмонална хематопоеза, руптура на медиастинална киста, ОРДС, болест на *Whipple*, ятрогенен излив и др.);

Хемоторакс

Хилоторакс

20 Плеврата

S. Sahn разделя ПИ на две категории – предимно безсимптомни и с типични симптоми (Табл. 2 и 3).

Таблица 2. Безсимптомни плеврални изливи.

- Доброкачествена азбестоза
- Ревматоиден
- Нефрозен синдром
- Хипоалбуминемия
- Синдром на жълтите нокти
- „Затворен“ бял дроб
- Уриноторакс
- Перитонеална диализа

Таблица 3. Плеврални изливи с типични симптоми.

- Бактериална пневмония
- Лупусен плеврит
- Синдром след сърдечно увреждане
- Малигнен мезотелиом
- Карциноматозен плеврален излив
- Белодробен тромбоемболизъм
- Сърдечна декомпенсация

2.

МОРФОЛОГИЯ НА ПЛЕВРАТА

Коста Костов

Плеврална кухина (cavum pleurae). Тя е постлана с висцерална плевра (pleura visceralis), която покрива белите дробове, и от париетална плевра (pleura parietalis), която лежи върху вътрешната повърхност на гръдната стена, диафрагмата и медиастинума (Фиг. 1). Поради тази причина париеталната плевра се означава и с различни имена според зоната, която покрива: костална (ребрена, покриваща ребрата и интеркосталната мускулатура), диафрагмална, цервикална (стигаща до шийната зона) и медиастинална. Двата плеврални листа се срещат при белодробните хилуси.

Въпреки че на места могат да имат допир, лявата и дясната плеврални кухини са практически отделни, независими една от друга, разделени от медиастинума и перикардната кухина. Куполът на плевралната кухина се показва на 2-3 см

над първото ребро по протежение на средната трета на ключицата, зад *m. sternocleidomastoideus*. Това създава рискове за ятрогенен пневмоторакс при поставяне на централен венозен катетър или при интервенции върху шийни лимфни възли.

В долен медиастинум дорзалната и вентралната медиастинални плеври могат да се изтеглят при развитието си навътре към гръдната кухина и, персистирайки така, опрени една в друга, да оформят във възрастния индивид вертикален сноп, простиращ се от хилуса до диафрагмата. Тази вертикална връзка се нарича белодробен лигамент и може да съдържа големи лимфни съдове, които при оперативно увреждане да станат причина за постоперативен ПИ.

Плеврите имат съществен принос в нормалното функциониране на белите дробове. Те осигуряват защита и меко разгъване и сгъване на функ-

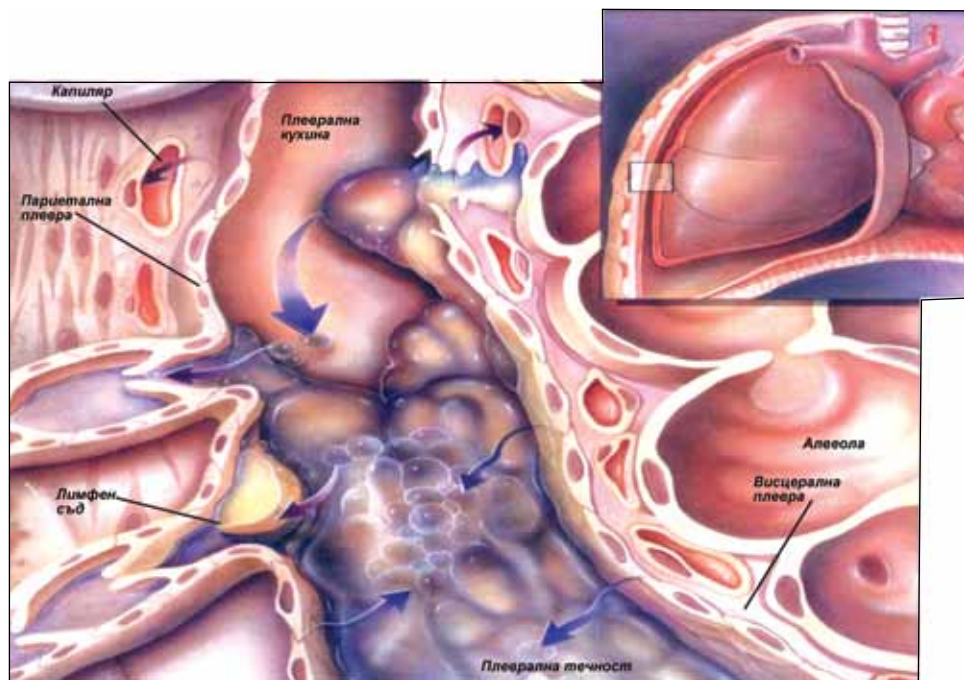
22 Плеврата

ционалният паренхим. Висцералната плевра покрива интерлобарните пространства и позволява на всеки лоб да се разгъне или колабира самостоятелно, без да увреди останалите. Нерядко обаче се срещат отклонения от нормалното разделяне или непълно оформени интерлобарни пространства с образуване на пълни или непълни интерлобарни септи. Тези отклонения от нормата могат да се проявят рентгенологично като линейни сенки или да формират при различни обстоятелства т.нар. *фантомни (изчезващи) тумори (vanishing tumors)*, например при сърдечна декомпенсация.

С рентгенологични изследвания е доказано, че в 80% от случаите долните части на белите дробове достигат до или малко под нивото на

XII-то ребро и само в 18% от случаите достигат до нивото на I-ви лумбален прешлен (L1). При дълбоко вдишване белите дробове изпълват изцяло плевралните кухини.

Плеврална течност. Във всяка една от двете плеврални кухини нормално има минимално количество плеврална течност, възлизащо на 0,5 до 2 ml. Според *R. Light* и *Y. Gary Lee* тази течност е 0,26 ml/kg телесно тегло, което за един 70-килограмов човек е 18 ml). Нейното съдържание е 1-2 g протеин/100 ml (10 mg/ml), което представлява баланса между хидростатичните и онкотичните сили в плевралното висцерално и париетално кръвно русло и съответния плеврален дренаж. Ниското съдържание на протеин в нормалната плеврална



Фигура 1. Анатомични взаимоотношения между париетална и висцерална плевра.

течност доказва, че тя произхожда от системното кръвообращение, основно от париеталната плевра. Други доказателства за това са: (i) по-близко разположение на микросъдовете на париеталната плевра до плевралната кухина (10-12 μm) в сравнение с тези на висцералната (20-50 μm); (ii) по-високо микроваскуларно налягане в съдовете на париеталната плевра, поради дренирането им в системните вени, докато висцералните бронхиални съдове се дренират в пулмоналните вени, които имат по-ниско хидростатично налягане.

Плевралната течност формира тънък слой между висцералната и париеталната плеври с дебелина около 10 μm , който не позволява директен контакт помежду им. Движението на плевралната течност зависи от комбинираното действие на множество фактори, най-важните от които са хидростатичното налягане, колоидно-осмотичното налягане и налягането в тъканите на висцералната и париеталната плеври. Нарушението на баланса между тези компоненти резултира в ПИ.

Съдържанието в плевралната течност на протеини с високо молекулно тегло като лактат-дехидрогеназа (LDH) (мол. тегло 134000) е половината от това в серума. Количеството клетки в плевралната течност на нормален индивид е 1400-4500/ μl . Те са предимно макрофаги, смесени с малко лимфоцити и еритроцити.

Двете плеври произхождат от първичната мезодерма, изградени

са от мезотел и имат малки различия в анатомичния си строеж.

Висцерална плевра. Тя е тънка и строго мембранозна структура с покривни функции, която се свързва в областта на хилусите с париеталната плевра. Разделена е на три слоя: повърхностна ендоплевра, главен пласт и юкстапаренхимен васкуларен пласт.

Ендоплеврата е съставена от непрекъснат слой мезотелни клетки и деликатна подлежаща мрежа от неравномерно аранжиран колаген и еластични влакна.

Главният пласт (external elastic lamina) е отговорен преди всичко за механичната стабилност на плеврата и е съставен от плътна колагенна и еластична тъкан. Докато еластичната тъкан е аранжирана по хаотичен принцип, колагенните фибри са групирани в добре оформени снопове с различна ориентация в различните локуси. Дебелината на съединително-тъканните елементи също варира и се счита, че тези локални разлики са резултат от вариациите на плевралното налягане по време на дишателния цикъл. Химическият анализ на колагена показва, че е от тип I.

Васкуларният (интерстициален) пласт лежи под главния пласт и се състои от хлабава съединителна тъкан, богата на лимфни канали, вени, артерии и капилляри. Той следва хода на интерстициалната тъкан на интерлобуларните септи и директно покрива ограничаващата лобулите

мембрана (internal elastic lamina). Последната е тънък еластично-колагенен пласт, който обхваща почти целия белодробен паренхим и отделя алвеолите от плевра, интерлобуларни септи и бронховаскуларни снопове. Между главния пласт и ограничаващата мембрана съществуват колагенови връзки, но двата слоя са хлабаво прикрепени един с друг така, че могат лесно да бъдат отделени. При подходящи обстоятелства в този регион лесно акумулира газ или течност.

