

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение  
высшего образования «Пермский государственный медицинский университет  
имени академика Е.А. Вагнера»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации

*На правах рукописи*

**ФАРШАТОВА ЛИЛИЯ ИЛЬДУСОВНА**

**МИНИ-ИНВАЗИВНЫЕ ТЕХНОЛОГИИ В ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ  
ПЛЕВРАЛЬНЫХ ВЫПОТОВ РАЗЛИЧНОЙ ЭТИОЛОГИИ**

14.01.17 – Хирургия

**ДИССЕРТАЦИЯ**

на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

Плаксин Сергей Александрович

доктор медицинских наук, профессор

Пермь, 2019

## ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1. ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР.....	11
1.1. Методы диагностики плевральных выпотов различной этиологии.....	11
1.2. Оценка коморбидного фона при экссудативных плевритах.....	21
1.3. Лечение плевральных выпотов.....	25
ГЛАВА 2. ХАРАКТЕРИСТИКА МЕТОДОВ ИССЛЕДОВАНИЯ И СОБСТВЕННЫХ НАБЛЮДЕНИЙ .....	37
2.1. Клиническая характеристика групп пациентов.....	37
2.2. Методы исследования и хирургического лечения.....	39
2.3 Методы статистической обработки.....	47
ГЛАВА 3. ВОЗМОЖНОСТИ ИНВАЗИВНЫХ И НЕИНВАЗИВНЫХ МЕТОДОВ В ДИАГНОСТИКЕ ПРИЧИН ПЛЕВРАЛЬНЫХ ВЫПОТОВ.....	48
3.1. Роль видеоторакоскопии, причины и частота резистентных плевральных выпотов.....	48
3.2. Возможности использования нейросети в изучении фации плевральной жидкости.....	56
3.3. Оценка коморбидного фона.....	65
3.4. Эндотелиальная дисфункция и качество жизни при плевральных выпотах.....	69
ГЛАВА 4. ЛЕЧЕНИЕ РЕЗИСТЕНТНЫХ ПЛЕВРАЛЬНЫХ ВЫПОТОВ.....	76
4.1. Эффективность интраоперационного плевродеза тальком и трихлоруксусной кислотой.....	76
4.2. Сравнительные возможности индукции химического плевродеза смесями бетадина или йодопирона с концентрированным раствором глюкозы.....	79
ГЛАВА 5. ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ПЛЕВРОМЕДИАСТИНАЛЬНЫХ ПАНКРЕАТОГЕННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ.....	84
5.1. Дифференцированная тактика лечения панкреатогенных плевритов.....	84
5.2. Диагностика и лечение панкреатогенных кист средостения.....	88
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	92

ВЫВОДЫ.....	112
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	113
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	115
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	116

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность темы исследования

Плевральный выпот – синдром, в дифференциально-диагностический ряд которого должен быть включен широкий круг патологий: злокачественное новообразование, неспецифическое воспаление, туберкулез, панкреатит, цирроз печени, сердечная недостаточность, травма груди и ряд других более редких нозологий [Light R.W. et al., 1995; Villena Garrido V. et al., 2014; Conway FM et al., 2019]. Пациенты с выявленным экссудативным плевритом нуждаются в систематизированном подходе к обследованию с целью максимально быстрого установления природы выпота с минимумом инвазивных вмешательств.

По выраженности клинических проявлений выпотной плеврит нередко доминирует над симптомами основного заболевания, следствием чего являются ошибки диагностики и пролонгация времени своевременного лечения [Авдеев С.Н., 2009].

