

© ЧУЧАЛИН А.Г., 1999

УДК 615.25-092

А.Г. Чучалин

## ПЛЕВРА: ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ И КЛИНИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ

Европейское респираторное общество проводит интенсивную и важную для практического здравоохранения работу по разработке консенсусов наиболее распространенных болезней органов дыхания. Журнал "Пульмонология" в предыдущие годы печатал обзорные статьи по пневмониям, бронхиальной астме и хроническим обструктивным болезням органов дыхания. Вниманию читателей предлагается обзор по теме, относящейся к патофизиологии плевры и клиническому значению новых данных, полученных в этой области. *H.Hamm, R.W.Light* справедливо замечают, что накопленные новые научные данные существенно повлияли на диагностические программы и схемы лечения при болезнях плевры у человека.

В учебниках для студентов медицинских вузов и врачей приводится концепция возникновения плевритов, описанная *E.H.Starling and A.H.Tubby* (1894) и дополненная *K. von Neergard* (1927). Действительно, эти работы носили пионерский характер и многие положения, касающиеся некоторых механизмов образования плевральной жидкости, подтверждаются современными научными данными. За более чем столетний период изучения этой проблемы накоплены научные факты, которые повлияли на представления о механизмах, лежащих в основе возникновения плеврита. Изначальная модель, объясняющая процесс образования жидкости в плевральной полости, рассматривала величину давления как результирующую силу, направленную на инспирацию, и эластическую силу легких, направленную на экспирацию. В процессе формирования давления жидкости в плевральной полости принимает участие также капиллярное и онкотическое давление в мембранах висцерального и париетального листков плевры и онкотическое давление самой плевральной жидкости. Эта гипотетическая модель первично предполагала, что фактор давления обеспечивает движение жидкости в плевральной полости от париетального к висцеральному листку, далее — в легочный интерстиций. Подобная схема строилась на экспериментальных данных, полученных на животных, у которых тонкая мембрана висцеральной плевры и пониженное давление в капиллярах, так как они входят в систему легочной артерии. Позже были получены данные о том, что у человека толщина висцерального листка плевры значительно превышает толщину париетального листка и капиллярное давление достаточно высоко, так как в этой

части легких осуществляется системное кровообращение. Возникли серьезные противоречия, которые не могли объяснить физические константы плевральной жидкости и ее движение в плевральной полости. Иначе говоря, механизм контроля объема жидкости в плевральной полости оставался до конца неясным. *E.H.Starling and A.H.Tubby* образование микроваскулярной жидкости и растворенных химических соединений интерпретировали как баланс между гидравлическим и коллоидоосмотическим давлением. Это положение сохраняет свою силу и по настоящее время, особенно оно касается обмена воды, которая проникает через биологические мембраны значительно проще, чем растворенные химические соединения, такие, как белки плазмы. Настоящая обучающая модель транскапиллярного движения жидкости основана на фильтрации жидкости в конечной части артериол, переходящих в капиллярное ложе; реабсорбция жидкости осуществляется в конечной части венул. Подобная схема значительно упрощает физиологические процессы образования и движения жидкости в плевральной полости. Если исходить из старой гипотезы, то можно было ожидать увеличения концентрации протеинов в интерстиции легких, что не получило подтверждения как экспериментально, так и при исследовании аутопсийного материала. Исходя из теории Старлинга (плевральная жидкость фильтруется на уровне париетальной плевры и ее реабсорбция происходит через висцеральный листок плевры) можно было бы предполагать увели-

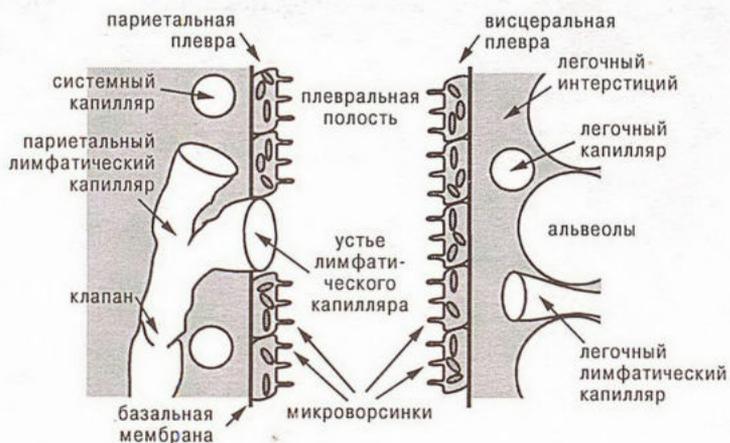


Рисунок.