Мезотелни клетки. Те формират непрекъснат слой върху цялата площ на висцерална и париетална плеври, функционално са активни клетки, притежаващи апикална и базална повърхности. Формата и големината им варират и при светлинна микроскопия нормално не се виждат на слабо увеличение. Размерът им обикновено се движи в рамките от 16 до 42 μm в диаметър и само 2-7 μm в дебелина. Диаметърът им варира според транспулмоналното налягане, като стават по-плоски при раздуване на белите дробове, въпреки че се наблюдават вариации при едно и също транспулмонално налягане.

Мезотелните клетки реагират лесно при стимули и показват реактивни промени до степен да бъдат трудно диференцирани от малигненни клетки. При стимулация набъбват, придобиват кубовидна форма или се издължават, с големи ядра и проминиращи нуклеоли. Докато преди

се считаше, че мезотелните клетки са пасивна обвивка на серозните кухини, сега е известно активното им участие в различни структурни и метаболитни процеси, т.е. те се възприемат като функционално активни.

Ултраструктурно мезотелните клетки са свързани с плътни връзки и понякога – с десмосоми. В цитоплазмата им се откриват умерено количество митохондрии, микротубули, междинни филаменти (цитокератин), добре развит ендоплазматичен ретикулум и гликогенни резерви (което говори за метаболитна активност), плътни телца, виментин, рибонуклеинова киселина, ензимна активност и понякога комплекс на *Golgi*. Клетките притежават както големи, така и микропиноцитотични везикули. Те могат да поемат и различни частици – кварц, латекс, бактерии и микобактерии. Мезотелът освобождава кислородни радикали, включително и дългодействащи оксидантни форми. Апикалната клетъчна повърхност притежава микровили, чийто брой варира от няколко до 600 за клетка. Висцералната плевра е по-богата на микровили от париеталната. Те са обикновено дълги и тънки с диаметър 0,1 μm и височина 2-3 μm . Микровилите обикновено са отделени една от друга, но често се групират на снопове.

Мезотелните клетки формират здрави мостове помежду си, като образуват клетъчни комплекси, подобно на ендотела на венулите. Отварянето на тези мостове спомага за премина-

ването на малки молекули, подобно на същия процес в микроваскуларния ендотел. Наличието на микровили и свободни везикули (с диаметър 8-9 nm) прави мезотелните клетки поне частично отговорни за регулацията на състава и количеството на плеврална течност. За ключово се счита активното им участие в процеса на транс-серозния транспорт. Броят на микровилите нараства при активиране на мезотелните клетки, с което нараства и общата им площ на участие в процесите на активен транспорт.

Въпреки че все още има неуточнени моменти относно възстановителните механизми, направени в последното десетилетие проучвания показват, че това става посредством хиперплазия и миграция на мезотелни клетки от периферията на увредения плеврален участък и от срещуположната плеврална повърхност по протежение на фибринови мостове. Предполага се също, че субмезотелни мезенхимни клетки могат да пролиферират и да се диференцират в мезотелни като част от репаративен процес.

Мезотелните клетки допринасят за редуциране на триенето между двата плеврални листа поради наличие на голямо количество секретирани от тях гликопротеини и хиалуронова киселина. По апикалната им повърхност се абсорбират фосфолипиди, които намаляват процесите на триене там, където липсва течност между триещите се клетъчни повърхности, и така снижават мезо-

телния пермеабилитет (както при епителните клетки).

Под мезотелните клетки се простира тънък хлабав слой съединителна тъкан, съдържаща капиляри и лимфни съдове. Построен е от разположени в разнообразна гъстота слоеве от фибри (колаген от I и III тип, еластин) и интерстициален матрикс, богат на гликопротеини, протеогликани и вода, които преминават през отворените канали между фибрите. Колагенът е основният компонент на екстрацелуларния матрикс и представлява до 80% от сухото екстрацелуларно тегло. Счита се, че мезотелните клетки синтезират макромолекулите на този подлежащ съединително-тъканен слой (еластин, ламинин), както и други биологично-активни молекули (протеогликани). Ограничителните възможности на субмезотелния слой на съединителната тъкан относно дифузията на вода и молекули (включително макромолекули) са незначителни. Има и по-дълбок слой еластични влакна, разположени между относително тънката висцерална плевра и непосредствено подлежащата алвеоларна септална тъкан.

По време на остра и подостра инфламаторна фаза на плеврит мезотелните клетки реагират като активни клетки с уголемяване и заобляне, експресия на ензими, освобождаване на цитокини, растежен фактор, хемотаксични пептиди, формиране на многоядрени гигантски клетки и засилена десквамация. В тези случаи различаването на подобни реактивно променени („атипични“) ме-

зотелни клетки от туморни клетки на високо диференциран мезотелиом може да се окаже голям проблем.

Лимфна система на плевра и бели дробове. Плевралният съединително-тъканен лист (слой) съдържа множество лимфни съдове, които се вливат в интерлобуларните лимфни пътища. Лимфните отвори (стоми) по париеталната плевра са от особена важност, защото чрез тези анатомични зони се осъществява директен контакт между плевралното пространство и лумена на лимфните съдове, което прави възможна свободната циркулация на фибрин и по-големи молекули. Субмезотелните лимфни съдове в париеталната плевра на каудо-вентралния медиастинум, на каудалното интеркостално пространство и на диафрагмата комуникират директно с плевралната кухина посредством стоми между мезотелните клетки. Диаметърът на една стома е 1-6-8 μm и нараства с инспираторното разтягане. Гъстотата им е различна в различните зони на париеталната плевра.

Богатата мрежа от субмезотелни лимфни лакуни се дренира в събирателни съдове и лимфата достига десния лимфен проток и гръдния проток (ductus thoracicus) през интеркосталните, медиастиналните и мазарните лимфни съдове. Стоми не са открити по висцералната плевра, което изключва директната комуникация между субмезотелните лимфни съдове и плевралната кухина. Лимфната система на висцералната

плевра събира протеините и част от течността, преминаващи през нея, достига перибронхо-вакуларната лимфна мрежа и евентуално се дренира в десен лимфен проток или ductus thoracicus през медиастиналните лимфни възли. В зоната на висцералната плевра е възможен и интерцелуларен транспорт на течност.

Кръвоснабдяване на плеврата. Висцерална плевра. Съдовете на плеврата са концентрирани в главния съединително-тъканен слой. За разлика от париетална, артериалното кръвоснабдяване на висцерална плевра има все още неясни моменти. При животни с дебела плевра (коне, свине и овце) артериалното кръвоснабдяване на висцерална плевра се осъществява от бронхиалните артерии, докато при животни с тънка плевра (мишки, зайци) се осъществява от белодробната (клонове на а. pulmonalis) циркулация. Хората имат дебела плевра и би трябвало артериалната циркулация да се осъществява от бронхиалните артерии, но това засега не е напълно сигурно. Повечето изследователи считат, че кръвоснабдяването на косталната част на висцералната плевра, включително и върховете, както и по-голямата част от диафрагмалната висцерална плевра, не е напълно уточнено, докато по-голямата част от медиастиналната, интерлобарната и част от диафрагмалната се осъществява от клонове на нутритивната циркулация (a.a. bronchiales), която има анасто-

мози с функционалната циркулация. Становището на някои от тях (*R. Fraser* и съавт., *H. Von Hayek*) е, че кръвоснабдяването на косталната част става чрез терминални клонове на *a. pulmonalis*. В същото време *E. Milne* и *M. Pistolesi* считат, че цялото артериално кръвоснабдяване на висцералната плевра изхожда от клонове на *a. pulmonalis*. Изключително гъстата капилярна мрежа на плеврата представлява непрекъснат ендотелен слой (структура, подобна на капиллярите в алвеоларните септи).

Венозният дренаж в по-голямата си част става чрез пулмоналните вени, с изключение на малка част около хилусите, която се дренира от бронхиални вени. Дренирането към интерлобуларните вени става чрез събирателни вени.

Париетална плевра. Тя притежава гъста и богата капилярна мрежа, която в различните си части се кръвоснабдява от клонове на интеркостални, мамарни, бронхиални, медиастинални и диафрагмални артерии, *a. subclavia* и нейни клонове, клонове на коремната аорта. Капилярната мрежа на париеталната плевра е по-гъста над ребрата, отколкото над интеркосталните мускули.

Всеки от описаните клонове е съпроводен от две вени, като по-голямата част от тях се дренират във *v. azygos* и оттам – във *v. cava superior*. Една част от венозната кръв на диафрагмата обаче се дренира във *v. cava inferior* посредством долните диафрагмални вени.

Шънтове и други аномалии. Според *R. Light* и *Y. Gary Lee* в белите дробове на човека (в по-малко от 5%) се срещат шънтове между системни и белодробни артерии. Този процент нараства с възрастта и с появата на различни белодробни болести. Тогава бронхиалните артерии пролиферират около дихателните пътища и във възпалените и фиброзирали плеврални участъци. При наличие на адхезии между бели дробове и гръдна стена често от париетална към висцерална плевра нахлуват артерии на системното кръвообращение.

Инервация на плеврата. Косталната и периферната част на диафрагмалната плевра се инервират от соматични интеркостални нерви. Затова при възпаление на която и да е от тези зони се появява болка в гръдна стена.

Диафрагмалният нерв инервира централната част на диафрагмата и съответната част на диафрагмалната плевра. Затова при възпаления на централната част на диафрагмата се появява болка в ипсилатералното рамо.

Висцералната плевра се инервира от пулмонални клонове на блуждаещия нерв и симпатикуса. По висцералната плевра няма болкови влакна и рецептори, което прави възможно нейното безболково манипулиране.

