# Перспективные направления в изучении патогенеза эмпиемы плевры

*П.В.Косарева [1], А.В.Хоринко [2], Д.Г.Амарантов [1]*

1 – ГБОУ ВПО «Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е.А.Вагнера» Минздрава России: 614990, Пермь, Петропавловская, 26;

2 – ГБУЗ ПК «Пермский краевой онкологический диспансер»: 614066, Пермь, ул. Баумана, 15

**Резюме**

Острая неспецифическая эмпиема плевры (ОНЭП) является одной из наиболее тяжелых из всех существующих гнойных патологий. Несмотря на положительные результаты лечения больных эмпиемами плевры (ЭП), на сегодняшний день остается необходимость совершенствования тактики лечения и методов ее прогнозирования. Перспективным в этом отношении является дальнейшее изучение патологической анатомии ОНЭП и определение гистологических критериев острого и хронического гнойного плеврита, плеврогенного пневмосклероза, поскольку морфологические характеристики играют важную роль в определении прогноза и выборе оптимальной тактики лечения. Однако в клинической практике полноценное гистологическое исследование висцеральной плевры и легкого затруднительно, т. к. любое повреждение пораженного легкого грозит формированием бронхиального свища. Между тем макроскопические характеристики плевральной полости и гистологические изменения в висцеральной плевре и легком взаимосвязаны. Углубленное исследование этой взаимосвязи и доказательство морфологической идентичности патоморфологических изменений в париетальной плевре и висцеральной плевре и легком при ЭП позволит повысить диагностическую эффективность торакоскопии и разработать методику торакоскопической экспресс-диагностики гистологических изменений, а также обозначить принципиально новые пути совершенствования подходов в лечении ЭП. При этом актуален поиск оптимальных для гистологической экспресс-диагностики молекулярных медиаторов плеврального фиброза. Выявленные закономерности могут помочь и в разработке новых методов лечения и профилактики плеврогенного пневмосклероза. В статье дается обзор современных представлений об основных механизмах ремоделирования внеклеточного матрикса при плевральном фиброзе и вызывающих его факторах. Анализ этих процессов может определять новые механизмы ремоделирования внеклеточного матрикса и путей его устранения при плеврогенном пневмосклерозе, а также использовать определение выявленных «ключевых посредников» плеврального фиброза в экспресс-диагностике стадий ОНЭП.

**Ключевые слова:** эмпиема плевры, медиаторы плеврального фиброза, трансформирующий фактор роста, матриксные металлопротеиназы.

**DOI: 10.18093/0869-0189-2016-26-3-345-351**

# Perspective investigations of empyema pathogenesis

*P.V.Kosareva [1], A.V.Khorinko [2], D.G.Amarantov [1]*

1 – E.A.Vagner Perm State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; 26, Petropavlovskaya str., Perm, 614990, Russia;

2 – Perm State Territorial Oncology Institution; 15, Baumana str., Perm, 614066, Russia

**Summary**

Pleural empyema is one of the most serious septic diseases. Despite favorable outcome, therapeutic and prognostic strategies in empyema are needed to be improved. Further investigation of pathology and diagnostic histological criteria of acute and chronic purulent pleural inflammation and fibrosis is a perspective research direction, as morphological characteristics are important for prognosis and the optimal treatment choice. However, complete histological examination of the lung tissue and the visceral pleura is difficult in real clinical practice, because any lung damage can cause bronchial fistula. Nevertheless, histological features of the visceral pleura and the lungs are closely related to macroscopic characteristics of the pleura. Detailed study of this relationship and the search of morphological similarity of lesions in parietal pleura, visceral pleura, and the lung in patients with empyema could improve the diagnostic value of thoracoscopy, contribute to a rapid histological diagnosis and improve therapeutic approach to empyema. Current approach to the basic mechanisms and risk factors of remodeling of the extracellular matrix in pleural fibrosis was reviewed in the article. Analysis of this process could determine new mechanisms of extracellular matrix remodeling and ways to avoid fibrosis development in the adjacent lung tissue that, in turn, could underlie staging the empyema.

**Key words:** empyema, pleura, mediators of pleural fibrosis, transforming growth factor, matrix metalloproteinases.

Острая неспецифическая эмпиема плевры (ОНЭП) является одной из наиболее тяжелых из всех существующих гнойных патологий. По данным за последние 10 лет летальность при лечении различных форм гнойного плеврита составляет от 5,0 до 25 % [1–4], а в 15–45 % случаев ОНЭП переходит в хроническую форму, что неизбежно ведет к стойкой утрате трудоспособности [5–8].

Несмотря на полученные в последние годы положительные результаты лечения больных эмпиемами плевры (ЭП), существует необходимость совершенствования методов прогнозирования тактики лечения. Немало работ посвящено изучению патологической анатомии ОНЭП и определению гистологических критериев острого и хронического гнойного плеврита, плеврогенного пневмосклероза [9, 10]. Большинство авторов единодушны во мнении, что морфологические характеристики играют важную роль в определении прогноза и выборе оптимальной тактики лечения [11, 12]. Однако в клинической практике полноценное гистологическое исследование висцеральной плевры и легкого затруднительно, т. к. любое повреждение пораженного легкого грозит формированием бронхиального свища [13].