чение с возрастом человека интерстициальных белков. Однако этого не происходит. Необходимо отметить, что авторы понимали несовершенство выдвинутой ими теории и полагали, что большую роль в физиологическом процессе образования плевральной жидкости играет лимфатическая система.

В настоящее время установлено, что у человека в нормальных условиях плевральная жидкость образуется в апикальной части париетальной плевры; дренирование жидкости происходит посредством лимфатических стоматов (пор). Они описаны исключительно на поверхности париетальной плевры и местом их наибольшей концентрации являются медиастинальная и диафрагмальная части плевральной полости. Таким образом, фильтрация и реабсорбция плевральной жидкости является функцией париетальной плевры (рис.). В физиологических условиях висцеральная плевро не участвует. Однако следует подчеркнуть, что взаимоотношение между давлением в плевральной полости, движением жидкости и анатомической структурой легких изучается и, видимо, скоро ожидаются результаты.

Для клиницистов научная информация о механизмах образования плевральной жидкости проливает свет на целый ряд синдромов. Так, практический опыт свидетельствует о том, что у больных с легочной гипертензией, с признаками правожелудочковой недостаточности скопления жидкости в плевральной полости не происходит; к такой же категории относятся больные с хроническим легочным сердцем в стадии правожелудочковой недостаточности. Скопление трансудата в плевральной полости ассоциирует с дисфункцией левого желудочка и развитием клинических признаков застойной сердечной недостаточности. Возникновение этого клинического феномена связывают с повышением давления в легочных капиллярах, что и приводит к пропитыванию трансудата через поверхность висцеральной плевры в ее полость. Удаление трансудата посредством торакоцентеза снижает объем циркулирующей крови и давление в легочных капиллярах, поэтому в современные терапевтические рекомендации эта процедура включена как обязательная при ведении больных с застойной сердечной недостаточностью. Экспериментальным путем (*R. W. Light*) было установлено, что при введении искусственным путем в плевральную полость жидкости в объеме нескольких сот миллилитров она дренируется достаточно быстро через лимфатическую дренажную систему париетальной плевры. Если эти физиологические данные перенести на патологический процесс, который развивается при застойной сердечной недостаточности, то возникает картина выраженного имбаланса между функциональными возможностями дренажной системы плевральной полости и количеством жидкости, фильтрующейся под действием высокого давления легочной капиллярной системы в плевральную полость. Патологические закономерности в возникновении трансудата при застойной сердечной недостаточности обусловлены большим объемом крови в системе малого круга кровообращения; возникает эффект объем—давление—транс-

судат. Другие закономерности лежат в основе развития экссудативного плеврита, при котором основным патофизиологическим процессом является возрастающий поток белков и форменных элементов крови.

Плевральная полость относится к числу серозных и может рассматриваться как увеличенное в объеме тканевое пространство. В плевральной полости в физиологических условиях находится небольшое количество жидкости (0,3 мл/кг массы тела человека) с низкой концентрацией белка  $\sim 1$  г/дл.; давление определено как субатмосферное. Если интерстициальная ткань легких находится под действием субатмосферного давления, то происходит накопление белковых образований. В плевральной полости определяется в физиологических условиях достаточно стабильное состояние белка и других химических соединений. Существует пять плевропульмональных образований (*compartments*), которые рассматривает *G. Miserocchi* с позиции их анатомической организации: париетальная система микроциркуляции, париетальное интерстициальное пространство, сама плевральная полость, легочный интерстиций и, наконец, микроциркуляция висцеральной плевры (или из системы легочной артерии, или из бронхиальных артерий). Плевропульмональные образования разделены мембранами: капиллярный эндотелий (на париетальной и висцеральной стороне) и париетальный и висцеральный мезотелий. Лимфатическая система обеспечивает дренаж экстраплеврального париетального интерстиция, но также и плевральной полости, в которую открыты лимфатические стоматы. Они могут собираться группами, образуя кластеры и располагаясь субмезотелиально в виде лакун. Плотность лимфатических стоматов колеблется от 100 в интеркостальной области до 8000 в диафрагмальной, в пересчете на один кв.см.; их диаметр колеблется от 1 до 40 микрон. Схожая анатомическая структура лимфатической системы и их стомата наблюдается в перитонеальной полости.