3.

РЕНТГЕНОЛОГИЧЕН ОБРАЗ НА ИНТАКТНА ПЛЕВРА

Коста Костов

При здрав индивид общата дебелина на париетална и висцерална плеври по конвекситета на белите дробове и по диафрагмална и медиастинална повърхности е недостатъчна за рентгенологично изобразяване на двата листа. Нормалната париетална плевра е невидима. Диафрагмалната и медиастинална плеври, макар и еднакво дебели, също не са видими рентгенологично. Затова пък локални задебеления от азбестови плаки се идентифицират върху нормално мекия и гладък контур на диафрагмата. Поради по-голямата плътност на прилежащите ребра могат да бъдат визуализирани даже слаби задебеления (1-2 mm) върху конвекситета на белите дробове.

В интерлобарните зони прилежащата висцерална плевра е рентгенологично видима поради наличието от двете страни на изпълнен с въздух белодробен паренхим. Интерлобар-

ните фисури стават видими само когато рентгеновите лъчи падат тангенциално върху повърхността им и това е важно за оценка на лобарни процеси.

Нормалната висцерална плевра може да се види при пневмоторакс и има дебелина 1 mm.

Фисури. *Нормални интерлобарни фисури.* Фисурите формират контактните повърхности между лобовете. Дълбочината им варира от пълно отделяне на лоба (по цялата му дълбочина в паренхима) до повърхностни вгвания с размер от 1-2 cm, дълбоко под повърхността на белите дробове. Дълбочината на фисурите има важно значение: колкото по-плитка и незавършена е една фисура, толкова по-голям е паренхимният мост между прилежащите лобове и толкова по-голяма е възможността за колатерално преминаване на въздух и патологични

процеси между тях. Това пък е причина за неточни рентгенологични интерпретации на първичната генеза и топика на патологичните процеси. „Незавършеността“ на трите фисури има много вариации. Тази незавършеност на целия диаметър на големите фисури и наличието на паренхимни мостове в десен бял дроб е по-честа и по-изразена в допирните повърхности между горен и долен, отколкото между среден и долен лобове, докато в левия бял дроб това съотношение е обратно – по-честа е паренхимната връзка между долен лоб и лингула. Трябва да се подчертае общата тенденция за по-изразена недовършеност на малката фисура в сравнение с всяка точка от повърхността на голямата. Така паренхимните мостове в десен бял дроб са много повече между среден и горен лобове (около малката фисура) отколкото между среден и долен лобове (около голямата фисура). В много редки случаи фисури могат въобще да липсват.

Големи диагонални фисури (oblique fissures). Те отделят горните (вдясно – средния) от долните лобове, започват приблизително на нивото на V-ти торакален прешлен и вървят по диагонал надолу и напред, следвайки приблизително успоредно хода на VI-то ребро, завършвайки върху диафрагмата на няколко сантиметра зад нейната предна бразда. Върхът на левия бял дроб в по-голямата част от случаите стои по-високо от върха на десния.

Има и вариации в ориентацията на двете големи фисури. В някои случаи предната повърхност на десен долен лоб се разделя на горна и долна част от едно интерфисурно платно, което разделя зоната на контакт с горен лоб от контактната зона със среден лоб. Горната част на тази повърхност почти винаги е ориентирана леко латерално и обикновено е вдлъбната; долната част, която също е обърната леко латерално (в над 80% от случаите), е по-скоро изпъкнала.

Ориентацията на лява голяма фисура е малко по-различна: докато горната част на фисурната повърхност е вдлъбната и обърната почти винаги латерално (както вдясно), долната част обикновено е обърната медиално, въпреки че повърхността ѝ най-често е изпъкнала. Така лява главна фисура е усукана, което не се наблюдава при дясна. При така описаните ориентации на двете главни фисури се вижда, че горните им части с латералните си аспекти имат задна (латерална) ориентация по отношение на медиалните аспекти.

Понякога в долният край на големите фисури (на ниво диафрагма) се наблюдава триъгълно засенчване с основа върху самата диафрагма и с връх, сливащ се с фисурата. Установено е, че това засенчване се дължи изцяло на мастна тъкан.

Малка хоризонтална фисура (minor horizontal fissures). Тя разделя предния сегмент на десен горен лоб от среден лоб и лежи приблизител-

но хоризонтално на нивото на IV-то ребро отпред. Най-често предната част на фисурата лежи по-ниско от задната, а латералната – по-ниско от медиалната.

Пълното конвенционално рентгенологично изобразяване на фисурите има своите вариации. Това не е трудно да се предположи, като се има предвид закривеният им ход и фактът, че големите фисури са почти винаги ориентирани леко встрани от хоризонталния план и това прави възможно непълната им рентгенологична визуализация на профилни рентгенограми. Възможността за пълното им профилно изобразяване е незначителна и не надвишава 5%. Подобни са и резултатите от изобразяването на малката хоризонтална фисура, която се вижда твърде рядко по цялото си протежение (около 6%), в почти 20-50% от случаите въобще не се изобразява, а в останалите случаи се виждат само части от нея. Анатомично малката фисура рядко достига медиастинума и то само в предната му част. Най-често на конвенционална фасова рентгенограма нейният медиален край завършва в латералните граници на интерлобарната пулмонална артерия. На профилна рентгенограма задното протежение на малката фисура се проектира понякога зад хилуса и диагоналната дясна фисура. Вероятно обяснение за този парадоксален рентгенологичен образ е ундулиращият ход на малката и голямата фисури, който прави възможно на

профилна проекция рентгеновият лъч да попада върху различни части от тях. Например латералният сегмент на среден лоб, покрит от заднолатералното протежение на малката фисура, нормално се разполага зад хоризонтала на хилуса и при някои пациенти в тази зона рентгенологично се идентифицира прилежащата част на малката фисура. При част от случаите в заднолатералната част на големите фисури се изобразява извито линейно засенчване, понякога с копиевиден край. Нивото на изобразяване е обикновено в зоната на V-VI-то ребро отзад. Ако това засенчване се наблюдава двустранно, то лявото стои малко по-високо от дясното, достигайки понякога IV-то ребро отзад.

Плевралните фисури често се изобразяват с компютърна томография (КТ). В болшинството от случаите (над 80%) на скенеграма фисурите се идентифицират като аваскуларни зони. В около 20% от аксиалните скенеграми на фона на аваскуларна зона се регистрира лентовидно засенчване тип „матово стъкло“, което се дължи на парциално припокриване на прилежащия бял дроб от фисурата.

На базата на обстоен анализ на скенеграми е прието, че има три различни манифестации на двете главни фисури, подредени в следния низходящ ред на честота: светли (прозрачни) ленти (50-70%), линии (10-20%) и плътни ленти (4-6%). На КТ диагоналните фисури

се визуализират в 80-95% като аваскуларни ленти, простиращи се от хилус до гръдна стена. На дебели срези ($> 5 \text{ mm}$) фисурите не могат да се видят.

Малките фисури и скенираната плоскост са малко или много тангенциални едни спрямо други и това резултира в оформяне на прозрачна светла зона, свободна от съдове, или се вижда като засенчване тип „матово стъкло“, вероятно в резултат на случаен срез през плоскостта на фисурата. Прозрачната светла зона се вижда обикновено на нивото на интермедиерен бронх, най-често е с триъгълна форма с връх към хилуса и по-рядко е с кръгла или овална форма. Хори-

зонталните фисури се регистрират по-често от диагоналните.

На КТ с висока разделителна способност (КТ-ВРС) фисурите се виждат като меки линейни сенки. Нормалната фисура е дебела под 1 mm и е ясно отграничена. При нормален индивид висцералната плевра, субплевралният интерстициум и париеталната плевра не се виждат на КТ-ВРС. Може да се види тънкият пласт от екстраплеврална мастна тъкан, разделяща косталната париетална плевра от ендоторакалната фасция.

Нормалните плеврални листове не се виждат на магнитно-резонансна томография (МРТ).

4.

НЯКОИ БЕЗСИМПТОМНИ ПАТОМОРФОЛОГИЧНИ НАХОДКИ ПО ПЛЕВРАТА

Коста Костов

Плеврални плаки. Понятието *хиалинни плеврални плаки* се дефинира като окръглени или разклонени, повдигнати и богати на фибри островни фиброзни образувания върху париетална плевра, с вариабилна по степен калцификация, често разположени паралелно на ребрата. Макар да имат минимално значение за белодробната функция и да се определят като рядка и инцидентна патоморфологична находка, те говорят за повишена азбестова експозиция в миналото.

Освен типичните хиалинни плаки рядко се регистрират и *калцифицирани плеврални плаки*. Те често са с дебелина няколко сантиметра, последствие от туберкулоза, травматични увреди или емпием. Както типичните хиалинни, така и калцифицираните плаки могат да бъдат успешно диагностицирани с КТ.

Честотата на плеврални плаки в общата стандартна популация е не повече от 3%, но сред бивши работници в азбестова среда (особено от по-висока възрастова група) тази честота достига до 30%. При аутопсии общият дял на случаите с големи зони на плеврални сраствания и разпространени плеврални плаки е 10% при мъже и 6% при жени.

Азбестовите плаки се образуват най-често след латентен период от 30 години. Освен азбестовите фибри, за формирането на плаки отговорни могат да бъдат и други минерали. Това обяснява повишената честота на плаки вследствие повишено градско замърсяване с минерали във Финландия, Гърция, Австрия и Турция. При 20% от случаите с плеврални плаки не се регистрира повишена азбестова експозиция в миналото.

