

ID: 2020-04-24-A-19170

Оригинальная статья

Заривчацкий М.Ф., Журавлев О.С., Амарантов Д.Г., Косарева П.В.

Исследование особенностей клинической анатомии эмпиемы плевры

ФГБОУ ВО ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера Минздрава России

Резюме

Цель: обнаружить критерии, позволяющие дифференцировать стадии эмпиемы плевры при гистологическом исследовании малого участка ткани легкого, и на основе обнаруженных критериев создать способ диагностики стадии эмпиемы плевры.

Материал и методы. Были проведены иммуногистохимические исследования аутопсийных материалов, полученных от 34 умерших пациентов с неспецифическими эмпиемами плевры. Выявляли распространенность экспрессии ядерного маркера – регуляторного протеина Ki-67.

Результаты. При исследовании уровня экспрессии Ki-67 выявлено, что первой стадии эмпиемы плевры соответствует индекс пролиферации не более 1%. Второй стадии эмпиемы соответствует индекс пролиферации более 17% в зоне воспалительных изменений и от 5 до 12% в зоне легкого с не измененной структурой. Третьей стадии эмпиемы соответствует индекс пролиферации более 17% в зоне воспалительных изменений и более 12% в зоне не измененного легкого.

Внедрение результатов исследования позволили своевременно вывить третью стадию при лечении 332 больных неспецифическими эмпиемами плевры с хорошими клиническими результатами.

Заключение. Исследование распространенности экспрессии регуляторного протеина Ki-67 при торакоскопической биопсии легкого позволяет выполнить раннее прогнозирование тактики лечения неспецифической эмпиемы плевры.

Ключевые слова: эмпиема плевры, биопсия, иммуногистохимическое исследование

Введение

Течение патологического процесса при неспецифической эмпиеме плевры имеет стадийность и в каждой стадии заболевания имеются свои особенности хирургического лечения [1]. При лечении больных с первой или второй стадией заболевания можно добиться расправления легкого и купирования воспалительного процесса не прибегая к травматичным операциям [1]. В эти стадии заболевания используются плевральная пункция, дренирование плевральной полости. Особенно широко в последние 2 десятилетия в лечении острой эмпиемы плевры используется торакоскопия [2, 3, 4]. Иной подход требуется при лечении больных с третьей стадией эмпиемы плевры. Массивный соединительнотканый панцирь, покрывающий легкое и явления пневмосклероза в этой стадии заболевания делают расправление легкого с ликвидацией эмпиемной полости невозможными. Для достижения выздоровления этим больным требуется выполнение травматичных, порой калечащих операций – декорткации легкого, плеврорезектомии и т.д. [5, 6].

На примере лечения многих патологий доказано, как важно для выбора оптимальной хирургической тактики учесть особенности клинической анатомии заболевания [7]. Однако в практической деятельности при верификации стадии эмпиемы плевры возникает ряд сложностей. Например, нет четких количественных критериев регламентирующих различия между стадиями эмпиемы плевры. Кроме того, разные авторы используют порой разные классификации для деления эмпиемы плевры на стадии. Чаще всего исследователи применяют классификацию по морфологическим стадиям эмпиемы плевры и классификацию Andrews N., Parker E.F., Shaw R.R. et. al. (1962) [6]. Любая известная классификация, описывающая деление эмпиемы плевры на стадии использует гистологические характеристики легкого и плевры. Таким образом, для точной верификации стадии эмпиемы плевры требуется биопсия не только плевры, но и легкого. При этом травма легкого, неизбежная при выполнении биопсии может привести к формированию бронхиального свища, чтократно осложнит течение заболевания. Поэтому к биопсии легкого прибегают редко, а если и выполняют ее, то иссекают небольшой поверхностный кусочек легкого. Малый объем исследуемого материала снижет достоверность определения стадии эмпиемы плевры.

Цель: обнаружить критерии, позволяющие дифференцировать стадии эмпиемы плевры при гистологическом исследовании малого участка ткани легкого, и на основе обнаруженных критериев создать способ диагностики стадии эмпиемы плевры.