Одной из проблем, возникающей при ведении пациентов с плевральным выпотом является его рецидивирующий характер, часто осложняющий течение опухолевого процесса, цирроза печени, кардиальной патологии [Patil M. et al., 2016; McCracken D.J. et al., 2018]. Не всегда удаление выпота приводит к быстрому купированию экссудации, а длительное дренирование плевральной полости чревато рядом осложнений, таких как эмпиема плевры, нутритивное истощение, снижение качества жизни больного [Qureshi R.A. et al., 2008; Ried M. et al., 2015]. Наиболее эффективным способом подавления продукции плевральной жидкости остается плевродез [Bagheri R. et al., 2018]. Большое количество методик плевродеза, встречающееся в литературе служит доказательством того, что поиски идеального склерозанта все еще продолжаются [Изюмов М.С., Булынин В.В., 2017]. Идеальное вещество для облитерации плевральной полости должно обладать высокой эффективностью, минимальным рядом побочных эффектов, быть недорогим и доступным в применении.

Таким образом, разработка новых подходов, совершенствование диагностики с целью раннего распознавания этиологии экссудативного выпота,

объективизация показаний и сроков проведения плевродеза при затяжных плевритах являются в настоящее время актуальной проблемой клинической медицины.

### **Степень разработанности темы исследования**

Проблеме диагностики и лечения плевральных выпотов посвящено большое количество работ. Способы диагностики причины плеврального выпота сводятся к традиционным лучевым, лабораторным методам, а также морфологическому анализу биоптата плевры, взятого при видеоторакоскопии (ВТС). ВТС позволяет наиболее достоверно распознать канцероматоз и специфическое поражение плевры. Применение современных методов экспресс-диагностики этиологии экссудативного плеврита с использованием нейросетевых компьютерных технологий наряду с классическими морфологическими приемами является перспективным и малоизученным направлением.

Недостаточно изучены причины затяжного течения плевритов. На фоне многочисленных публикаций по изучению длительно текущих экссудативных плевритов широко обсуждается проблема поиска идеального склерозанта с целью индукции плевродеза.

Некоторые проблемы возникают при выборе рационального способа лечения с учетом коморбидного фона. В этом аспекте также актуальна роль эндотелиальной дисфункции в развитии синдрома накопления плевральной жидкости. Практически отсутствуют данные о качестве жизни пациентов, перенесших ВТС по поводу экссудативного плеврита.

### **Цель исследования**

Повысить эффективность диагностики и усовершенствовать методику лечения плевральных выпотов мини-инвазивными способами.

### **Задачи исследования**

1. Уточнить диагностическое значение ВТС и определить частоту и причины резистентных к дренированию плевральных выпотов.
2. Оценить возможности морфометрического анализа фации плевральной жидкости с автоматизированной обработкой данных с помощью нейронной сети в дифференциальной диагностике этиологии плевральных выпотов.
3. Определить значение коморбидного фона и эндотелиальной дисфункции при выборе оптимальной хирургической тактики лечения экссудативных плевритов.
4. Сформулировать алгоритм хирургической тактики и повысить эффективность лечения резистентных к дренированию плевральных выпотов путем разработки новых способов индукции химического плевродеза.
5. Изучить частоту и варианты плевромедиастинальных панкреатогенных осложнений, усовершенствовать хирургическую тактику и методы их лечения.

### **Научная новизна исследования**

Разработана методика получения цифрового фотоизображения фации плевральной жидкости с последующим автоматизированным его анализом. Изучена диагностическая ценность метода клиновидной дегидратации в исследовании плеврального выпота. Впервые создан исследовательский прототип системы распознавания на основе сверточной нейронной сети, позволяющий с высокой степенью достоверности дифференцировать онкологическую патологию от других заболеваний путем автоматизированного анализа изображения фации капли плевральной жидкости. Показана роль коморбидного фона в выборе тактики лечения пациента с выпотным плевритом, определены параметры, ограничивающие возможность использования инвазивных методов диагностики и

лечения. Изучена степень эндотелиальной дисфункции и качество жизни у пациентов, перенесших видеоторакоскопию по поводу экссудативного плеврита. Впервые разработаны и внедрены в клиническую практику методы индукции плевродеза у больных с рецидивирующими плевральными выпотами с использованием смеси растворов йодопирона и гипертонического раствора глюкозы путем введения в плевральную полость через дренаж или микродренаж. Впервые предложена методика купирования экссудации у пациентов с панкреатогенным экссудативным плевритом путем внутривыврального введения аналога гормона соматостатина – октреотида.