Макроскопски при аутопсии плаките се откриват почти винаги разположени двустранно и симетрично в задно-латералната част на париетална плевра, на ниво на VII-X-то ребро и преобладаващо – в зоната на сухожилния диафрагмален център. Едностранныте плеврални плаки са редки. Повърхността им е гранулирана или мека, порцеланоподобна, бяла или жълтеникава. По правило липсват адхезии към висцерална плевра. Дебелината на хиалинните плаки варира най-често между 0.2-1 cm и могат лесно да се отделят от повърхността. Те имат хрущялна плътност, а по-старите включват несиметрични калцификати, което прави възможно лесното им визуализиране с КТ.

Микроскопски плевралните плаки са изградени от ацелуларна колагенна съединителна тъкан. Между широките, паралелно и вълнообразно разположени хиалинни фиброзни снопчета се наблюдават характерни кратерообразни кухини. Плевралните плаки притежават оскъдно количество съдове. Калцификацията започва в зоните на хиалинизация или некроза. В краищата на плаката често се регистрират хронични възпалителни промени.

Засега плевралните плаки като цяло не се считат за пренеоплазии. По данни на *R. Loddenkemper* и *V. Antony* обаче намирането им е доста по-често при пациенти с плеврален мезотелиом (около 50%), което е логично с оглед общата връзка с азбестовата експозиция.

Плеврална фиброза, интраплеврални адхезии и усложнена хиалиноза. Разпространена фиброза на плевра и интраплеврални лентовидни, мрежоподобни или широкоплощни адхезии се регистрират в 30-80% от всички аутопсирани, според принципите на селекция и подбор на критериите. Големи зони на срастване и разпространени плеврални плаки днес се срещат при 10% от аутопсирани мъже и 6% от аутопсирани жени. Счита се, че това са остатъчни промени след преболедуван плеврит, най-често като следствие на болести на прилежащите органи и по-специално на белите дробове. По-рядко в основата на предхождащия фиброзните промени плеврит стоят системни болести на съединителната тъкан.

От прогностична гледна точка са важни едностранните или двустранните, подобни на съединителна тъкан, удебеления (усложнена хиалиноза), които остават след асоциирани с азбестова експозиция плеврити. Този тип плеврална фиброза често се предхожда от рецидивиращи „спонтанни“ ПИ, дължащи се на хронично неспецифично дразнене на плеврата от интраплеврално наслагване на азбестови фибри.

Чужди тела по плеврата. Чуждите тела в алвеолите се дренират от периферията към хилусните белодробни и медиастинални лимфни възли посредством много добре развитата плеврална система от

лимфни съдове. Най-честа находка на формиране на чужди тела при недостатъчен елиминационен капацитет на плевралния лимфен дренаж е кумулирането на интраплеврален въглищен прах или на смесен прах. В ранните фази това се проявява с перилобуларни черни шарки по плевралната повърхност, предизвикани от натрупване на прах в хистиоцитите и в интерстициума по хода на интраплевралните лимфни съдове. При мишнори във въглищни мини дифузната плеврална антракоза не е рядкост. Съществуват обаче значителни индивидуални разлики в степента на натрупване на прахови частици и последващото образуване на реактивна фиброза, зависещо от времето на експозиция и вида на агента.

При внимателно извършени аутопсии много рядко може да се диагностицира по париетална плевра акумулиране на пигменти от инхалаторен произход.

Типични хиалинно-уплътнени силикотични грануломи могат да се регистрират по висцерална и по-рядко – по париетална плевра в случаи на инхалиране на прах с високо съдържание на кварц при пневмокониози от смесен прах.

От особено клинично значение е плевралното кумулиране на азбестови фибри като причина за фиброза или развитие на тумори. Индуцират се хронични фиброзиращи плеврити с мезотелиална хиперплазия на висцералната плевра. Трансплевралният транспорт на фибри през висцерална плевра е основа за кумулиране на азбестови фибри и по париетална плевра. В началото това става в съседство с париеталните лимфни съдове. Според съвременните схващания инкорпорираните с години фибри са основен фактор за образуване на азбестови хиалинни плеврални плаки и азбест-асоцииран плеврален мезотелиом.

5.

ПАТОГЕНЕЗА НА ПЛЕВРАЛНИТЕ ИЗЛИВИ

Коста Костов

Анатомични предпоставки.

Най-важни в анатомичен аспект при формиране на ПИ са различията в развитието и взаимното разположение на лимфните и кръвните капилляри. Париеталната плевра съдържа два-три пъти повече лимфни в сравнение с кръвоносни съдове; при това лимфните съдове са разположени по-повърхностно в сравнение със същите във висцералната плевра. Най-активно участие в лимфния отток през париеталната плевра взема диафрагмалният лист.

Физиологични предпоставки. Независимо от споменатите анатомични различия, и двата плеврални листа имат свойства на хисто-хематологична бариера, която контролира състава и циркулацията на плеврална течност. Механизмите, с които последната се регулира, все още не са окончателно изяснени.

На ниво резервен обем белите дробове и гръдната стена са разделени поради противоположни посоки на еластично теглене. Налягането върху плевралните повърхности (P_{pl} – налягането, което се упражнява за пренос на механични сили между интраторакални структури) в центъра на белите дробове е около – 6 cm H₂O (в рамките на дихателния обем), става още по-негативно при дълбоко дишане и е по-негативно във върховите области в сравнено с основите.

Плевралната кухина нормално съдържа около 0,26-0,45 ml течност/килограм телесно тегло (1-2 ml). Тя се образува със скорост от 0,01 ml/(kg × h) или около 12 ml/ден (за човек с тегло 50 kg), а се реабсорбира с 28 пъти по-голяма скорост, равна на 0,28 ml/(kg × h) или 340 ml/ден. Това говори за големите резервни реабсорбционни възможности на плевралния мезотел. Поради лимфния дренаж

протеинната концентрация по време на абсорбция остава константна. За да се набере течност, е необходимо нарушение на секреторно-резорбтивното равновесие в едната или другата посока. Например, ако спре нормалната реабсорбция от около 12 ml/ден, са необходими около 30 дни за да се набере рентгенологично доловим излив (около 300-400 ml).

Плевралната течност е разпределена под форма на тънък слой между плевралните повърхности, който има различна дебелина в различните зони според процесите на дишане и сърдечна механика. Дебелината на нормалната плеврална течност в различни животински видове е 5-24 μm , а у човека е около 10 μm . Тя осигурява механичния контакт между плевралните повърхности под влияние на силите на еластично теглене. За да бъде ефективно това съприкосновение за процесите на дишане (минимум триене и минимум загуба на енергия и мускулна сила), течността трябва да се поддържа в минимален обем. Тази течност е с ниска белтъчна концентрация (около 10-20 g/l), т.е. по-ниска от тази в плазмата и показва нисък плеврален пермеабилитет за белтъци.

Нормалната плеврална течност съдържа около 1700 клетки/ mm^3 (1500-4500 клетки/ml) със следния състав: 75% моноцити-макрофаги (Мо-Мф), 23% лимфоцити (Ли) и 1% мезотелни клетки. Свободните мезотелни клетки са основно продукт на повърхностна ексфолиация

и малка част от тях са пролиферирани клетки. Полиморфоядрените неутрофили (ПМН) произхождат от субплевралното капилярно русло, а Ли – от лимфните стоми. Моноцитите и Мф могат да произлизат от мезотели, с които имат общ мезодермален произход.

В миналото се считаше, че по-голямата част от повишеното количество плеврална течност се резорбира от висцералната плевра. Сега е установено, че това става през лимфните отвори на пареталната плевра, които са най-гъсто разположени по каудалната и диафрагмалната част и при издишване могат да се разширят до десет пъти. Съвременната наука постулира, че филтрацията на течност в плевралната кухина става предимно през париеталната плевра в съответствие със закона за транскапилярния обмен (закон на *Starling*) при отрицателно филтрационно налягане на дихателния цикъл около 4 cm H_2O . Преносът на течност е по посока на градиента на налягането: от периваскуларните плеврални интерстициални пространства, през мезотела, към плевралната кухина. За разлика от други епителни бариери (алвеоларни или бъбречни), мезотелният слой, разделящ интерстициума от плевралната кухина, е рехав и оказва слаба резистентност на движението на течности и протеини. Затова и течността, отделена от плевралните съдове, лесно прониква в плевралната кухина. Последната, от своя страна (с голямата си площ,

обем, субатмосферно налягане и рехави гранични бариери), е удобно пространство за кумулиране на течности.

Филтрираната в плевралната кухина течност се резорбира през лимфния апарат на париеталната плевра към лимфния апарат на междуребрията и долния отдел на медиастинума. Установено е, че тази резорбция не става чрез дифузия, а чрез поточно оттичане (*bulk flow*). Ако това ставаше чрез дифузия, по-бавната дифузия на протеините би довела до прогресивно нарастване на концентрацията им в течността. При поточното оттичане обаче водата и протеините изтичат едновременно и протеинната концентрация не се променя, например при резорбция на хидроторакс.