Мезотелиальные клетки толщиной в 4 микрона связаны между собой у поверхности висцеральной и париетальной плевры плотными соединениями и у базальной части клеток они соединены в виде адгезивного межклеточного контакта (*desmosome*), таким образом осуществлена связь между мезотелиальными клетками, выстилающими висцеральную и париетальную плевру. Описывая мезотелиальные клетки, необходимо указать на морфофункциональные особенности микроворсинок этих клеток, некоторые свойства которых были описаны в последнее время. Микроворсинки в длину составляют 1—3 микрона, их плотность на поверхности мезотелиальных клеток колеблется от 2 до 30 микрон/ $m^2$ . Ворсинки концентрируют большое количество гликопротеинов и гиалуроновой кислоты. *H. Hamm* совсем недавно описал феномен образования сурфактанта на поверхности микроворсинок. Они окружены фосфолипидами, которые собраны в кольцевую форму, т.е. по своей морфологической характеристике напоминают альвеолярный сурфактант. Эти новые открытия проливают свет на взаимодействие обеих листов плевры, объясняя легкость скольжения по-

верхностей париетального и висцерального листков плевры. Внимание привлечено также к исследованию иммунобиологических свойств плевральной жидкости. Мезотелиальные клетки относятся к числу тех, которые вовлекаются в воспалительный процесс, особенно если он переходит на поверхность плевры. Миграция нейтрофилов в плевральную полость осуществляется под действием некоторых хемокинов, к которым, в частности, относится интерлейкин-8. Высокая концентрация интерлейкина-8 наблюдается у больных с эмпиемой плевры. Местом синтеза этого цитокина являются вовлеченные в воспалительный процесс мезотелиальные клетки и их ворсинки. Интерлейкин-8 оказался чувствительным тестом в проведении химиотерапии и оценке ее эффективности у больных с мезотелиомой; его рассматривают как биомаркер в дифференциальной диагностике воспалительных и канцерогенных плевритов.

Толщина субмезотелиального интерстиция как париетального, так и висцерального листков плевры составляет приблизительно 20 микрон, однако толщина самих листков плевры значительно отличается. Так, париетальный листок в пять раз тоньше, чем висцеральный листок плевры. Эта особенность присуща человеческому организму и некоторым животным, как уже выше обсуждалось, висцеральная плевра в процессе реабсорбции плевральной жидкости практически не участвует. Согласно уравнению Старлинга, плевральная жидкость фильтруется из системного кровообращения в экстраплевральный интерстиций и из него уже непосредственно в плевральную полость. Процесс образования фильтрата происходит в апикальных отделах париетальной плевры, омывая плевральную полость, жидкость достигает диафрагмальной и медиастинальной части париетальной плевры, т.е. мест, где происходит ее реабсорбция. Необходимы два физиологических условия в этом процессе. Во-первых, небольшой объем жидкости, который фильтруется и поступает в плевральную полость. Второе условие, которое необходимо для выполнения дренажной функции лимфатической системы париетальной плевры, — субатмосферное давление (–10 см. вод. ст.). При таких физиологических параметрах лимфатическая дренажная система работает по типу “пылесоса”. В процессе реабсорбции существует разница в зависимости от природы компонентов, входящих в состав плевральной жидкости. Вода и ее путь обмена происходит по схеме, которая описана выше. Белковые соединения реабсорбируются через поры мезотелиального покрова париетального листка плевры. Биофизический процесс генерации субатмосферного давления достигается за счет функционирования лимфатической системы и играет одну из ключевых позиций во всем процессе обмена плевральной жидкости. Эта система обладает большими резервными возможностями, так как способна увеличить реабсорбирующую способность более чем в двадцать раз в ответ на возрастающий объем жидкости, поступающей в плевральную полость. Лимфатическая активность носит пульсирующий характер и обусловлена ритмом сокращения гладких мышц