Между тем макроскопические характеристики плевральной полости и гистологические изменения в висцеральной плевре и легком взаимосвязаны [14–16]. Торакоскопия на сегодняшний день стала веду-

щим методом оперативного лечения острой ЭП [5, 17]. Углубленное исследование этой взаимосвязи и доказательство морфологической идентичности патоморфологических изменений в париетальной и висцеральной плевре и легком при ЭП позволит повысить диагностическую эффективность торакоскопии и разработать методику торакоскопической экспресс-диагностики гистологических изменений, а также обозначить принципиально новые пути совершенствования терапевтических подходов в лечении ЭП.

Плевральный фиброз обычно развивается как осложнение других заболеваний грудной полости, и на сегодняшний день продолжает обсуждаться, почему только у некоторых лиц развивается прогрессивное образование рубцов в плевральной полости в ответ на повреждение; в последние годы большое значение в патогенезе пневмофиброза любой этиологии придается факторам роста, в частности, трансформирующему фактору роста-$\beta$ (TGF-$\beta$) [18, 19].

Семейство TGF-$\beta$ оказывает множественные влияния на разнообразные типы клеток, участвуя в регуляции их роста, дифференцировки и апоптоза, а также модулируя иммунные реакции [20]. Вместе с тем TGF-$\beta$ является центральным медиатором фиброза вследствие непосредственного влияния на дифференциацию фибробластов, формирование внеклеточного матрикса (как стимулятор выработки коллагена) и инициацию процесса эпителиально-мезенхимального перехода – или эпителиально-мезенхимальной трансдукции, при котором эпителиальные клетки (мезотелиальные клетки [21, 22], эпителий бронхов, альвеол) могут подвергаться трансформации в мезенхимальные (фибробласты, а затем – в миофибробласты); понимание этих закономерностей важно для разработки новых методов антифиброзной терапии при плевритах различной этиологии [18].

Имеется разница в действии TGF-$\beta_1$ и TGF-$\beta_2$ в отношении формирования плеврогенного фиброза легкого: в экспериментах показано, что TGF-$\beta_1$ вызывает очень кратковременное воспаление в плевральной полости, вскоре переходящее в неуклонно прогрессирующий фиброз ткани легкого; TGF$\beta_2$, напротив, вызывает активное воспаление в плевральной полости с образованием спаек [23], хотя обе изоформы, безусловно, играют важную роль в формировании плеврального и легочного фиброза [18]. В эксперименте установлено, что внутриплевральная инъекция TGF-$\beta_2$ стимулирует мезотелиальные клетки к выработке коллагена и эндогенного TGF-$\beta$, что способствует дальнейшему увеличению продукции белков основного вещества соединительной ткани-23. Вместе с тем внутриплевральное введение TGF-$\beta_2$ приводит к развитию плевродеза у животных, но, в отличие от обычных используемых для плевродеза агентов, TGF-$\beta_2$ может вызвать синтез коллагена без стимулирования плеврального воспаления [24].

С другой стороны, внутриплевральная инъекция антител к TGF-$\beta$ ингибирует образование ЭП и значительно снижает плевральной фиброз в эксперименте [25]. В связи с важностью этих данных терапевтические анти-TGF-$\beta$ стратегии являются многообещающим терапевтическим подходом при лечении ЭП [18].

Таким образом, на сегодняшний день известно, что TGF-$\beta$ является ключевым медиатором в патогенезе плеврогеннного пневмофиброза [26]. Обозначена разница в эффектах изоформ TGF-$\beta_1$ и TGF-$\beta_2$. Однако на настоящее время роль изоформы TGF-$\beta_3$ в развитии плеврогенного пневмофиброза не установлена, хотя известно, что TGF-$\beta_3$ играет существенную роль в регуляции развития легких у млекопитающих, а также регулировании адгезии клеток и образовании экстрацеллюлярного матрикса (ECM) в этой ткани во время эмбрионального развития. В эксперименте установлено, что избыточная экспрессия TGF-$\beta_3$ в легких крыс способна индуцировать фиброзную реакцию, но эти изменения менее серьезные, чем при экспрессии TGF-$\beta_1$ [27].

Легкие выступают в качестве одного из наиболее уязвимых для фибропластических процессов органов в связи с присутствием большого количества клеток-мишеней с ярко выраженными межклеточными взаимодействиями [28]. Динамика новообразования соединительной ткани в легких отражает особенности тканевого распределения ключевых клеток, принимающих участие в формировании пневмосклероза [28].

В настоящее время достаточно хорошо изучен процесс формирования фиброзных изменений при идиопатическом фиброзе легких [29–31]. Цитокины, факторы роста и сигнальные пути определяют пути развития фиброза. Миофибробласты признаны ключевыми эффекторными клетками в пневмофиброзе. Источниками происхождения миофибробластов являются резидентные фибробласты, а также эпителиальные, в т. ч. мезотелиальные, а также эндотелиальные клетки и циркулирующие фиброциты, происходящие, в свою очередь, из гемопоэтических стволовых клеток [32, 33]. Согласно современным представлениям, пневмофиброз – это «болезнь эпителиальных фибробластов». По последним данным, именно субплевральные миофибробласты наиболее активны в отношении формирования фиброзных изменений в легком [21, 34].