Висцералната плевра участва (чрез силите на *Starling*, действащи в белодробните капиляри) предимно в процесите на абсорбция на течност от плевралната кухина и по-малко – в процесите на филтрация, въпреки предположението, че обемът на абсорбираната от нея течност е малък и незначителен. Освен това висцералната плевра е много по-малко пропусклива за течности и частици в сравнение с париеталната. Според някои автори, сравнително по-слабото и не напълно уточнено участие на висцералната плевра в процесите на транспорт на течност се дължи на ниския пермеабилитет на мезотела, според други – на неговата висока пропускливост (съществуват

противоположни становища, че пропускливостта на плевралния мезотел е сравнима с тази на капилярния ендотел), а според трети – на липсващ градиент на налягане, осигуряващ транспорта.

В последно време се доказва, че в механизма на кумулиране и всмукване участват и процеси на активен транспорт на разтвори и течности. При отсъствие на възпалителни промени има висока двустранна (кръв-плеврална кухина) проницаемост на плевралните листове за малки молекули – вода, кристалоиди, ниско-дисперсни белтъци, *penicillin*, *streptomycin* и други. При това истинските разтвори се всмукват през лимфни и кръвоносни съдове по цялата повърхност на висцерална и париетална плеври. Ниско-дисперсните белтъци постъпват предимно от кръвоносните съдове, а напускат плевралната кухина по лимфен път. Белтъци и колоиди се резорбират предимно през лимфните съдове на косталната част на париеталната плевра, но в този процес може да вземе участие и висцералната плевра.

Дренирането на плеврална течност предимно през лимфните отвори (стоми) на париеталната плевра обяснява кумулацията в тези зони на фибро-подобни частици, попадали в плевралната кухина. Действителният брой и топография на плевралните стоми при човек не са уточнени, но при хамстери броят им е 1000 стоми на торакална хемисфера, като около 85% от тях

са разположени в дорзо-каудалния регион. Доказано е, че плевралната течност се резорбира по-интензивно в плеврални зони, където стомите са разположени по-нагъсто (в апикалните зони на опитни кучета липсват стоми). Там и фагоцитната активност на мезотелните клетки е подчертано ниска. Лимфният дренаж в основите е по-интензивен и затова лимфната мрежа в основите на белите дробове се счита за основна при разиграване на патофизиологичните механизми на кумулиране на ПИ.

Патофизиологични предпоставки. Плевралната площ расте приблизително със степента на нарастване на телесната маса и при един 70-килограмов човек би трябвало да е около 4000 cm². Различни патофизиологични процеси могат да променят проницаемостта на плевралните листове за течности и молекули. Например при пневмоторакс бързината на всмукване се забавя. Съществено влияние върху проницаемостта на плеврата оказват възпалителните процеси. Те предизвикват увеличение на филтрационния коефициент и локалния кръвоток с увеличение на локалното хидростатично налягане. В първото денонощие на възпалението се наблюдава разширение на лимфните капиляри, повишена проницаемост, оток на тъканите, инфилтрация на субплевралния слой. След 24-48 часа се появяват тромбози на капилярите и проницаемостта намалява. Още в тази остра фаза се наслажда

ва фибрин под формата на островчета или мрежести струпвания. Следва бързата му организация и трансформация в плътна съединителна тъкан. Настъпва анатомична и функционална блокада на резорбтивния апарат на плеврата. Обаче, въпреки наличието на участъци с анатомични и функционални нарушения, остават съхранени и такива с интактна плевра. От друга страна, загубата на протеин към плевралната кухина в процесите на ексудация увеличава интраплевралното колоидо-осмотично и хидростатично налягане. Когато интраплевралната протеинова концентрация достигне или надхвърли 4 g на 100 ml абсорбционното налягане в капилярите на висцералната плевра става нула, така че всяка понататъшна абсорбция на плеврална течност става чрез лимфни съдове, докато протеиновата концентрация спадне. Трансудацията в плевралната кухина стартира, когато хидростатичното налягане се покачи както във капилярите на висцералната, така и в капилярите на париеталната плевра, или когато има значимо спадане на колоидо-осмотичното налягане на плазмата. Ефикасността на лимфния дренаж на плеврата може да спадне и поради фиброза или неопластична инфилтрация на лимфните възли в медиастинума, при задебеляване на плевралните мембрани, при хипоплазия на дрениращите лимфни съдове, при обструкция на гръдния лимфен проток или при системна венозна хипертония.

Възпалението на плеврата, освен че нарушава циркулацията на плевралната течност, само по себе си предизвиква възпалителна ексудация в резултат на повишена проницаемост на капилярите на двете плеври, увеличено онкотично налягане в плевралната кухина и нарушена резорбция в лимфните капиляри на париеталната плевра вследствие на притискането им от възпалителен оток и запушването им от насложен фибрин. В повечето случаи има наслагване на няколко фактора. Например възпалителната компонента може да се съчетае с повишено хидростатично налягане (сърдечна декомпенсация), а последното пък може да бъде съчетано с понижено онкотично налягане на кръвта (гломерулонефрит). При тумори пък заедно с блокирания дренаж на плеврата има и повишена проницаемост на капилярите поради възпалителна реакция към продукти на патологичната обмяна в тумора.

Ако трябва да обобщим патофизиологичните механизми за образуване на ПИ, можем да ги разпределим в три категории: (i) механизми, които променят баланса на физиологичното интраплеврално (нормално отрицателно) и перфузионно налягане (*хидростатично* и *онкотично*); (ii) механизми, които

увреждат плевралния дренаж и (iii) механизми, които предизвикват нарастване на мезотелния и капилярен пермеабилитет.

Всмукването на големи ПИ е възможно само ако се възстанови балансът на налягането по закона на *Starling*, нормалният лимфен дренаж и пермеабилитетът на плеврите.

Според *R. Light* и *Y. Gary Lee* обобщените ключови моменти при набиране на ПИ са следните: (i) повечето изливи се образуват поради едновременно повишение на обема на навлизане на течност в плевралната кухина и снижение на обема на резорбцията ѝ; (ii) интраплевралното налягане е по-ниско от това на плевралната тъкан и това е причина за образуване на градиент, който спомага за постъпване, а не за излизане на течност от плевралната кухина; (iii) плевралните мембрани са рехави и пропускливи за течности и протеини; (iv) навлизането на плеврална течност при възрастен индивид е обикновено бавно, сравнимо със скоростта на потока на интерстициалната течност – около 0,5 ml/h; (v) напускането на плеврална течност става чрез поточно оттичане (*bulk flow*), а не чрез дифузия; (vi) най-голямо количество плеврална течност се оттича през париеталните стоми и лимфни съдове.

Б.

КЛЕТЪЧНО–БИОЛОГИЧНИ И ИМУНОЛОГИЧНИ ОСНОВИ НА ПЛЕВРАЛНАТА ПАТОЛОГИЯ

Димитър Калев

От гледна точка на клетъчната биология плеврата може да се дефинира като динамична метаболитно-активна мембрана, чиято главна функция е да поддържа хомеостаза при отговор към възпаление и/или туморно метастазиране. Неин основен субстрат е нормалната функция на мезотелните клетки, затова нарушенията на хомеостатичния баланс по правило се дължат на внезапни и явни промени в мезотела. Плевралните мезотелни клетки са активен участник в имунния отговор и на практика осъществяват каскада от клетъчно-биологични феномени с цел елиминиране на антигена и съхраняване на нормалната плеврална функция.

Клетъчно-биологична характеристика на плевралния мезотел. Клетките притежават апикални микровили и функционално са изключително динамични. Свързани

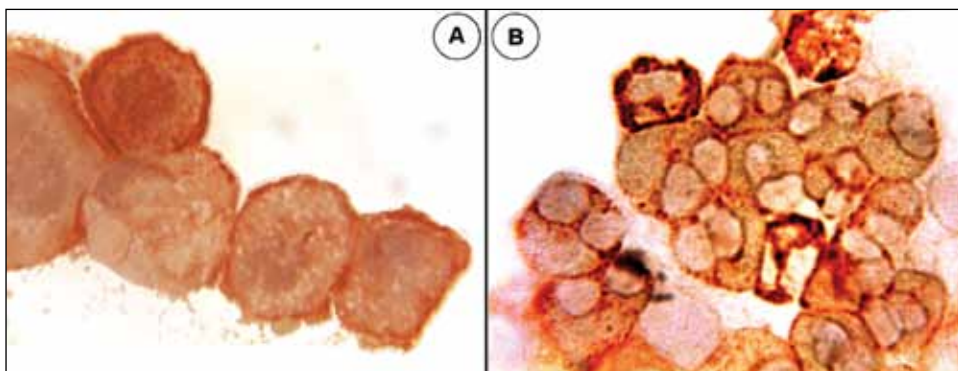
са помежду си с пет типа връзки: (i) апикален тип, (ii) адхерентни връзки, (iii) междинни връзки, (iv) ZO-1 тип и (v) дезмосоми. Цитохимично експресират кератин и виментин, а в клетъчни култури могат да фагират азбестови фибри, кварц, латексови частици, микобактерии и бактерии. Синтезират макромолекули на съединителната тъкан (колаген, еластин и ламинин) и освобождават кислородни радикали. Главна съставка на плевралния екстрацелуларен матрикс е колагенът (над 80%) под форма на колагенови фибрили – тип I и тип III. Плевралните мезотелни клетки продуцират още еластични фибри и протеоглигани.