лимфатических сосудов (внутренняя активность) и частично зависит от осцилляционного давления тканей грудной клетки в период респираторного цикла (внешняя активность). Эти два механизма лежат в основе физиологического движения лимфы в плевре. Таким образом, фильтрация и абсорбция жидкости в плевральной полости являются двумя разными процессами. Жидкость фильтруется в апикальной части, и основным механизмом является разница, практически в пять раз, в гидравлической резистивности экстраплеврального интерстиция и плевральной полости. Из апикальной части жидкость каудально достигает диафрагмальной или медиастинальной частей париетальной плевры. В противоположность этому процессу, лимфатический поток возрастает каудально, создавая необходимую физиологическую предпосылку для реабсорбции плевральной жидкости. Наличие сурфактанта на поверхности микроворсинок мезотелиальных клеток позволяет двигаться двум листкам плевры при минимальном сопротивлении без особого препятствия, хотя их площадь соприкосновения достаточно велика.

Следует упомянуть, что появляются данные (*G. Miserocchi*), которые свидетельствуют о том, что висцеральная плевра участвует в реабсорбции жидкости в небольшом объеме из плевральной полости. Эти условия возникают при определенных параметрах кровообращения в системе малого круга кровообращения. Однако этот путь обмена плевральной жидкости не является основным.

Большой интерес вызывают иммунобиологические исследования плевральной жидкости, транссудата и экссудата. Выше были приведены данные о месте выработки интерлейкина-8, его роли в миграции нейтрофилов в плевральную полость, особенно при эмпиеме плевры и в период проведения химиотерапии больным, страдающим мезотелиомой. Количество нейтрофилов, которые мигрировали в плевральную полость, коррелирует с активностью интерлейкина-8. В экспериментальных условиях были использованы антитела против интерлейкина-8, что привело к ингибирующему эффекту на процесс миграции нейтрофилов в плевральную полость. В физиологических условиях ингибирующим эффектом на действие хемоаттрактанта обладает интерлейкин-10. В настоящее время интенсивно исследуются другие интерлейкины (интерлейкин-1, фактор некроза опухоли и др.). Необходимо исследовать их роль в физиологических процессах образования плевральной жидкости и ее реабсорбции.

Бесспорно, большой интерес вызывает иммунобиологическая характеристика туберкулезного экссудативного плеврита. В отличие от эмпиемы плевры, в генезе которой центральная роль отводится миграции нейтрофилов и активности соответствующих хемоаттрактантов, при туберкулезном плеврите характерно скопление лимфоцитов в плевральном экссудате. Появление лимфоцитов в плевральной полости связывают с процессом гиперчувствительности замедленного типа серозных оболочек плевры к белкам микобактерий. Эта гипотеза подтверждается многими факторами: туберкулезный экссудат в значительном проценте слу-