Материал и методы

Множество современных работ свидетельствует о том, что высокоэффективную оценку биопсийного материала дают возможность выполнить иммуногистохимические методы исследования [8, 9, 10].

Работа выполнена по данным патологоанатомических исследований 34 умерших пациентов, страдавших неспецифическими эмпиемами плевры. Критериями включения в исследование служили неспецифический характер эмпиемы плевры и возраст пациентов старше 14 лет. Критерием исключения было наличие сведений, о каких либо иных заболеваниях легкого и плевры. После проведения патологоанатомического вскрытия и гистологического исследования мы оценивали макроскопические и микроскопические характеристики патологоанатомического процесса и отобрали группы больных, патологические проявления которых однозначно соответствовали одной из трех стадий эмпиемы плевры всех классификаций. У 4 пациентов нашли первую стадию, у 5 пациентов – вторую стадию и у 5 больных - третью стадию эмпиемы плевры.

При проведении иммуногистохимического исследования у этих пациентов, выявляли распространенность экспрессии ядерного маркера – регуляторного протеина Ki-67 (в ядрах клеток, вступивших в митоз). Мы выбрали протеин Ki-67 потому, что обнаружение значительного числа иммунопозитивных клеток к регуляторному белку Ki-67 свидетельствует о том, что в исследуемом участке легкого начинается образование фиброзных изменений, даже если при этом отсутствуют гистологические и гистохимические признаки фиброза [8, 9, 10].

В ходе исследования новообразованной соединительной ткани анализировали распространенность экспрессии ядерного маркера – регуляторного протеина Ki-67 и определяли выраженность пролиферации клеток. Использовали индекс пролиферации, который определяли, вычисляя процентное соотношение числа позитивных ядер к 100 учтенным ядрам.

Результаты

У 4 пациентов диагностировали первую стадию эмпиемы плевры. При гистологическом и гистохимическом исследовании у них находили: в висцеральной плевре и подлежащей паренхиме легкого - воспалительную (лимфолейкоцитарную) инфильтрацию, полнокровие мелких кровеносных сосудов, умеренно выраженную эмфизему легкого. Глубже находили неизмененную ткань легкого, в которой не было эмфиземы, отсутствовали явления воспаления и инфильтрации.

При изучении экспрессии регуляторного протеина Ki-67 у больных имевших первую стадию эмпиемы плевры был определен индекс пролиферации $\leq 1\%$. Это сообщало о том, что значимой экспрессии Ki-67 в легочной ткани этих пациентов мы не нашли, хотя при этом мы находили единичные клетки с позитивными ядрами. По данным литературы такая картина характерна для естественного уровня тканевой регенерации [8]. Отсутствие значимой экспрессии Ki-67 свидетельствует о преобладании острых воспалительных процессов над пролиферативными.

У 5 пациентов нашли вторую стадию эмпиемы плевры. При выполнении гистологического исследования находили гнойное воспаление в висцеральной плевре и еще более выраженное гнойное воспаление в субплевральной легочной паренхиме, на фоне гнойного воспаления выявляли новообразованную соединительную ткань. Висцеральная плевра была утолщена и содержала хаотично ориентированные коллагеновые волокна. Обнаруживались зрелые лимфоциты и фибробласты, а так же значительное число новообразованных мелких сосудов.

В этой группе пациентов на фоне явлений воспаления в легком, отчетливо определялась пограничная зона за счет формирования в ней явлений фиброза. В этой зоне выявлялся фиброз отдельных межальвеолярных перегородок совместно с соединительными тяжами. Несмотря на явления фиброза, структурная организация ткани легкого во многом была сохранена. В глубже расположенных отделах легочной паренхимы находили нарушение альвеол и ацинусов за счет появления коллагеновых волокон и воспалительной инфильтрации.

При изучении экспрессии Ki-67 у больных, имевших вторую стадию эмпиемы плевры, при исследовании фиброзно-измененных участков плевры и легкого индекс пролиферации составил $3 \pm 0,014\%$. Здесь были найдены интенсивные новообразованные капилляры и интенсивная воспалительная инфильтрация. В зоне образующихся фиброзных изменений, в клетках инфильтратов межальвеолярных перегородок определяли индекс пролиферации равный $17,67 \pm 3,63\%$. В глубже расположенной структурно не измененной ткани легкого индекс пролиферации составил $5,6 \pm 0,966\%$.