Определена оптимальная тактика и сформулированы алгоритмы лечения резистентных к дренированию плевральных выпотов различной этиологии и панкреатогенных плевритов.

### **Теоретическая и практическая значимость**

Установлена информативность применения морфометрического анализа изображения фации плевральной жидкости с использованием нейронных сверточных сетей в дифференциальной диагностике злокачественных плевральных выпотов. Определены критерии резистентного экссудативного плеврита, названы факторы риска длительного дренирования плевральной полости. Разработана лечебно-диагностическая тактика в виде алгоритма на основе своевременного применения методики химического плевродеза, увеличивающая эффективность лечения затяжных плевритов. Предложена схема лечения плевральных выпотов, обусловленных воспалением поджелудочной железы.

### **Методология и методы исследования**

В исследовании использованы клинические, социологические, эпидемиологические, инструментальные и статистические методы исследования. Объект исследования – 425 пациентов обоих полов в возрасте от 18 до 87 лет с плевральными выпотами различной этиологии. Предмет исследования –

повышение эффективности диагностики и лечения плевральных выпотов минимальноинвазивными способами.

### **Основные положения, выносимые на защиту**

1. Плевральные выпоты с экссудацией свыше 300 мл в сутки в течение 6 и более дней относятся к резистентным и сопряжены с повышенным риском осложнений. Факторами риска служат негерметичность легочной ткани и длительность сроков дренирования.

2. Метод морфометрического анализа изображения фации плевральной жидкости с обработкой данных с помощью сверточной нейронной сети позволяет с высокой степенью достоверности диагностировать злокачественный плевральный выпот. Наличие выраженного коморбидного фона, тяжесть основного заболевания и возраст пациента ограничивают возможности использования инвазивных методов диагностики и лечения плевральных выпотов.

3. Индукция химического плевродеза смесью повидон-йода с концентрированным раствором глюкозы позволяет эффективно купировать экссудацию при резистентных к дренированию плевритах. Интраоперационный плевродез инсуффляцией талька при ВТС показан при злокачественных плевральных выпотах, нефрогенных, гепатогенных и кардиогенных трансудатах, обусловленных декомпенсированной хронической органной недостаточностью.

4. Выпоты, обусловленные панкреатитом или медиастинальными кистами поджелудочной железы с большим объемом жидкости, служат показанием к дренированию плевральной полости, в случае фрагментированного плеврита – ВТС с санацией плевральной полости. При высоком уровне амилазы в выпоте интраплевральное введение октреотида через дренаж способствует уменьшению экссудации.

### **Внедрение результатов исследования в практику**

Результаты работы внедрены и используются в практической, учебной и научно-исследовательской работе кафедры хирургии факультета дополнительного

профессионального образования, торакального хирургического отделения Городской клинической больницы №4, отделения экстренной хирургии Краевой больницы имени академика Е.А. Вагнера г. Березники, отделения паллиативной медицинской помощи Пермского краевого онкологического диспансера.

### **Апробация диссертационного материала**

Результаты исследования доложены на научно-практической конференции в рамках V Междисциплинарного медицинского конгресса XXII Международной выставки «Медицина и здоровье» «Современные проблемы и перспективные направления в медицине», «Актуальные вопросы современной хирургии» (Пермь, 2016); на VI Российско-Европейском симпозиуме по торакальной хирургии им. академика М.И. Перельмана «Глобальные вызовы человечеству: торакальные хирурги, вы готовы?» (Казань, 2017); на XXI Международной научной конференции "Онкология - XXI век", VII Итало-российской научной конференции по онкологии и эндокринной хирургии, XXI Международной научной конференции "Здоровье нации - XXI век" (Тбилиси, Грузия, 2017); на Средневолжской научно-практической конференции молодых ученых с международным участием «Молодая наука – практическому здравоохранению» (Пермь, 2017); на VII Международном конгрессе «Актуальные направления современной кардио-торакальной хирургии» (Санкт-Петербург, 2017); на XXII Международной научной конференции по онкологии, VIII Итало-российской научной конференции по онкологии и эндокринной хирургии, XXII Международной научной конференции «Онкология - XXI век» (Подгорица, Черногория, 2018); на международном конкурсе «University Star-2018» (Москва, 2018); на VIII Международном конгрессе «Актуальные направления современной кардио-торакальной хирургии» (Санкт-Петербург, 2018).