чаев стерилен, возможно воспроизведение феномена пассивной анафилаксии. В процессе формирования гиперчувствительности возрастает активность фактора некроза опухоли и интерлейкина-1, с которыми связывают накопление лимфоцитов в плевральной полости. Клетками продуцентами указанных цитокинов являются макрофаги. Лимфоциты плеврального экссудата у больных туберкулезом относятся к числу Т-лимфоцитов и главным образом являются CD4+, с соотношением CD4:CD8 как 4,3, в то время как в периферической крови это соотношение составляет 1,6 (*J.Ferrer*). Недавние исследования механизмов формирования туберкулезного плеврита позволили глубже понять некоторые иммунные процессы. После фагоцитоза микобактерий макрофагами они становятся клетками, несущими антиген, эта информация считывается Т-лимфоцитами. Взаимодействие макрофагов с Т-лимфоцитами — важное звено в формировании гранулемы. Некоторые компоненты клеточной стенки микобактерий, такие как протеин-протеогликановый комплекс и липоарабидоманнан, способны стимулировать продукцию макрофагами фактора некроза опухоли, регулирующего образование гранулемы. Активированные плевральные макрофаги продуцируют интерлейкин-1, который совместно с фактором некроза опухоли оказывает влияние на процесс активации лимфоцитов. Лимфоциты, в свою очередь, под действием антигенов микобактерий продуцируют значительное количество гамма-интерферона. Этот цитокин повышает киллерную функцию макрофагов. Под действием интерлейкина-2 происходит процесс пролиферации лимфоцитов, что имеет большое значение в формировании гранулемы. В формировании гранулемы большое место отводится также активации популяризации CDW29<sup>+</sup>-Тлимфоцитов. Таким образом, иммунологическая картина при туберкулезном экссудативном плеврите имеет целый ряд особенностей. В плевральном экссудате скапливается большое количество лимфоцитов с цитотоксическим действием, происходит повышенная продукция гамма-интерферона, который может быть рассмотрен как биомаркер туберкулезного плеврита. В воспалительном процессе принимают участие такие интерлейкины, как фактор некроза опухоли, интерлейкин-1 и -2, упомянутый гамма-интерферон. Описанная иммунологическая картина существенно отличается от той, которая наблюдается при эмпиеме плевры: другой клеточный репертуар и другая активность цитокинов. При эмпиеме в плевральную полость мигрирует большое количество нейтрофилов, определяется высокая активность тромбоцит-активирующего фактора, интерлейкина-8; в период реконвалесценции — интерлейкина-10. С иммунологических позиций особое место занимают плевриты при неопластических процессах. Эта область в настоящее время является предметом интенсивных научных исследований.

Перед клиницистами всегда возникает вопрос о дифференциальной диагностике выпота в плевральную полость. Диагностическая программа основана на определенных принципах, исходящих, в первую очередь, из того, что плевральный выпот — определенный

симптомокомплекс, указывающий на осложнение в течении основной болезни; во-вторых, необходимо определить характер самого выпота — трансудат или экссудат. Определение характера выпота значительно упрощает решение нозологической принадлежности плеврального процесса. Однако следует указать на тот факт, что при использовании современных методов диагностики не всегда удается поставить этиологический диагноз. По оценке некоторых авторов доля этиологически неустановленного плеврита порой составляет 20%. В дифференциальной диагностике необходимо исходить из определенных постулатов. Так, трансудат встречается у человека при следующих заболеваниях и синдромах: застойная сердечная недостаточность у больных с ишемической болезнью сердца или пороками сердца, нефротический синдром и уремия, цирроз печени, микседема, у больных, которым проводится перитонеальный диализ, синдром верхней полой вены и тромбоэмболия в систему легочной артерии. Каждая перечисленная патология у человека имеет большое клиническое многообразие, их объединяет характер жидкости, скопившейся в плевральной полости, который определен как трансудат. Необходимо подчеркнуть, что и динамика реабсорбции жидкости из плевральной полости вариабельна в зависимости от вида патологического процесса. Так, у больных с признаками застойной сердечной недостаточности трансудат сохраняется длительно, особенно если используются диуретические средства. Хронический трансудат у больных с застойной сердечной недостаточностью имеет целый ряд особенностей, в частности, может происходить его коагуляция после торакоцентеза. У больных с инфарктной пневмонией довольно часто выявляется выпот в плевральную полость, но редко диагностируется, возможно, потому, что быстро подвергается реабсорбции (в течение трех-пяти дней). Другие закономерности лежат в основе появления плеврального выпота у больных с заболеваниями легких. Трансудат выявляется при разных заболеваниях почек: нефротическом синдроме, уремии и в период проведения перитонеального диализа, у больных с терминальной почечной недостаточностью. Появление трансудата у этой категории больных прогностически всегда рассматривается как неблагоприятный признак; может быть, в какой-то степени исключение составляют больные с нефротическим синдромом. Порой возникают непростые дифференциально-диагностические проблемы, как, например, у больных с волчаночным нефритом. У них плевральный выпот может быть экссудатом вследствие развития волчаночных висцеритов или трансудатом при волчаночном нефрите, осложненном почечной недостаточностью.

При циррозе печени выпот изначально появляется в брюшной полости, при прогрессировании печеночной декомпенсации жидкость начинает скапливаться в плевральных полостях, больше справа. Механизм скопления жидкости в плевральных полостях при асцитом у больных с циррозом печени связывают с процессом шунтирования и поступлением трансудата из брюшной полости в плевральную.