У 5 пациентов обнаружена третья стадия эмпиемы плевры. При гистологическом исследовании у этих пациентов обнаружено, что плевра и подлежащие отделы легочной паренхимы замещены зрелой волокнистой соединительной тканью. Здесь обнаружены тесно лежащие пучки коллагеновых волокон, новообразованные сосуды, фибробласты. В этой группе пациентов, как и у больных с второй стадией эмпиемы также отчетливо определялась своеобразная послойность формирования патологических изменений легочной ткани. Непосредственно под зоной фиброза находилась переходная зона, где фиброзные изменения находились в стадии формирования, затем обнаруживали слой отчетливых воспалительных изменений, и только глубже выявляли не измененную легочную ткань.

При изучении экспрессии Ki-67 у больных, имевших третью стадию эмпиемы плевры, в зоне формирующихся фиброзных изменений («переходной зоне») выявили индекс пролиферации $6 \pm 2,828\%$; в зоне воспалительных изменений индекс пролиферации составил $18,62 \pm 1,652\%$; в неизмененной легочной ткани индекс пролиферации составил $12,25 \pm 0,831\%$.

Проведенное иммуногистохимическое исследование у пациентов с третьей стадией эмпиемы плевры показало, что наибольшая экспрессия Ki-67 отмечается в зоне воспалительных изменений. При этом, в зоне легкого с сохраненной гистологической структурой определялся высокий уровень экспрессии Ki-67, который был на много больше уровня пролиферации в зоне гистологически не измененной ткани легкого у больных, имевших вторую стадию эмпиемы плевры, что свидетельствует о высокой активности и склонности к прогрессированию продуктивного воспалительного процесса у больных, имеющих значительные фиброзные изменения.

Данные выполненных исследований позволили нам выявить количественные критерии трех стадий эмпиемы плевры. При исследовании уровня экспрессии Ki-67 первой стадии эмпиемы плевры соответствует обнаружение в исследуемом образце индекса пролиферации не более 1%. Вторую стадию эмпиемы плевры следует диагностировать в том случае, если в зоне воспалительных изменений обнаруживается индекс пролиферации клеток соединительной ткани более 17%, а в зоне легкого имеющего гистологически не измененную структуру – индекс пролиферации в диапазоне от 5 до 12%. Третью стадию эмпиемы плевры следует диагностировать при обнаружении в зоне воспалительных изменений индекса пролиферации превышающего 17% в сочетании с индексом пролиферации более 12% в зоне легкого имеющего не измененную гистологическую структуру.

Результаты исследования позволили создать методику определения стадии эмпиемы плевры: «Способ диагностики стадии эмпиемы плевры» (патент на изобретение №2400752 от 27.09.2010).

Эту методику применили в лечении пациентов с эмпиемой плевры. Методика осуществлялась следующим образом: всем больным поступившим в отделение торакальной хирургии проводили торакоскопию. В процессе выполнения торакоскопической санации полости эмпиемы плевры оценивали состояние висцеральной и париетальной плевры, подвижность и упругость легкого, его способность к реэкспансии. По результатам торакоскопической диагностики выделяли пациентов, которым не могли исключить наличие третьей стадии эмпиемы плевры. Этим больным производили биопсию, после чего дренировали плевральную полость по Бюлау. После торакоскопии выполняли лечебные мероприятия, включающие дифференцированный подход к выбору пассивной или активной аспирации по плевральному дренажу, мероприятия инфузионной, антибактериальной терапии и т.п. Параллельно, сразу после выполнения биопсии, биоптат направляли на гистологические и иммуногистохимическое исследование. Для получения результата гистологического исследования и выявления экспрессии Ki-67 обычно требовалось не менее 5-7 дней. По результатам иммуногистохимического исследования формировали тактику лечения. В случае верификации первой или второй стадии эмпиемы плевры констатировали сохраненную способность легкого к реэкспансии и продолжали ведение плевральной