### **Публикации**

По материалам диссертации опубликовано 16 научных работ, из них 4 статьи в журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки России для публикации

результатов диссертационных исследований. Получено 2 патента на изобретение, одно удостоверение на рационализаторское предложение. Имеется одна заявка на изобретение.

### **Личный вклад автора**

Автором лично выбрано направление исследования, проведен поиск и обзор литературы, определены цели и задачи исследования. Проведено клиническое обследование больных, забор плевральной жидкости и изготовление из нее фаций, а также исследование степени эндотелиальной дисфункции аппаратом «Микротест». Автор непосредственно участвовал в диагностике и лечении плевральных выпотов у всех пациентов, вошедших в материал диссертационного исследования. Вся полученная информация проанализирована, систематизирована и статистически обработана автором самостоятельно.

### **Объем и структура диссертации**

Диссертация изложена на 144 страницах печатного текста, состоит из введения, 5 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Работа содержит 19 таблиц, 24 рисунка. Список литературы включает 279 источников, в том числе 183 зарубежных авторов.

## Глава 1

### ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

#### 1.1. Методы диагностики плевральных выпотов различной этиологии

Плевральный выпот – патология, в генезе которой кроме заболевания легких имеют значение многие экзо- и эндогенные факторы, обусловленные особенностями морфологии плевры, плевральной полости, а также большим количеством болезней системного и инфекционного характера [24, 56, 276, 133].

В структуре общей заболеваемости удельный вес экссудативных плевритов составляет до 3,4-3,8% [89, 95], а среди пациентов хирургического профиля – до 10% [79].

В норме между листками париетальной и висцеральной плевры имеется от 5 до 15 мл жидкости, что позволяет висцеральной плевре скользить вдоль париетальной во время дыхательных движений [197]. Кроме того, столь малое количество жидкости осуществляет силу сцепления двух поверхностей. Движение жидкости в плевре происходит в соответствии с законом транскапиллярного обмена Старлинга, то есть в силу разности абсолютного градиента гидростатического и онкотического давления. У здоровых лиц в плевре образуется около 100 мл жидкости в час, всасывается же 300 мл, в связи с чем в плевральной полости жидкости практически нет [61, 68].

Первичные поражения плевры наблюдаются редко. Прежде всего это опухоли плевры – злокачественная диффузная мезотелиома или доброкачественные образования (фиброма, липома, невринома). Кроме того, первичный плеврит может развиваться при травме грудной клетки, особенно при инфицировании плевральной полости [116].

Однако у подавляющего большинства пациентов изменения в плевре возникают как проявление или осложнение различных заболеваний других органов и, таким образом, патогенетически являются вторичными несмотря на то, что в клинической картине они выступают на первый план. Часто это имеет место

при болезнях органов дыхания (пневмония, туберкулез, злокачественное новообразование) [241, 246].

Частота встречаемости злокачественного плеврального выпота превышает 150000 случаев в год, первопричинами становятся рак легкого, молочной железы и лимфома [137, 176].

Согласно данным Walker S.P. с соавт. (2017 г.), доброкачественные экссудативные плевриты диагностируются в два раза чаще злокачественных [225]. Застойная сердечная недостаточность и печеночная дисфункция являются наиболее распространенными причинами трансудативного выпота. К более редким причинам образования трансудата относятся нефротический синдром, гипотиреоз, ТЭЛА, синдром Мейгса, 3-10% злокачественные плевральные выпоты (ЗПВ) [222, 278], синдром гиперстимуляции яичников, синдром верхней полой вены, перитонеальный диализ [56]. Акопов А.Л. с соавт. (2008 г.) представил клиническое наблюдение плеврального выпота, ставшего проявлением атеросклеротической обструкции почечных артерий [88].