Миофибробласты провоцируют повреждение мембран клеток альвеолярного эпителия и их апоптоз, синтезируют коллаген и другие компоненты ECM [35], способны высвобождать многочисленные профиброзные посредники [36], сами они устойчивы к апоптозу. Биологический смысл этого явления, по-видимому, состоит в том, что таким образом обеспечивается сохранение высокоактивных клеток в местах повреждения [37]. Миофибробласты обладают сократительным аппаратом, позволяющим им манипулировать волокнами ECM с целью закрытия открытых ран, влияют на воспаление и ангиогенез, которые, в свою очередь, очень тесно связаны с процессами фиброзирования. Поэтому, хотя превалирующие методы современного лечения фиброза

включают неспецифическую иммуносупрессивную и антипролиферативную терапию, множество вариантов потенциальных методов терапии фиброза основаны на таргетной фибробластической терапии.

Коллагенсекретирующие $\alpha$-SMA-позитивные миофибробласты вместе с гиперплазированными эпителиальными и эндотелиальными клетками при идиопатическом легочном фиброзе продуцируют матриксные металлопротеиназы (MMPs), которые разрушают базальную мембрану и дополнительно привлекают клетки воспалительного инфильтрата к месту повреждения. Так, MMP-7 участвует в активации апоптоза альвеолоцитов [38], после чего клетки воспалительного инфильтрата активируются и начинают секрецию профиброгенных цитокинов и факторов роста, в т. ч. тромбоцитарного фактора роста (PDGF) (аутокринная продукция которого стимулируется TGF-$\beta$), что, в свою очередь, приводит к активации макрофагов и фибробластов [39–41]. Это, с одной стороны, способствует продолжающемуся повреждению и хроническому персистирующему воспалению, а с другой – вызывает чрезмерное накопление компонентов ECM и избыточный синтез коллагена миофибробластами; в результате этого нормальная ткань легкого замещается постоянной рубцовой тканью [38]. Специфический протеин-1 фибробластов (S100A4) играет важную роль в фенотипической трансформации мезотелиальных клеток плевры и развитии фиброза плевры при туберкулезном плеврите [42].

Основной прогресс в понимании болезни также проявляется в выяснении механизмов накопления и дифференцирования миофибробластов с целью идентификации новых молекулярных мишеней для терапевтического вмешательства, например, направленных на подавление пролиферации фибробластов и миофибробластов.

Капиллярный эндотелий легких также может трансформироваться в фибробласты посредством эндотелиально-мезенхимального перехода [31]. Таким образом, клетки могут быть получены из нескольких клеточных источников, в дополнение к резидентным фибробластам, что открывает множество новых возможностей терапевтического вмешательства.

Считается, что основная целевая клетка в патогенезе плеврального фиброза – субплевральный фибробласт. Тем не менее накапливается все больше доказательств того, что мезотелиальные клетки также могут играть важную роль в формировании плеврального фиброза, инициируя воспалительную реакцию и продуцируя компоненты ECM. Выявленные закономерности могут помочь в разработке новых методов лечения и профилактики плеврального фиброза [22]. TGF-$\beta$ также экспрессируется мезотелиальными клетками [43, 44].

В последние 30 лет был достигнут существенный прогресс в знаниях о важности мезотелиальных клеток в плевральном фиброзе. На сегодняшний день доказано, что эти клетки играют центральную роль в повреждении и репарации плевры и других серозных тканей. Мезотелиальной клетки представляют собой уникальный тип клеток, происходящих из мезодермы и наделенный рядом важных специализированных функций, включая продукцию про- и противовоспалительных и иммуномодулирующих посредников, секрецию факторов, способствующих отложению и оформлению фибриновых масс, синтез факторов роста и белков внеклеточного матрикса [45]. Плевральный мезотелий является центральным компонентом иммунного ответа плевры [34]. Он способен к реакциям врожденного иммунитета, таким как активация *Toll*-подобных рецепторов, продукции цитокинов, активирующих адаптивный иммунный ответ. Развитие воспалительных изменений в плевре происходит вследствие действия фактора роста эндотелия сосудов (VEGF), продуцируемого самими мезотелиальными клетками. Формирование фиброза происходит вследствие действия цитокинов, таких как трансформирующий фактор роста-$\beta$, PDGF и основной фактор роста фибробластов; которые высвобождаются мезотелиальными клетками плевры. Требуется дальнейшее изучение данного вопроса [34].

Мезотелиальные клетки имеют основополагающее значение для поддержания целостности серозных оболочек и их гомеостаза, играя важную роль в физиологической репарации серозных оболочек после повреждения. Но при нарушении нормальных механизмов репарации мезотелиальные клетки начинают играть профибротическую роль, секретируя противовоспалительные и профибротические посредники, дифференцируясь и мигрируя в ткани, в конечном итоге способствуя фиброгенезу. Развитие новых методов молекулярной диагностики позволило изучить происхождение фибробластов в поврежденных тканях. В дополнение к секреции провоспалительных медиаторов и потенцирования как коагуляции, так и фибринолиза, мезотелиальные клетки подвергаются мезотелиально-мезенхимальному переходу – процессу, аналогичному эпителиально-мезенхимальному переходу, и становятся фиброгенными клетками (*Mutsaers S.E. et al.*, 2015). Человеческие мезотелиальные клетки не только способны синтезировать TGF-$\beta$ , но и имеют рецепторы для этого цитокина [46], что подтверждает гипотезу об аутокринной активации TGF-$\beta$ плеврального фиброза.