полости на дренаже с выполнением при необходимости этапных торакоскопий. При верификации третьей стадии эмпиемы плевры делали заключение о том, что способность легкого к реэкспансии частично или полностью утрачена. При сохранении на этот момент остаточной эмпиемной полости решали вопрос о выполнении открытых операций – декорткации легкого, плеврэктомии, плевропульмонэктомии и плевролобэктомии, торакопластики и торакомиопластики. Операцию выполняли после стихания явлений интоксикации. До этого момента продолжали лечение дренированием.

В период с 2005 по 2012 гг. в отделение торакальной хирургии ГАУЗ ПК ГKB №4 г. Перми поступило 332 больных с ранее не лечеными эмпиемами плевры. Всем больным при поступлении была выполнена торакоскопия. В процессе торакоскопической диагностики и мероприятий торакоскопической санации у 45 (13,36%) пациентов было невозможно отвергнуть наличие третьей стадии эмпиемы плевры. Этим больным была выполнена биопсия легкого. Первую стадию не выявили ни у одного больного. Вторую стадию диагностировали у 22 пациентов. Этим больным после выполнения торакоскопии продолжено дренирование и консервативная терапия. У 19 больных это привело к расправлению легкого, закрытию эмпиемной полости и выздоровлению. Умер один пациент. У двух больных не удалось окончательно расправить легкое и образовалась хроническая эмпиема плевры. Оба пациента были оперированы: одному выполнена декорткация легкого, другому плевролобэктомия. У обоих пациентов достигнуто выздоровление.

По результатам гистологического исследования биоптата и выявления экспрессии Ki-67 третья стадия эмпиемы плевры была выявлена у 23 (3,39%) больных. Из них умерло 2 пациента. У 5 больных в период приготовления гистологических препаратов и проведения иммуногистохимических исследований, на фоне проведения лечения дренированием и консервативной терапии, удалось в значительной степени расправить легкое. У этих пациентов сформировалась небольшая остаточная полость. В ходе дальнейшего лечения у всех больных нормализовалось общее состояние, температура и показатели анализов. У 4 больных удалось добиться облитерации остаточной полости с формированием массивных плевральных наложений, а у 1 пациента сформировалась маленькая (менее 50 мл) сухая остаточная полость, что позволило констатировать клиническое выздоровление. У 16 из этих больных расправить легкое не удалось. По мере нормализации общего состояния им произвели оперативное лечение, направленное на закрытие эмпиемной полости.

Обсуждение

Результаты клинического исследования подтверждают правильность выбранных нами количественных критериев определения стадии эмпиемы плевры. Так, у 22 больных, была выявлена вторая стадия эмпиемы плевры. У 19 из них удалось расправить легкое, не прибегая к каким-либо открытым операциям. Это, подтверждает сохраненную способность легкого к реэкспансии у этой группы больных. Наличие сохраненной способности к реэкспансии легкого исключает третью стадию эмпиемы плевры и свидетельствует, что вторая стадия эмпиемы плевры была правильно диагностирована с помощью предложенной нами методики. У оставшихся трех пациентов способность легкого к реэкспансии была так же сохранена, однако один из них умер на 3 сутки от поступления при явлениях септического шока, а у 2 пациентов, которым потребовалось выполнение открытых операций причиной нерасправления легкого и перехода эмпиемы плевры в третью стадию стало наличие массивных бронхиальных свищей.

У 23 пациентов с помощью предложенного метода была диагностирована третья стадия эмпиемы плевры. Ни у одного из них не удалось полностью расправить легкое без открытого травматичного оперативного вмешательства. Даже у тех 5 пациентов, у которых легкое частично сохранило способность к расправлению, сформировалась остаточная полость. Это подтверждает тот факт, что у этих пациентов на легком сформировался соединительнотканый «панцирь», препятствующий расправлению, а в субплевральном слое легочной паренхимы появились явления плеврогенного пневмофиброза, которые уменьшили объем легочной ткани, что не позволило легкому занять весь объем плевральной полости.