Функция на мезотела в плевралния пермеабилитет. В процеса на възпалителен отговор плевралният мезотел може да се разглежда като мембрана или динамичен клетъчен орган, който регулира перицелулар-

ния пермеабилитет. При плеврално възпаление по правило е налице дисфункция на мезотелната бариера. Промяната на плевралната пропускливост за протеини води до излагане на мезотелния слой на действието на липополизахариди (LPS), тромбин и бактерии. Взаимодействието му с цитокини и бактерии активира в мезотелните клетки освобождаване на съдов ендотелиален растежен фактор (VEGF), който е медиатор на съдовия пермеабилитет и играе ключова роля при образуване на асцит в модели от опитни животни. Високо ниво на VEGF в плеврална течност корелира с малигнени и парапневмонични ПИ и е една от причините за промяна на плевралния пермеабилитет за белтъчни молекули.

Клетъчен пренос при плеврално възпаление. Характерна черта на плевралното възпаление е миграцията на неутрофили (ПМН), последва-

ни от мононуклеарни фагоцити (моноцити, Мо) и лимфоцити (Ли). Тези клетки се наричат инфламаторни и се придвижват от клетъчния състав на съдовете към плевралната кухина. Фагоцитните клетки мигрират откъм базалната част на мезотелния слой, който е покрит с капилляри, по следния клетъчно-биологичен механизъм: (i) под въздействие на интерферон- γ (IFN- γ) и тумор-некротизиращ фактор- α (TNG- α) мезотелът експресира върху клетъчните си мембрани междуклетъчна адхезивна молекула-1 (ICAM-1 или CD54); (ii) неин лиганд е друга адхезивна молекула (от семейството на β_2 -интегрините), наречена LFA-1 (CD11a), която се експресира върху клетъчната мембрана на ПМН и Мо; (iii) посредством мембранните си интегрини CD11/CD18 тези инфламаторни клетки прилепват към мезотелните и вече са готови за миграцията към плевралната кухина (Фиг. 2).



Фигура 2. Фотомикрография на ICAM-1- (CD54)-имунопозитивни клетки в цитологичен препарат от ексудативен плеврален излив: (А) група от мезотелни клетки; (В) група от неутрофилни левкоцити (Immunoperoxidase $\times 1000$) (Д. Калев).

От друга страна, плевралният мезотел съдържа контрактилни актинови филаменти, свързани с описаните по-горе адхерентни междуклетъчни връзки. Функцията на последните е свързана също и с т.нар. Е-кадхерин – адхезивна молекула с ключова роля в хомофилните (между клетки от един и същи вид) междуклетъчни връзки, в клетъчната морфология и пермеабилитета. При плеврално възпаление е налице потискане (down-регулация) и на двата протеина (актин и кадхерин), което е причина за отваряне на адхерентните връзки

и за пренос на инфламаторни клетки през мезотелния клетъчен слой. Известно е, че това отваряне е обратимо и след около 15 минути мезотелните клетки могат да възстановят *in vitro* нормалното си състояние.

Функция на мезотела при плеврална инфекция. Мезотелните клетки отговарят на кумулацията на ПМН и Мо в плевралната кухина с освобождаване на активни субстанции, наречени семейство на хемотаксичните цитокини. То, от своя страна, включва следните три субфамилии от полипептиди, наречени хемокини: (i) С-

Таблица 4. Цитокини в плеврална течност (по V. Antony, 2003).

● **Инфекциозни болести**

- интерлевкин-8 (IL-8)
- епителиален неутрофилен активиращ протеин-78 (ENA-78)
- моноцитен хемотактичен протеин-1 (MCP-1)
- макрофагиален инфламаторен протеин (MIP-1 α)
- интерлевкин-1 α (IL-1 α)
- интерлевкин-1 β (IL-1 β)
- протеин, антагонист на IL-1-рецептор
- интерлевкин-6 (IL-6)
- трансформиращ растежен фактор- β (TGF- β)
- фибробластен растежен фактор (FGF)
- гранулоцитно-моноцитен колонистимулиращ фактор (GM-CSF)
- инсулиноподобен растежен фактор-1 (IGF-1)
- ендотелин-1 (ET-1)

● **Малигнени болести**

- инхибитор на плазминогенния активатор-1 (PAI-1)
- ендотелин-1 (ET-1)
- разтворим ICAM-1
- тромбоцитен растежен фактор (PDGF)
- фибробластен растежен фактор- β (FGF- β)
- съдов ендотелен растежен фактор (VEGF)
- инсулиноподобен растежен фактор-1 (IGF-1)
- епидермален растежен фактор (EGF)
- хиалурон
- металопроотеинази (MMP)
- тъканен инхибитор на металопроотеиназите (TIMP)
- интерлевкин-6 (IL-6)
- интерлевкин-8 (IL-8)
- макрофагиален инфламаторен протеин (MIP-1 α)

X-C хемокини, (ii) C-C хемокини и (iii) C-хемокин (лимфотаксин). Главният хемокин, освобождаван от мезотелните клетки, е интерлевкин-8 (IL-8) и принадлежи към C-X-C субфамилия. Неговото съдържание в плеврална течност е изключително високо при парапневмоничен ПИ и емпием и корелира с високо клетъчно съдържание на ПМН; обратно, потискане на мезотелното му освобождаване води до инхибиране на неутрофилния хемотаксис. Доказано е, че IL-1 β , TNF- α и LPS предизвикват експресия на транспортна РНК за синтез на IL-8. Всички известни досега цитокини, регистрирани в плеврална течност при изливи с различна етиология, са показани на *Табл. 4*.

При туберкуозна инфекция ПМН преобладават в плевралната течност през първите дни след попадане на микобактерии в плеврата. След тях следва голям приток на моноцити и макрофаги и съответна поява на високи плеврални нива на т.нар. моноцитен хемотаксичен фактор-1 (MCP-1) (от субфамилията на C-C хемокини) и макрофагиален инфламаторен протеин-1 α (MIP-1 α). По-късно настъпва възпалителен отговор на плеврата, медиран от лимфоцити. Клетъчно преобладаване на Т-хелпер лимфоцити от тип 1 (Th1) е типично за активна плеврална туберкулоза и винаги е съпроводено с освобождаване на големи количества IFN- γ . Инхибирането на IFN- γ води до анулиране на местната продукция на хемокини от плевралния мезотел

и от макрофагите. По правило потискането (down-регулация) на тези хемокини се осъществява от IL-4.

Функция на мезотела при плеврално метастазизиране. При плеврално метастазизиране ключов се оказва феноменът на прикрепване на малигнените клетки към плевралния мезотел, преминаването им през него и навлизането им в плевралната кухина. Доказано е, че мезотелните клетки произвеждат хиалурон (протеин на плевралния екстрацелуларен матрикс), а малигнените клетки експресират по повърхността си неговия рецептор CD44. Тези два протеина са отговорни за интеракцията между двата типа клетки и са клетъчно-биологичната основа на плевралното метастазизиране. По-натък комплексът хиалурон-CD44 навлиза в малигнените клетки, хидролизира се, а от хиалурона се получава по-слабо активна нискомолекулярна компонента, която продължава да участва в трансмигрирането на туморни клетки през плеврата. На практика експресията на CD44 детерминира у определени малигнени неоплазми пределекия за метастази в плеврата (карцином на бял дроб, млечна жлеза, яйчник и стомах).

Известно е, че малигнените клетки експресират VEGF (променя мезотелния пермеабилитет) и произвеждат фибробластен растежен фактор (FGF) (стимулира туморна миграция и растеж). Чрез тези две субстанции някои от метастатични-

те клетки активират ангиогенеза. Ангиогенезата се дефинира като процес на поява на нови кръвоносни съдове от съществуващи вече съдове, постлани с ендотел. Тя е инвазивен процес, който включва протеолиза на екстрацелуларния матрикс с пролиферация и миграция на ендотелни клетки. Ангиогенни качества притежава и описания по-горе нискомолекулярен хиалурон. Така туморните клетки произвеждат фактори, стартиращи процесите на ангиогенеза, а ендотелната миграция и формирането на кръвоносни съдове повишава техния метастичен потенциал.

Клетъчно-биологични основи на терапевтичния подход към плевралните заболявания. По-

знаването на клетъчно-биологичните и имунологични принципи в плевралната патология позволява използването им в терапевтичната практика. Засега това се осъществява в следните три направления: (i) фибринолитична терапия при мултилокулирани параневмонични ПИ и плеврален емпием (директно инхибиране на коагулационната каскада), (ii) интраплеврално въвеждане на IFN- γ при малигнен мезотелиом на плеврата (стимулация на локален имунен отговор към малигнени клетки) и (iii) талк-плевродеза при метастатични ПИ (бързо освобождаване на FGF от мезотелните клетки и фибротичен отговор на плеврата).

7.

ФИЗИОЛОГИЧНИ ЕФЕКТИ НА ПЛЕВРАЛЕН ИЗЛИВ И ПНЕВМОТОРАКС

Коста Костов

Ефекти на плевралния излив.

Ефект на плевралния излив върху плевралното налягане. Плевралният излив увеличава интраплевралното налягане. Това води до повишение на налягането върху гръдната стена и увеличение на обема на гръдната кухина. От това пък следва снижение на белодробния и сърдечен обем.

В норма плевралното налягане е негативно, но набирането на малък по обем ПИ води до позитивирането му. За клинични цели е въведено и понятието еластичитет на плевралната кухина, който е отношение между промяната на плевралното налягане (cm H₂O) и изтеглената при торакоцентеза плеврална течност. Колкото е по-висок еластичитетът, толкова е по-голяма промяната в налягането. В клинични проучвания еластичитетът на плевралната кухи-

на се движи от 2 до над 150 cm H₂O/l при средно ниво от 15 cm H₂O/l. При „затворен“ бял дроб (trapped lung), дължащ се на малигнитет или други бенигнени белодробни болести, еластичитетът на плевралната кухина надхвърля 25 cm H₂O/l. Стойности на еластичитет на плевралната кухина над 25 cm H₂O/l може да се използва като диагностичен белег за „затворен“ бял дроб.