Фиброгенные мезотелиальные клетки уже определены в фиброзно измененной паренхиме легких. Эти данные показывают прямую роль мезотелиальных клеток в фиброгенезе и открывают возможности для разработки новых терапевтических стратегий по лечению плеврогенного пневмофиброза [22].

VEGF является мощным медиатором ангиогенеза, который играет разнообразные роли в развитии легких и их физиологии. VEGF экспрессируется в различных частях легких и плевры, при этом показано, что изменения в его экспрессии играют важную роль в патофизиологии некоторых из наиболее распространенных заболеваний дыхательных путей, в т. ч. ЭП.

Экспрессия гена VEGF, как известно, регулируется несколькими факторами, в т. ч. гипоксией, факторами роста, цитокинами и другими молекулами ECM [47].

Формирование сосудистой сети легких включает 3 процесса: ангиогенез, васкулогенез и слияние центральной и периферической систем кровообращения в легких и формирование легочного кровотока. VEGF является регулятором всех этих процессов. Наконец, VEGF стимулирует выработку сурфактанта альвеолярными клетками 2-го типа, что приводит к созреванию ткани легких и защищает их от развития респираторного дистресс-синдрома новорожденных [48].

Несмотря на то, что VEGF был первоначально охарактеризован как фактор пролиферации эндотелиальных клеток сосудов, недавние исследования идентифицировали присутствие VEGF и его рецепторов в нескольких типах клеток во многих органах. В легких найден самый высокий уровень экспрессии гена VEGF в физиологических условиях [47]. VEGF и его рецепторы (VEGFR-1, VEGFR-2 и NRP1) были обнаружены в клетках альвеолярного эпителия 2-го типа, эпителиальных клетках дыхательных путей, мезенхимальных клетках, гладкомышечных клетках сосудов, макрофагах и нейтрофилах [49].

У здоровых субъектов уровень белка VEGF в альвеолах в 500 раз выше, чем в плазме. Потенциальные источники клеточного VEGF включают альвеолярный эпителий и эпителий дыхательных путей, а также клетки гладкой мускулатуры дыхательных путей [50]. В физиологических условиях альвеолярные макрофаги легких производят очень небольшое количество VEGF. Хотя нейтрофилы и продуцируют VEGF, их количество в нормальных легких очень низкое. Таким образом, ни один из этих типов клеток не влияет на уровни VEGF в альвеолах. В нормальных легких VEGF может медленно диффундировать через альвеолярный эпителий в направлении сосудистого эндотелия [50]. Тем не менее при патологии именно мезотелиальные клетки человека являются источником повышенных концентраций VEGF в плевральной жидкости [51], эти клетки также экспрессируют рецептор – VEGFR-1. Тем не менее роль VEGF в патогенезе идиопатического фиброза легких остается противоречивой [47]. Плевральный выпот при ЭП содержит высокие уровни VEGF, которые значительно выше по сравнению с уровнем VEGF в неосложненных парапневмонических выпотах [52].

Ремоделирование ECM происходит при активации различных молекул клеточной адгезии, включая интегрины, селектины, ICAM (*intercellular adhesion molecule*, иммуноглобулин-подобные), молекулы адгезии клеток сосудов VCAM-1, ECAM-1 и PECAM, адгезивную молекулу нейрональных клеток NCAM, катенины, которые связывают молекулы клеточной адгезии и цитоскелет. Анализ этих процессов может определять новые механизмы ремоделирования ECM и путей его устранения при плеврогенном пневмофиброзе.

На сегодняшний день предприняты попытки изучения активности матриксных металлопротеиназ и их ингибиторов (MMP-2, MMP-8, MMP-9, TIMP-1) в плевральном выпоте при парапневмоническом плеврите [53–55].

Известно, что MMP-3 участвует в патогенезе идиопатического фиброза легких посредством активации сигнального пути $\beta$-катенина и индукции эпителиально-мезенхимального перехода [56].

В эксперименте установлено, что при блеомицин-индуцированном фиброзе легких (экспериментальная модель идиопатического легочного фиброза) MMP-2 и MMP-9 играют важную роль, особенно на раннем этапе: активность MMP-2 и MMP-9 в жидкости бронхоальвеолярного лаважа легких и экспрессия их в паренхиме быстро увеличивается в ранней фазе, достигает пиковых уровней на 4-й день, а затем последовательно снижается [57].