Сказанное свидетельствует о том, что предложенная методика является эффективным методом определения стадии эмпиемы плевры и может быть широко использована в клинической практике.

Заключение

Для раннего прогнозирования тактики хирургического лечения неспецифической эмпиемы плевры необходимо при поступлении таких больных в хирургический стационар проводить торакоскопию, во время которой параллельно с мероприятиями торакоскопической санации следует оценить способность легкого к реэкспансии и дифференцировать группу больных с возможной третьей стадией эмпиемой плевры. Этим больным необходимо выполнить биопсию легкого и провести гистологическое и иммуногистохимическое исследование биоптата с изучением экспрессии регуляторного протеина Ki-67. При определении в исследуемом образце индекса пролиферации не более 1% нужно сделать вывод о наличии I стадии эмпиемы плевры. При выявлении индекса пролиферации в зоне воспалительных изменений более 17%, а в зоне легкого с визуальной сохраненной структурой от 5 до 12% следует верифицировать вторую стадию эмпиемы плевры. При обнаружении индекса пролиферации в зоне воспалительных изменений более 17% и в зоне легкого с не измененной гистологической структурой более 12% следует констатировать третью стадию эмпиемы плевры. У больных с первой и второй стадией эмпиемы плевры следует продолжить консервативную терапию на фоне дренирования плевральной полости. У больных с третьей стадией эмпиемы плевры, при отсутствии отчетливой тенденции легкого к расправлению на день получения результата биопсии следует решить вопрос о выполнении открытых операций, направленных на расправление легкого.

Литература

1. Lee S.F., Lawrence D., Booth H., Morris-Jones S., Macrae B., Zumla A. Thoracic empyema: current opinions in medical and surgical management // *Curr. Opin. Pulm. Med.* - 2010. - №16. - P. 194–200.
2. Амарантов Д.Г., Баландина И.А., Нагаев А.С., Бриток В.А. Тактические ошибки, возникающие при выполнении торакоскопии у больных с тотальной эмпиемой плевры // *Эндоскопическая хирургия.* - 2014. - Т. 20. - №1. - С. 22.
3. Нагаев А.С., Баландина И.А., Амарантов Д.Г. Торакоскопическая санация плевральной полости в лечении больных с острой тотальной эмпиемой плевры // *Грудная и сердечно-сосудистая хирургия.* - 2008. - №5. - С. 51-54.
4. Niimi S., Satou B., Asaoka M. Pyothorax due to ruptured lung abscess successfully treated by video-assisted thoracic surgery; report of a case // *Kyobu Geka.* - 2010. - Vol. 63. - №9. - P. 833-835.

5. Слободенюк И.Ф., Полежаев А.А., Нехай К.Х., Шкуратов А.Г., Суднищikov В.В., Емельянов И.В., Бобырева М.Г. Тактические вопросы лечения эмпиемы плевры, осложненной бронхоплевральными свищами // Тихоокеанский медицинский журнал. - 2011. - №1. - С. 41-44.
6. Andrews N.C., Parker E.F., Shaw R.R., Wilson N.J., Webb W.R. Management of nontuberculous empyema // Am. Rev. Resp. Dis. - 1962. - №85. - P. 935-936.
7. Федорова Н.А., Амарантов Д.Г. Анатомические характеристики лапаротомии при тонкокишечной непроходимости // Журнал анатомии и гистопатологии. - 2015. - Т. 4. - №3. - С. 123.
8. Итмезех А. Механизмы формирования пневмосклероза при хроническом эндотоксикозе (экспериментальное исследование) // Автореф. дисс... к.м.н. Волгоград. - 2006. - 24 с.
9. Маркусевич Е.В. Иммуноморфологическая характеристика гистиоцитоза легких из клеток Лангерганса // Автореф. дисс... к.м.н. – Санкт-Петербург. 2008. – 24 с.
10. Чепурненко М.Н. Морфологическая характеристика тканей кожи в регенерационном гистогенезе при механической травме в эксперименте // Автореф. дисс... к.б.н. – Санкт-Петербург, 2007. – 18 с.