Ефект на плевралния излив върху белодробната функция. Тези ефекти са трудни за определяне, тъй като повечето болести, които са причина за ПИ, засягат едновременно и белодробния паренхим, което също влияе допълнително на функционалните параметри. Най-общо е доказано, че обемното облекчаване на ПИ чрез торакоцентеза води до нарастване на форсирания витален капацитет (FVC) и форсирания експираторен обем за една

секунда (FEV_1). Обобщени данни от литературата показват, че за всеки 1000 ml плеврална течност, изведена от плевралната кухина, FVC и FEV_1 нарастват с не по-малко 200 ml, а тоталният белодробен капацитет (TLC) нараства повече. Една от причините е тази, че при големи ПИ долният лоб често е напълно ателектатичен; при изтегляне на течност и при разгъването му неговият остатъчен обем води до по-значително нарастване на TLC, отколкото виталния капацитет (VC) на разгънатия лоб. Въпреки становището, че за всеки 100 ml намален обем на плеврална течност FVC нараства с около 20 ml, съществуват значителни индивидуални различия.

Не е доказан положителен ефект на торакоцентезата върху дифузионния капацитет (DL_{CO}) или върху специфичния кондуктанс на дихателните пътища.

Ефект на плевралния излив върху кръвните газове. Въпреки че пациентите с ПИ имат често патологични стойности на артериалните газове, терапевтичната торакоцентеза рядко води до резки подобрения и има относително малък ефект върху PaO_2 и $PaCO_2$, освен в случаите на масивен ПИ или механична вентилация. В експериментални условия е установено, че 20 минути след терапевтична торакоцентеза с евакуиране на минимум 500 ml плеврална течност се регистрира спадане на PaO_2 , което постепенно се връща към изходното ниво на 24-и час. При

същия експеримент *R. Brandstetter* и *R. Cohen* не установяват съществени промени в pH и $PaCO_2$. Не са доказани и промени в PaO_2 след торакоцентеза. Вероятният механизъм на хипоксемия при ПИ е интрапулмоналният шънт.

Ефект на плевралния излив върху толеранса към физически натоварвания. Публикациите в тази област са оскъдни. Най-общо може да се каже, че терапевтичната торакоцентеза в количества над 1500 ml не показва съществен ефект върху физическия толеранс на пациенти с ПИ. Въпреки същественото повишение на средните стойности на FVC и FEV_1 , това не е свързано със сигнификантна промяна в нивата на максималното физическо натоварване, дори в част от пациентите тези нива спадат. Промяната във физическия капацитет няма сигнификантна връзка с обема течност, освободен от плевралната кухина. Пациенти с умерен до масивен ПИ имат значителна редукция в своя физически капацитет. Това протича с редуциране на FVC, FEV_1 и на сърдечната функция.

Ефект на плевралния излив върху диафрагмата. При наличие на ПИ диафрагмата на страната на излива попада под неговата тежест и нейната функция съществено се засяга. Това се наблюдава от съвсем леко и безсимптомно засягане (дори при големи ПИ) до изглаждане и инверсия на диафрагмения купол, с умерена до тежка диспнея и парадоксални движения при вдишване.

Симптомите могат да бъдат облекчени с терапевтична торакоцентеза.

Ефект на плевралния излив върху сърцето. Наличието на излив може да увреди вторично сърдечната функция със снижение на ударния обем и спадане на системното артериално налягане поради притискане на сърцето. Чрез ехо-кардиография (ЕхоКГ) е доказана компресия на латералната стена на левия вентрикул от ПИ и колапс на същия по време на диастола. Терапевтичната торакоцентеза, дори в малък обем (500 ml), може да се отрази благоприятно върху сърдечно-съдовите параметри.

Ефекти на пневмоторакса.

Ефект на пневмоторакса върху плевралното налягане. Подобно на ПИ, наличието на пневмоторакс повишава интраплевралното налягане. Обаче, докато при пневмоторакс то е еднакво във всички части на плевралната кухина, при ПИ е налице градиент с по-високи стойности в основата и по-ниски във върховете. Друга разлика е, че при пневмоторакс белият дроб е по-тежък от въздуха и потъва на дъното на хемиторакса, докато при ПИ той плува над излива, защото е по-лек от него. Резултатът е, че при пневмоторакс най-засегнат е горният лоб, а при ПИ – долният лоб.

Ефект на пневмоторакса върху белодробната функция. При пневмоторакс е налице покачване на интраплевралното налягане. Навлизането на въздух в плевралната кухина се

преустановява или при достигане на налягането до нула, или при запушване на комуникационния дефект. При продължаващо навлизане на въздух в хемиторакса и с нарастване на интраплевралното налягане същият се разширява за сметка на белия дроб, който се смалява. При този механизъм разширението на обема на хемиторакса е по-малко в сравнение със снижението на виталния капацитет.

Ефект на пневмоторакса върху кръвните газове. Най-често се открива снижение на PaO_2 и нарастване на $AaPO_2$ най-вероятно поради нарастване на анатомичният шънт.

Ефект на пневмоторакса върху функцията на диафрагмата. Липсват проучвания, изследващи ефекта на пневмоторакса върху диафрагмената функция, но изглежда, че същата се засяга по-малко, отколкото при равен по обем ПИ. Причината е тази, че течността в по-голяма степен повишава плевралното налягане и съответно влияе по-съществено върху диафрагмата. При пневмоторакс например не се среща инверсия на диафрагмата, както често се случва при ПИ. Може да се наблюдава единствено при тензионен пневмоторакс, но функционалното значение на тази промяна във формата не е известна.

Ефект на пневмоторакса върху толеранса към физически натоварвания. Липсват проучвания, изследващи ефекта на пневмоторакса върху физическия толеранс на пациентите. Може да се предположи обаче значителна редукция на същия,

защото много пациенти страдат от значителна диспнея.

Ефект на пневмоторакса върху сърцето. Наличието на малък до умерен пневмоторакс засяга незначително сърдечната функция. При тензионен пневмоторакс обаче това нарушение на хемодинамиката може да бъде значително и да се демонстрира със спадане на ударния обем и системното артериално налягане. Вероятният механизъм е нарушено-то венозно пълнене на сърцето.

Ефекти на плевралните плаки върху белодробната функция. Не е ясно дали плевралните плаки сами по себе си (без участие на паренхимна азбестоза и при отчитане ефекта на тютюнопушене) водят до нарушение на белодробната функция. Вероятно те не се отразяват съществено върху нея, както и върху физическия толеранс на пациентите.

Ефекти на дифузното плеврално удебеление върху белодробната функция. Наличието на дифузно плеврално удебеление се отразява вторично върху белодробната функция. Това води до снижение на VC, FVC, FEV₁ и TLC, което е най-изразено при развитие на фиб-

роторакс. Уместно е да се припомнят трите най-чести причини за фиброторакс: хемоторакс, туберкулоза и бактериални белодробни инфекции; след тях следват панкреатит, уремия и системни заболявания на съединителната тъкан (колагенози).

Ефекти на плевродезата върху белодробната функция. Липсват достатъчно проучвания, изследващи ефекта на плевродезата върху белодробната функция. Знае се, че най-чест мотив за плевродеза са малигнени плеврални изливи (МПИ). Затова е трудно да се отдели ефектът на малигнения процес от този на плевродезата. По-друга е ситуацията, когато причина за плевродеза е пневмоторакс, но при тези пациенти е невъзможно изследване на белодробна функция непосредствено след инцидента, а такова често липсва и преди него. Ето защо не са възможни проучвания по тази тема. P. Lange и съавт., които сравняват функционалния ефект на талк-плевродеза и плеврален дренаж 22-35 години след процедурите, установяват, че талк-плевродезата има по-висок редуциращ ефект върху TLC в сравнение с обикновения плеврален дренаж.

8.

ЛОГИСТИЧНИ РЕГРЕСИОННИ МОДЕЛИ В ДИАГНОСТИКАТА НА ПЛЕВРАЛНИ ИЗЛИВИ

Димитър Калев

През последната декада на XX век в много медицински клинични проучвания се утвърди един математико-статистически подход, наречен множествен логистичен регресионен анализ. На практика той представлява математична процедура за построяване на множествени (многофакторни) модели, които описват вероятността за определени събития в диагностиката и/или протичането на дадено заболяване.

От чисто логична гледна точка целта на множествения модел е оценка на връзката между два и повече клинични показатели, наречени променливи, в процеса на идентифициране на дадено клинично събитие. Тази оценка, от своя страна, може да се осъществи в два типа моделиране: (i) определяне на влиянието на всяка отделна променлива върху един специфичен резултат, който е разграничаващ спрямо други фак-

тори (*дескриптивно моделиране*); (ii) оценка на вероятността за определен клиничен изход чрез съвкупност от наблюдения, специфични за даден пациент (*предсказващо моделиране*). По правило дескриптивните модели дават резултат, описващ момента на клиничното събитие, и най-често се използват за проверка дали конкретен пациент принадлежи в момента към определена диагностична категория. Предсказващите модели пък се използват за далечно прогнозиране на бъдещи клинични събития и най-често са насочени за оценка на преживяемост или на риск от усложнения и смъртност.