Экссудаты более характерны для инфекционных заболеваний, состояний после тромбоэмболии легочной артерии, реакций на определенный ряд лекарственных препаратов [42].

Плевра вовлекается в воспалительный процесс при проникновении в нее инфекции *percontinuitatem*, лимфогенно или гематогенно при панкреатите, холецистите, перитоните, остеомиелите ребер, флегмоне шеи, при острых и хронических инфекциях (брюшной тиф, дифтерия, бруцеллез) [24].

Поражение плевры имеет место при ряде коллагенозов. Так, при системной красной волчанке одно- и двусторонний плеврит является одним из характерных симптомов и возникает более, чем у половины больных в любой фазе заболевания. Такие плевриты имеют склонность к рецидивирующему течению, в ряде случаев являясь проявлениям волчаночного полисерозита, для которого характерна быстрота развития и исчезновения выпота и к образованию спаек. Плевральная жидкость обычно мутная из-за значительного содержания лейкоцитов или желатиноподобная [76]. Для склеродермии более характерен

фиброз плевры и адгезивный пахиплеврит. Значительно реже бывает выпотной плеврит с небольшим количеством экссудата. Briggs J.H. et al. (2009 г.) описывает редкий клинический случай двустороннего плеврального выпота у мужчины с системным амилоидозом [105].

Имеется ряд сообщений о необычном большом симптоматическом плевральном выпоте у пациентов с саркоидозом [159, 243, 258, 259]. В подобных случаях авторы побуждают к дальнейшему поиску альтернативной этиологии.

Крайне редко экссудативный плеврит может стать осложнением нетуберкулезной микобактериальной инфекции легких. Сообщается, что на его долю приходится около 5% всех легочных нетуберкулезных микобактериозов [188, 221, 226].

Наличие экссудативного плеврита, в совокупности с периферическими отеками и желтыми ногтями может свидетельствовать о редкой патологии, связанной с дисфункцией лимфатической системы, так называемом, «синдроме желтых ногтей» [173, 191].

В распознавании плеврального выпота ценность имеют тщательный сбор анамнеза, начало заболевания, жалобы больного и физикальное исследование [117, 64, 66].

Основным методом диагностики плеврального выпота является рентгенологическое исследование, позволяющее уточнить наличие и локализацию выпота, а также состояние органов грудной полости [34, 69]. При вертикальном положении больного жидкость накапливается в первую очередь между задней поверхностью нижней доли и диафрагмой [68]. Небольшое количество свободной жидкости в плевральной полости (от 50 мл) лучше визуализируется на латерограмме, выполненной в горизонтальном положении больного на соответствующем боку [137].

Двусторонние экссудаты встречаются редко (от 1,5 до 5,2% случаев), чаще большие выпоты отмечаются при злокачественном плеврите (23%), реже – при туберкулезном (до 10%) и неспецифическом (до 8%) [93].

Ультразвуковое исследование (УЗИ) позволяет выявить минимальное количество жидкости в плевральной полости в объеме 5 мл [2, 57, 120]. При отграниченном плевральном выпоте показана компьютерная томография (КТ) [87]. КТ позволяет выявить плевральный выпот любой локализации, определить оптимальное место и направление для установки дренажа [51]. КТ имеет основное значение в распознавании верхушечных, парамедиастинальных и междолевых плевритов, с тенденцией к их осумкованию [117, 136]. Магнитно-резонансная томография (МРТ) в настоящее время менее удовлетворяет потребности в диагностике плевральной жидкости, чем УЗИ и КТ.

Позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) основана на накоплении флюородезоксиглюкозы (ФДГ) в области плевральных выпотений или в самой жидкости. Чувствительность и специфичность ПЭТ составляет 81-97% и 74-90%, соответственно [250]. В связи с высоким уровнем ложноположительных ответов и низкой специфичностью ПЭТ не часто используется для дифференциации злокачественных поражений от доброкачественных, но помогает определить стадию злокачественного заболевания, диагностировать рецидивы, выбрать наиболее подходящую анатомическую структуру с целью выполнения биопсии [200].

Плевральная пункция входит в обязательный диагностический минимум и дает много информации, позволяющей верифицировать диагноз [47]. Наиболее частым осложнением плевральной пункции является пневмоторакс, частота его возникновения колеблется от 8,8 до 12,5% без использования ультразвуковой навигации [273]. Выполнение плевральной пункции под ультразвуковым контролем позволяет уменьшить процент пневмоторакса до 0,6-1,3. По данным Cho H. Y. et al. (2017 г.) индекс массы тела пациента менее 18,5 также связан с бóльшим риском возникновения ятрогенного пневмоторакса.

Чрескожная биопсия плевры, как «слепая», так и под контролем КТ или УЗИ, несет высокую информативность в диагностике гранулематозных и злокачественных плевритов [254].

Для начала диагностического поиска клиницисту необходимо понимание того, что представляет собой плевральный выпот, экссудат или транссудат. Для этого используют критерий Лайта: экссудат содержит более 30 г/л, транссудат – менее 30 г/л [193]. При белковом составе выпота, близком к 30 г/л, возможно использование следующих критериев: соотношение белка плевральной жидкости и сыворотки более 0,5; соотношение лактатдегидрогеназы (ЛДГ) плевральной жидкости и сывороточной ЛДГ более 0,6; ЛДГ плевральной жидкости превышает 2/3 от верхней границы нормы сывороточной ЛДГ. Если присутствует хотя бы один из этих критериев, плевральный выпот считается экссудатом. Чувствительность критериев Лайта - 98%, специфичность – 77% [2].

Клеточный состав плевральной жидкости представлен полиморфноядерными лейкоцитами (нейтрофилы, эозинофилы, базофилы), лимфоцитами и другими мононуклеарами (мезотелиальные и плазматические клетки, макрофаги) [82]. Лейкоформула экссудата мало отличается от таковой в крови, но при патологии меняется. Преобладание в плевральной жидкости эозинофилов, более 10%, характерно для посттравматического гемоторакса, туберкулезного, грибкового плеврита, паразитарной инфекции, лекарственно-индуцированного плеврита, реже - злокачественного заболевания [30]. При нейтрофилии плеврального выпота, в целом, стоит подозревать пневмонию, тромбоэмболию легочной артерии (ТЭЛА), панкреатит, перитонит [68]. При доминировании мононуклеаров, в частности лимфоцитов, следует исключить туберкулез, злокачественную этиологию выпота, ТЭЛА [39].

Одним из биохимических маркеров является фермент класса гидролаз – аденозиндезаминаза (АДА). Уровень АДА более 45 ед/мл характерен для туберкулеза и ревматоидного артрита [3]. Согласно Porcel J.M. (2010 г.) чрезвычайно высокая активность АДА (250 ед/мл и выше) должна увеличивать подозрение на лимфому или эмпиему плевры [245].

В норме уровень амилазы плевральной жидкости не превышает референтную границу таковой в сыворотке [36, 75]. Уровень плевральной

амилазы повышается при остром панкреатите, метастатическом выпоте и разрыве пищевода [74].

Цитологическое исследование плеврального экссудата занимает особое место в диагностике инфицирования и определении этиологии плеврального выпота [28]. Чувствительность и специфичность эксфолиативной цитологии для диагностики экссудативных плевритов широко варьируют в соответствии с этиологическими причинами. Достоверность цитологического исследования плеврального выпота составляет от 64 до 96% [20, 39]. Исследование Tetikkurt С. (2018 г.) показало, что комбинация цитологии с клиническими данными, включая лабораторные (биохимический анализ крови, АДА), рентгенологические (КТ, ПЭТ, МРТ) методы исследования, общая чувствительность достигает 80,9% при экссудативных плевритах различной этиологии.