При этом до 4-го дня эксперимента и MMP-2, и MMP-9 в основном экспрессируется клетками воспалительного инфильтрата – MMP-2, чаще в альвеолярных макрофагах, тогда как MMP-9 – в нейтрофилах. Поскольку известно, что обе эти MMP связаны с молекулами коллагена 4-го типа базальной мембраны, можно предположить, что на этой стадии формирования пневмофиброза MMP-2 и MMP-9, секретируемые макрофагами и нейтрофилами, могут играть важную роль в деградации базальной мембраны, облегчая тем самым миграцию клеток, ответственных за воспаление. В промежуточную фазу (с 5-го по 7-й дни) паренхиматозные клетки, такие как клетки бронхиолярного эпителия и пневмоциты 2-го типа, в дополнение к клеткам воспалительного инфильтрата также экспрессируют эти MMP, в особенности клетки с признаками клеточного повреждения, такими как клеточный отек, вакуолизация и ядерная атипия. В более поздние сроки (с 14-го по 28-й дни), основными клеточными источниками MMP вновь становились пневмоциты 2-го типа, однако в основном те, которые окружали очаги фиброза в ткани легкого. После 14-го дня, вяпериод формирования фиброзных изменений, экспрессия MMP-2 и MMP-9 становилась очень низкой. Фибробласты, незрелые или зрелые коллагеновые волокна в центре фиброзного очага иммунонегативны на MMP, в то время как немногие альвеолярные макрофаги и пневмоциты 2-го типа сохраняют экспрессию MMP на периферии фиброзного очага, предположительно играя роль в «продвижении» фиброза вглубь паренхимы легкого. TGF-$\beta_1$ индуцирует переход альвеолярных эпителиальных клеток в мезенхимальные (фибробластоподобные) клетки и экспрессия MMP-2 свидетельствует о том, что MMP-2, возможно, индуцирует продукцию в альвеолярных эпителиальных клетках TGF-$\beta_1$ [57].

При туберкулезном плеврите концентрации MMP-1, -2, -9 и их специфических ингибиторов (тканевых ингибиторов металлопротеиназы TIMP-1, -2) в туберкулезных выпотах коррелирует с клиническими и гистопатологическими проявлениями [58].

Уровни ММР-8 и ММР-9 в плевральной жидкости и сыворотке крови выше у пациентов с осложненными парапневмоническими плевритами (эмпиемами), чем у пациентов с неосложненными плевритами. Вместе с тем уровни ММР-2 оказались выше у пациентов с неосложненными плевритами, чем у пациентов с ЭП. Соотношение ММР-2 / ММП-9 в плевральной жидкости можно использовать для разграничения осложненных и неосложненных плевритов, с чувствительностью 94,1 % и специфичностью 77,8 % [54].

Данных об иммуногистохимической экспрессии этих маркеров в плевре и легком при ЭП не найдено, так же, как и данных о роли PDGF, VEGF и молекулах клеточной адгезии в плеврогенном фиброзе легкого и их значении для разработки новых лечебных стратегий в лечении ЭП.

## Заключение

Исходя из обозначенных направлений изучения патогенеза ЭП, необходимость разработки новых методов диагностики и лечения ЭП определяют новые перспективные направления в изучении патогенеза ЭП, которые приведут к разработке новых методов диагностики и лечения этой тяжелой патологии.

**Информация о конфликте интересов.** Все авторы вложили существенный вклад в разработку концепции статьи, планирование и проведение работы, анализ и интерпретацию полученных данных и окончательное утверждение версии статьи для публикации. Все авторы имеют равные авторские права на данную публикацию. У авторов был доступ ко всем данным исследования, авторы несут ответственность за информацию, которую представляют для публикации в журнале.

**Conflict of interest.** All the authors greatly contributed to development of the concept of this article, planning and carrying out the work, analysis and interpretation of the results and the final draft of the article. All the authors have equal rights to this publication. All the authors were given access to all the study materials. The authors are fully responsible for the information provided to the journal for this publication.

**Информация о спонсорстве.** Выполнение данной научной работы и процесс публикации статьи осуществляются за счет средств авторов.