Дифференциальный диагноз между трансудатом и экссудатом традиционно строится на определении уровня белка: при экссудате он превышает 0,5 г/л. В последние годы значение в дифференциально-диагностическом плане придается измерению уровня активности фермента лактатдегидрогеназы, который в экссудатах превышает 60 Е/л или составляет две трети от уровня активности фермента в периферической крови. Прогностически неблагоприятными признаками гнойного экссудата являются: рН ниже 7,0, глюкоза ниже 50 г/л и при торакоцентезе обнаружение гноя; перечисленные изменения являются показаниями к проведению торакостомии. Некоторые другие биохимические показатели позволяют более четко определить диагностический поиск. Так, повышенное содержание амилазы в плевральном экссудате, особенно при левосторонней локализации, характерно для больных панкреатитом; содержание триглицеридов (110 мг/л) встречается у больных с травмой грудного лимфатического протока и у больных с лимфоангиоматозом. В последние несколько лет внимание привлечено к себе холестерин, который рассматривается также как один

из параметров, лежащих в основе дифференциальной диагностики трансудата и экссудата.

Изменения произошли в лечебных программах. Основная тактика при трансудатах состоит в их эвакуации из плевральной полости и проведении патогенетического лечения основного заболевания. У больных, которые наблюдаются по поводу экссудативного плеврита, сохраняется тактика торакоцентеза и назначение противовоспалительных или химиотерапевтических средств. Распространение получил в последние годы плевродез, который достигается введением в полость плевры талька (5 г очищенного от асбеста). Применяются с этой целью при плевритах, возникших у онкологических больных, и другие химические соединения (доксикалин 500 мг, тетрациклин и др). — *F.Rodriguez-Panadero, V.B. Fntony.*

#### ЛИТЕРАТУРА

1. *Light R.W.* Pleural disease, 3-rd Edn. Williams a Wilkins, 1995.

Поступила 22.02.99.

## Конференция

### ИДИОПАТИЧЕСКИЙ ФИБРОЗИРУЮЩИЙ АЛЬВЕОЛИТ

Конференция в НИИ пульмонологии 28.11.98.

**ЧУЧАЛИН А.Г.** На нашей конференции речь пойдет об идиопатическом фиброзирующем альвеолите. Это заболевание является проблемой, которая очень динамично развивается. Практически каждые 3 месяца поступает новая информация. Наверно, нужна небольшая историческая справка. Два исследователя описали так называемую атипичную пневмонию. Заслуга их в том, что они описали болезнь, где известные возбудители — микробы, грибы, вирусы — казалось бы, не играют никакой роли. За период 1994—1998 гг., исторически небольшой период, появилась принципиально новая информация по трактовке и пониманию этой болезни. Были определены новый подход к лечению этих больных, принципиально новые механизмы развития, которые не были известны раньше. Например, определенная роль нейтрофилов, эозинофилов. Сейчас весь интерес ученых сводится к определению межклеточного взаимодействия. И, наконец, когда информация накапливается так бурно, всегда возникает потребность притормозить, еще раз осмотреться и взглянуть на проблему как бы со стороны.

Итак, сегодняшняя конференция посвящена вопросу трактовки идиопатического фиброзирующего альвеолита с современных позиций.

Участники сегодняшней конференции — врачи, которые имеют большой опыт работы, и молодые ученые. Я думаю, это удачное сочетание.

**АВДЕЕВА О.Е.** На долю интерстициальных заболеваний легких (ИЗЛ) приходится до 10—15% всех заболеваний легких. В эту группу входят более 130 заболеваний известной и неизвестной этиологии (табл.1,2). Одним из наиболее распространенных и прогностически неблагоприятных заболеваний из группы ИЗЛ является идиопатический фиброзирующий альвеолит (ИФА). ИФА характеризуется воспалением и фиброзом легочного интерстиция и воздухоносных пространств, дезорганизацией структурно-функциональных единиц паренхимы, что приводит к развитию рестриктивных изменений легких, нарушению газообмена, прогрессирующей дыхательной недостаточности, и в конечном итоге к гибели больного.

Считается, что первые упоминания о заболевании относятся к 1935 г., когда *Hamman* и *Rich* описали