Множественият логистичен регресионен анализ и многофакторните модели в медицината принципиално се различават от конвенционалните статистически подходи. Последните се интересуват от това дали отделен клиничен показател (променлива)

корелира с определен фактор и/или признак. Конвенционалната статистика (например вариационен и алтернативен анализ) си служи само с една точка на прекъсване в разпределението на данните в генералната съвкупност, т.е. тя използва дихотомната стратегия „да-не“, „позитивен-негативен“, „корелира-не корелира“. Когато за оценка на дадено клинично събитие се използват две или повече такива променливи, всяка от които поотделно е оценена статистически (само с една точка на прекъсване), на практика се повишава чувствителността, но значително се снижава специфичността на оценката. Причина за това е следното изискване: за да дефинира събитието, всяка една от въпросните променливи задължително трябва да бъде „позитивна“, защото в статистическата ѝ природа предварително е заложена положителна корелация. С други думи, всеки показател поотделно не може да бъде „по-малко позитивен“ или „повече позитивен“, защото е създаден статистически само с една точка на прекъсване и не е пригоден да се комбинира с друг показател. Казано накратко, конвенционалната статистика не отчита възможността една променлива да изразява влиянието на друга (или на повече от една) променлива в процеса на съвместното им описание на дадено клинично събитие.

За разлика от конвенционалната статистика, многофакторният логистичен регресионен анализ използ-

ва т.нар. подход на Бейс. Наречен е така в чест на английския теолог и математик от XVIII век *Thomas Bayes*, който пръв въвежда използване на вероятност по индукция и става предтеча на съвременната теория на вероятностите. Вместо един клиничен показател (променлива) логистичните регресии използват комплекс от променливи. Една от тези променливи (която статистически се описва като клинично събитие) се нарича зависима, а всички останали, чрез които тя се описва, се наричат независими променливи. Вместо конвенционалната една точка на прекъсване, логистичните регресии използват множество точки на прекъсване на разпределението или непрекъснато разпределение на данните в генералната съвкупност. С тази цел се въвежда т.нар. *95% доверителен интервал за вероятност* (95% Confidence Intervals, 95% CI). Той се дефинира като граници, в рамките на които се намира истинската стойност на оценяваната променлива. Вместо конвенционалната дихотомна стратегия, логистичните регресии използват т.нар. *съотношение на шансовете* (Odds Ratio, OR), което се дефинира като съотношение на два шанса. Тълкуването на OR е, че даден клиничен показател увеличава шанса за връзка с определен фактор „OR“ пъти.

Най-общо казано, при описване на определено клинично събитие множественият логистичен регресионен анализ демонстрира следните

характерни особености: (i) построява модел на клиничното събитие с повече от една независима променлива; (ii) всяка една от тези независими променливи не се дихотомира с подхода „позитивна-негативна“, а се характеризира като вероятност за връзка и/или обусловеност със зависимата променлива; (iii) построенят модел се нарича множествена регресия, защото в него са включени множество от въздействия (независими променливи), които оказват влияние върху зависимата променлива; целта е да се покрият минималните стойности на генералната съвкупност от данни; (iv) всяка независима променлива участва в модела с т.нар. частичен регресионен коефициент, който отразява нейния частичен ефект върху средната стойност на зависимата променлива, при условие че стойностите на останалите независими променливи в модела са постоянни величини; (v) множественият регресионен модел се представя математически във вид на експоненциално уравнение (или комплекс от експоненциални уравнения), с което се описва зависимата променлива.

Заключителният етап в разработването на всеки модел се състои в проспективно клинично проучване за проверка на предсказващото правило на модела. Тази проверка включва два типа статистическа обработка (със съответни коефициенти): (i) проверка на отклоненията (derivation set) и (ii) проверка на ва-

лидността (validation set). Проверка на отклоненията е метод за статистическо измерване на случайни грешки, а проверка на валидността – за статистическо измерване на данни, потвърждаващи модела. На практика става дума за единен математически подход, наречен *дерирация-валидизация моделиране*.

Логистични регресионни модели в пулмологичната практика.

Според *М. Мос и съавт.* (2003) през последната декада на XX век в англоезичната пулмологична литература са публикувани 81 научни проучвания, при които е използван множествен регресионен логистичен анализ. Цел на повечето от тях (94%) е построяване на логистични регресионни модели от дескриптивен тип, т.е. модели с диагностична стойност, но нито един от тях не третира проблеми на плевралната патология.

Най-често логистичните регресионни модели се използват в клиничната практика под формата на решаване на линейни експоненциални уравнения, в които отделните членове (променливи) се заместват с клиничните им параметри. Тези уравнения лесно се програмират за компютърна употреба или за персонални дигитални помагала при леглото на болния.

Съотношение на непрекъснатата вероятност за диагностика на плеврални ексудати. През 2003 г. *J. Heffner и съавт.* публикуват логис-

тичен регресионен модел, в който независими променливи са седем критерии на *R. Light* за ексудативни ПИ, а зависимата променлива е категорията „ексудат“. Целите, които преследват авторите на модела, са следните: (i) при употреба на критериите на *R. Light* да се преодолее традиционната дихотомност „ексудат-трансудат“; (ii) при традиционната употреба на два или повече от критериите на *R. Light* да се избегне неизбежното снижение на специфичността на изследването, което обезкуражава клиницистите.

Логистичният регресионен модел за диагностика на плеврални ексудати е построен по метода на отношения на вероятностите, описан от *Simel и съавт.* (1993), затова е наречен съотношение на непрекъсната вероятност. Седемте експоненциални уравнения, с които се представя моделът, са показани на *Табл. 5*.

Дескриптивен регресионен модел за цитологична диагностика на бенигнени плеврални изливи. През 1999 г. ние публикувахме логистичен регресионен модел, в който се използват променливи от цитологичен и флоуцитометричен анализ на бенигнени и малигнени плеврални изливи (*Д. Калев и съавт.*). Независими променливи са процентното съдържание на мезотелни и инфламаторни клетки, имунопозитивни за някои клетъчни адхезивни молекули и за други, асоциирани с тях, клетъчни мембранни маркери. Целта е да се опише математически специфичния клетъчно-биологичен профил, с който плеврата реагира при инфекция, възпаление и/или туморно метастазиране. Специална задача на модела е да дискриминира от групата на привидно бенигнените ексудати т.нар. парамалигнени ПИ, които се дефинират като асоциирани със зло-

Таблица 5. Експоненциални уравнения за изчисление на съотношението на непрекъсната вероятност за диагноза на плеврален ексудат.

№	Променливи	Експоненциални уравнения
1.	Плеврален протеин (ProPF)	1,68 (ProPF резултат – 3, 263)
2.	Плеврален/серумен протеин (ProR)	13,45 (ProR резултат – 0,505)
3.	Плеврална LDH (LDHPF)	4,97 (LDHPF резултат – 0,676)
4.	Плеврална/серумна LDH (LDHR)	4,24 (LDHR резултат – 0,792)
5.	Плеврален холестерол (CholPF)	0,08 (CholPF резултат – 52,208)
6.	Плеврален/серумен холестерол (CholR)	13,98 (CholR резултат – 0,350)
7.	Плеврален минус серумен албумин (AlbG)	-2,43 (AlbG резултат – 1,307)

качествено заболяване, но с биопсични доказателства за отсъствие на директно въвличане на плеврата от малигнен процес.

Математичният подход при този модел притежава всички характеристики на дескриптивно моделиране и на практика описва специфични клетъчно-биологични и имунологични характеристики на три категории ПИ – парапневмонични, туберкулозни и бенигнени. Линейните регресионни уравнения за тези три категории са представени на *Табл. 6*.

Клиничното използване на дескриптивния регресионен модел

за цитологична диагностика на бенигнени плеврални изливи е трудна и скъпо струваща диагностична процедура, затова приложението му е само в сферата на научните изследвания.

В заключение може да се каже, че от гледна точка на плевралната патология логистичните регресионни модели едва сега навлизат в научната и клинична практика. По всичко изглежда обаче, че техният диагностичен и прогностичен потенциал в такива големи и хетерогенни групи от заболявания, каквито са плевралните, е изключително висок и перспективен.

Таблица 6. Линейни регресионни уравнения за цитологична диагностика на парапневмонични, туберкулозни и бенигнени плеврални изливи.

№	Категории плеврални изливи	Линейни регресионни уравнения
1.	Парапневмонични	$-0,512 (CD11a*Ли) + 0,0103 (CD11/CD18*Мо) + 0,071 (CD11b*Мо) - 0,0728 (CD31*Мо) - 2,18$
2.	Туберкулозни	$0,0817 (CD11a*Ли) + 0,1674 (CD11/CD18*Мо) - 0,035 (CD11b*Мо) + 0,0444 (CD31*Мо) - 3,1$
3.	Бенигнени	$0,153 (CD11b*Ли) + 0,024 (CD11b*Мо) - 0,0318 (CD11b*Мез) - 0,00986 (CD25*Мез) - 0,1153 (CD4/CD8) - 0,0464 (CD16/CD56*Ли) - 0,1342 (CD19*Ли) - 0,022 (CD54*Мо) + 0,00813 (CD54*Мез) + 1,118$

Легенда на съкращенията: Ли – лимфоцити, Мез – мезотелни клетки, Мо – моноцити