**Sponsorship information**.This scientific work and publication were funded by the authors.

## Литература / References

1. Макаров В.В. Современные аспекты санации плевральной полости у больных с острой эмпиемой плевры. *Буковинский медицинский вестник*. 2008; 12 (3): 39–41. / Makarov V.V. Current aspects of pleural draining in acute empyema. *Bukovinskiy meditsinskiy vestnik* 2008; 12 (3): 39–41 (in Russian).
2. Дударев А.А., Сухоруков А.М., Большаков В.Н. и др. Оценка гемостазиологических сдвигов у больных с острой неспецифической эмпиемой плевры. В кн.: Материалы III Съезда хирургов Сибири и Дальнего Востока. Томск; 2009: 86–87. / Dudarev A.A., Sukhorukov A.M., Bol'shakov V.N. et al. Haemostatic change in patients with acute non-specific empyema. In: Proceedings of the 3rd Congress of Surgeons of Syberia and the Far East. Tomsk; 2009: 86–87 (in Russian).
3. Никольский В.И., Логинов С.Н., Баженов М.С., Семисаженов О.А. Динамическая торакоскопия с применением торакопорта в лечении больных с неспецифической эмпиемой плевры. *Известия высших учебных заведений*. Поволжский регион. 2010; 4 (16): 99–107. / Nikol'skiy V.I., Loginov S.N., Bazhenov M.S., Semisazhenov O.A. Dynamic thoracoscopy in patients with acute non-specific empyema using thoracoport. *Izvestiya vysshikh uchebnykh zavedeniy.* Povolzhskiy region. 2010; 4 (16): 99–107 (in Russian).
4. Lee S.F., Lawrence D., Booth H. et al. Thoracic empyema: current opinions in medical and surgical management. *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2010; 16 (3): 194–200.
5. Черкасов В.А., Хусейн Х.С. Лечение больных эмпиемой плевры. *Пермский медицинский журнал*. 2009; 26 (2): 15–19. / Cherkasov V.A., Khuseyn Kh.S. Treatment of patients with empyema. *Permskiy meditsinskiy zhurnal* 2009; 26 (2): 15–19 (in Russian).
6. Проценко А.В. Выбор способа торакопластики при бронхиальном свище и эмпиеме плевры после пульмонэктомии. *Анналы хирургии*. 2009; 2: 40–42. / Protsenko A.V. A choice of thoracoplastics method in post-pneumonectomy bronchial fistula and empyema. *Annaly khirurgii* 2009; 2: 40–42 (in Russian).
7. Dudarev A.A., Sukhorukov A.M., Bolshakov V.N. et al. Use of thoracoscopy in local treatment of nonspecific pleural empyema. *Bull. Intern. Sci. Surg. Ass.* 2010; 5 (1): 11–12.
8. Cheah Y.L., Ng T., Shah K. et al. Video-assisted Thoracoscopic Surgery (VATS) drainage of salmonella enteritidis empyema and needle-localization for retrieval of a dropped gallstone. *Surg. Laparosc. Endosc. Percutan. Tech.* 2010; 20 (4): 265–268.
9. Лукомский Г.И. Неспецифические эмпиемы плевры. М.: Медицина; 1976. / Lukomskiy G.I. Non-specific empyema. Moscow: Meditsina; 1976 (in Russian).
10. Capelozzi V.L., da Rosa D.C., da Silva A.S.F. The value of cytology and pleural biopsy in the differential diagnostic of nonspecific pleural effusions. *J. Pneumol.* 2003; 29 (4): 225–234. On-line version: *http://dx.doi.org/10.1590/S0102-35862003000400012.*
11. Olgac G., Fazlioglu M., Kutlu C.A. VATS decortication in patients with stage 3 empyema. *Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2005; 53 (5): 318–320.
12. Vyhnánek F., Fanta J., Jirava D., Ocadlík M. Contemporary approach to treatment of the posttraumatic empyema of the thorax. *Rozhl. Chir.* 2006; 85 (1): 4–8.
13. Koh D.-M., Burke S., Davies N., Padley S.P.G. Transthoracic US of the chest: clinical uses and applications. *RadioGraphics.* 2002; 22 (1): e1. DOI: *http://dx.doi.org/10.1148/radiographics.22.1.g02jae1e1.*
14. Andrews N.C., Parker E.F., Shaw R.R. et al. Management of nontuberculous empyema. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1962; 85: 935–936.
15. Вагнер Е.А., Перепелицын В.Н., Субботин В.М. и др. Эндоскопическая окклюзия культи главного бронха при ее несостоятельности. *Грудная и сердечно-сосудистая хирургия*. 1990; 2: 46–49. / Vagner E.A., Perepelitsyn V.N., Subbotin V.M.et al. Endoscopic occlusion of the main bronchus cuff in a case of its failure. *Grudnaya i serdechno-sosudistaya khirurgiya* 1990; 2: 46–49 (in Russian).
16. Light R.W. Parapneumonic effusions and empyema. *Proc. Am. Thorac. Soc.* 2006; 3 (1): 75–80.
17. Порханов В.А., Коровин А.Я. Новые возможности лечения постпневмонэктомической острой эмпиемы плевры со свищами главных бронхов: В кн.: Материалы III Конгресса ассоциации хирургов им. Н.И.Пирогова. М.; 2001: 122–124. / Porkhanov V.A., Korovin A.Ya.

Novel approaches to treatment of acute post-pneumonectomy empyema and bronchial fistula of the main bronchus. In: Proceedings of the 3rd Congress of N.I.Pirogov Association of Surgeons. Moscow; 2001: 122–124 (in Russian).
18. Decologne N., Kolb M., Margetts P.J. et al. TGF-$\beta_1$ induces progressive pleural scarring and subpleural fibrosis. *J. Immunol.* 2007; 179 (9): 6043–6051.
19. Owens S., Jeffers A., Boren J. et al. Mesomesenchymal transition of pleural mesothelial cells is PI3K and NF-$\kappa$B dependent. *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.* 2015; 308 (12): 1265–1273.
20. Heldin C.-H., Miyazono K., Dijke P. TGF-b signalling from cell membrane to nucleus through SMAD proteins. *Nature.* 1997; 390: 465–471.
21. Chena L.-J., Yeb H., Zhanga Q. et al. Bleomycin induced epithelial-mesenchymal transition (EMT) in pleural mesothelial cells. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 2015; 283 (2): 75–82.
22. Mutsaers S.E., Birnie K., Lansley S. et al. Mesothelial cells in tissue repair and fibrosis. *Front. Pharmacol.* 2015; 6: 113.
23. Lee Y.C., Malkerneker D., Devin C.J. et al. Comparing transforming growth factor $\beta$-2 and fibronectin as pleurodesing agents. *Respirology.* 2001; 6: 281–286.
24. Lee Y.C., Lane K.B., Zoia O. et al. Transforming growth factor-b induces collagen synthesis without inducing IL-8 production in mesothelial cells. *Eur. J. Respir.* 2003; 22: 197–202.
25. Kunz C.R., Jadus M.R., Kukes G.D. et al. Intrapleural injection of transforming growth factor-[beta] antibody inhibits pleural fibrosis in empyema. Laboratory and animal investigations. *Chest.* 2004; 126 (5): 1636–1644. *http://business.highbeam.com/137522/article-1G1-125648645/intrapleural-injection-transforming-growth-factorbeta*
26. Qing-qing Z., Geng-Yun S. Transforming growth factor-$\beta$ and pleural fibrosis. *Intern. J. Respir.* 2009; 29 (10): 609–612.
27. Leask A. Signaling in fibrosis: targeting the TGF beta, endothelin-1 and CCN2 axis in scleroderma. *Front. Biosci.* 2009; 1: 115–122.
28. Итмезех А. Механизмы формирования пневмосклероза при хроническом эндотоксикозе (экспериментальное исследование): Дисс. ... канд. мед. наук. Волгоград; 2006. / Itmezekh A. Mechanisms of the lung tissue fibrosis in chronic endotoxicosis: Diss. Volgograd; 2006 (in Russian).
29. Xaubet A., Marin-Arguedas A., Lario S. et al. Transforming growth factor-beta1 gene polymorphisms are associated with disease progression in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2003; 168: 431–435.
30. Lawson W.E., Crossno P.F., Polosukhin V.V. et al. Endoplasmic reticulum stress in alveolar epithelial cells is prominent in IPF: association with altered surfactant protein processing and herpesvirus infection. *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.* 2008; 294: 1119–1126.
31. Datta A., Scotton C.J., Chambers R.C. Novel therapeutic approaches for pulmonary fibrosis Pulmonary fibrosis. *Br. J. Pharmacol.* 2011; 163: 141–172.
32. Moore B.B., Murray L., Das A. et al. The role of CCL12 in the recruitment of fibrocytes and lung fibrosis. *Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol.* 2006; 35: 175–181.
33. Mehrad B., Burdick M.D., Strieter R.M. Fibrocyte CXCR4 regulation as a therapeutic target in pulmonary fibrosis. *Int. J. Biochem. Cell. Biol.* 2009; 41: 1708–1718.
34. Batra H., Antony V.B. Pleural mesothelial cells in pleural and lung diseases. J. Thorac. Dis. 2015; 7 (6): 961–963. *http://www.jthoracdis.com/article/view/4274/html*
35. Scotton C.J., Chambers R.C. Molecular targets in pulmonary fibrosis: the myofibroblast in focus. *Chest.* 2007; 132: 1311–1321.
36. Moodley Y.P., Scaffidi A.K., Misso N.L. et al. Fibroblasts isolated from normal lungs and those with idiopathic pulmonary fibrosis differ in interleukin-6/gp130-mediated cell signaling and proliferation. *Am. J. Pathol.* 2003; 163: 345–354.
37. Moodley Y.P., Caterina P., Scaffidi A.K. et al. Comparison of the morphological and biochemical changes in normal human lung fibroblasts and fibroblasts derived from lungs of patients with idiopathic pulmonary fibrosis during FasL-induced apoptosis. *J. Pathol.* 2004; 202: 486–495.
38. Kogan E., Tuong V., Demoura S. Mechanism of bronchoalveolar duct junction (BADJ) remodeling in idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) as base for new pathogenetic therapy. *Eur. Respir. J.* 2008; 32 (Suppl. 52): 3489.
39. Tuong V., Demoura S., Kogan E. Markers of cell proliferation, apoptosis and angiogenesis in remodeling of bronchoalveolar duct junctions. Polish Histochemichal et Cytological Society. *Folia Histochemica et Cytobiologica.* 2008; 46 (2): 68.
40. Scotton C.J., Krupiczojc M.A., Konigshoff M. et al. Increased local expression of coagulation factor X contributes to the fibrotic response in human and murine lung injury. *J. Clin. Invest.* 2009; 119: 2550–2563.
41. Scotton C.J., Chambers R.C. Pulmonary fibrosis. *Br. J. Pharmacol.* 2011; 163: 141–172.
42. Sun Z.-M., Li F.-Y., Wang L. et al. Expression of fibroblast specific protein-1 in pleural tuberculosis and its clinical biological significance. *World J. Surg. Oncol.* 2014; 12: 151.
43. Miles S.E., Sandrini A., Johnson A.R., Yates D.H. Clinical consequences of asbestos-related diffuse pleural thickening: A review. *J. Occup. Med. Toxicol.* 2008; 3: 1–10.
44. Huang S.X.L., Jaurand M.-C., Kamp D.W. et al. Role of Mutagenicity in asbestos fiber-induced carcinogenicity and other diseases. *J. Toxicol. Environment. Health. Part B. Crit. Rev.* 2011; 14 (1–4): 179–245.
45. Broaddus V.C., Everitt J.I., Black B., Kane A.B. Non-neoplastic and neoplastic pleural endpoints following fiber exposure. *J. Toxicol. Environ. Health.* Part B. *Crit. Rev.* 2011; 14 (1–4): 153–178.
46. Sasse S.A., Jadus M.R., Kukes G.D. Pleural fluid transforming growth factor-$\beta_1$ correlates with pleural fibrosis in experimental empyema. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2003; 168: 700–705.
47. Papaioannou A.I., Kostikas K., Kollia P., Gourgoulianis K.I. Clinical implications for vascular endothelial growth factor in the lung: friend or foe? *Respir. Res.* 2006; 7: 128.
48. Compernolle V., Brusselmans K., Acker T. et al. Loss of HIF-2alpha and inhibition of VEGF impair fetal lung maturation, whereas treatment with VEGF prevents fatal respiratory distress in premature mice. *Nat. Med.* 2002; 8 (7): 702–710.
49. Kazi A.S., Lotfi S., Goncharova E.A. et al. Vascular endothelial growth factor-induced secretion of fibronectin is ERK dependent. *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.* 2004; 286 (3): 539–545.
50. Mura M., dos Santos C.C., Stewart D., Liu M. Vascular endothelial growth factor and related molecules in acute lung injury. *J. Appl. Physiol.* 2004; 97 (5): 1605–1617.
51. Grove C.S., Lee Y.C. Vascular endothelial growth factor: the key mediator in pleural effusion formation. *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2002; 8 (4): 294–301.

52. Mohammed K.A., Nasreen N., Hardwick J. et al. Bacterial induction of pleural mesothelial monolayer barrier dysfunction. *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.* 2001; 281 (1): 119–125.
53. Humadi H.Y.A. Matrix Metalloproteinases and TIMPs Expression in Pleural Effusion of Different Origins. Thesis submitted for fulfillment of Master Degree in Pulmonology. Faculty of Medicine Cairo University; 2012.
54. Oikonomidi S., Kostikas K., Kalomenidis I. et al. Matrix metalloproteinase levels in the differentiation of parapneumonic pleural effusions. *Respiration*. 2010; 80: 285–291.
55. El Margoushya N.M., Khaleel A.T. Metalloproteinase and tissue inhibitor of metalloproteinase in tuberculosis and malignant pleural effusion. *Egypt. J. Chest Dis. Tub*. 2013; 62 (2): 235–240.
56. Yamashita C.M., Dolgonos L., Zemans R.L. et al. Matrix metalloproteinase 3 is a mediator of pulmonary fibrosis. *Am. J. Pathol.* 2011; 179( 4): 1733–1745.
57. Kim J.Y., Choeng H.C., Ahn C. Cho S.-H. Early and late changes of MMP-2 and MMP-9 in bleomycin-induced pulmonary fibrosis. *Yonsei Med. J.* 2009; 50 (1): 68–77.
58. Sheen P., O'Kane C.M., Chaudhary K. et al. High MMP-9 activity characterises pleural tuberculosis correlating with granuloma formation. *Eur. Respir. J.* 2009; 33 (1): 134–141.

Поступила 04.03.16
**УДК 616.25-002.3-092**
Received March 04, 2016
**UCD 616.25-002.3-092**

**Информация об авторах**

*Косарева Полина Владимировна* – д. м. н., главный научный сотрудник отдела морфологических и патофизиологических исследований ЦНИЛ, заведующая курсом клинической лабораторной диагностики, доцент кафедры микробиологии, вирусологии с курсом КЛД ГБОУ ВПО «Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е.А.Вагнера» Минздрава России; тел.: (342) 217-10-31; e-mail: rector @psma.ru
*Хоринко Андрей Витальевич* – заведующий Первым химиотерапевтическим отделением ГБУЗ ПК «Пермский краевой онкологический диспансер»; тел.: (342) 220-16-57; e-mail: permcancer@yandex.ru
*Амарантов Дмитрий Георгиевич* – д. м. н., доцент кафедры нормальной, топографической и клинической анатомии, оперативной хирургии ГБОУ ВПО «Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е.А.Вагнера» Минздрава России; тел.: (342) 217-10-31; e-mail: rector@psma.ru

**Author information**

*Kosareva Polina Vladimirovna,* MD, Principal Researcher at Division of Morphological and Pathophysiological Investigations, Central Research Laboratory; Head of Course of Clinical Laboratory Diagnostics; Associate Professor at Department of Microbiology, Virusology and Clinical Laboratory Diagnostics, E.A.Vagner Perm State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (342) 217-10-31; e-mail: rector @psma.ru
*Khorinko Andrey Vital'evich,* Head of the 1st Chemotherapeutic Department, Perm State Territorial Oncology Institution; tel.: (342) 220-16-57; e-mail: permcancer@yandex.ru
*Amarantov Dmitriy Georgievich,* MD, Associate Professor at Department of General, Topographic and Clinical Anatomy, and Operative Surgery, E.A.Vagner Perm State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (342) 217-10-31; e-mail: rector@psma.ru