Цитологическое исследование плеврального выпота не вызывает затруднений. Число ложноположительных заключений составляет от 0,5 до 7% и ложноотрицательных - до 30% [26]. Трудности интерпретации связаны с наличием в плевральной жидкости большого количества разнообразных клеточных элементов и усугубляются изменениями морфологии клеток, связанными с нахождением в жидкой среде, состояниями пролиферации, репаративными и дистрофическими процессами [19].

Использование только цитоморфологических критериев позволяет установить злокачественный характер выпота при раке молочной железы у 78% больных, при аденокарциноме легкого - у 42% и при раке яичников - у 46% больных [23]. В свою очередь, от определения первичного очага во многом зависит выбор тактики лечения больного с онкологической патологией.

Применение современных иммуноморфологических методов наряду с классическими морфологическими приемами позволяет преодолеть многие сложности исследования выпотных жидкостей. Сравнительный анализ цитологического и иммуноцитохимических (ИЦХ) методов в выявлении диссеминации по серозным оболочкам выявил, что чувствительность цитологического исследования составляет 62% при специфичности 95%, а

чувствительность ИЦХ-исследования увеличивается до 93% при росте специфичности до 99% [12]. Для корректного исследования необходимо правильно подобрать комбинацию используемых антител.

Примерно у 20% всех больных не удается установить диагноз лишь по результатам исследования плеврального выпота [40, 68, 126]. Поэтому за последние два десятилетия видеоторакоскопия (ВТС) получила широкое распространение в мире в качестве окончательного этапа диагностики при отсутствии морфологической верификации диагноза экссудативного плеврита [77]. ВТС с биопсией обеспечивает высокую эффективность дифференциальной диагностики плевральных выпотов различной этиологии, которая по мнению разных авторов составляет 95,5–100% [94, 279]. ВТС позволяет под визуальным контролем набрать нужное количество материала, необходимого для иммуногистохимического анализа, из наиболее измененных участков плевры [63]. Частота осложнений не превышает 5-9% [145, 156].

Преимущества современной видеоторакоскопии реализуются за счет малой травматичности вмешательства, уменьшения послеоперационного болевого синдрома, снижения количества легочно-плевральных осложнений, сокращения срока пребывания больного в стационаре и возможности ранней реабилитации пациентов [84].

Описанные выше специальные методы исследования больных с экссудативным плевритом, применяемые с диагностической целью в медицинской практике, часто технически трудно выполнимы и не исключают возможности развития осложнений. Это определяет необходимость поиска новых малотравматичных и достаточно информативных для практического здравоохранения методов обследования. Весьма перспективными являются изучение, разработка и внедрение физико-химических методов, в частности кристаллографического метода исследования [8]. Интерес к кристаллографии биожидкостей появился еще в конце XIX века. В статье «Диффузия», написанной в 1877 году, Maxwell рассмотрел случай испарения сферической капли. В 1923 году Яхонтов Н.Н. в журнале Природа в статье «Кристаллография и органолиты»

рассматривал вопросы кристаллизации биожидкостей. В 1926 - Hoesslin Н. посвятил свои труды изучению кристаллов секретов слизистых оболочек [43]. Однако в медицинских исследованиях кристаллографические методы начали применяться лишь с 60-х гг. прошлого столетия [49]. Болен Л. (1942 г.) исследовал каплю высушенной капиллярной крови с помощью простого оптического микроскопа в качестве скринингового теста для ранней диагностики желудочно-кишечных опухолей (тест Болена). Методика высушивания капли плазмы крови и сыворотки была описана Viałowas в 1967 году [43]. В Российском научно-исследовательском институте геронтологии академиком Шабалиным В.Н., профессором Шатохиной С.Н. в качестве способа дегидратации биологических жидкостей предложен метод клиновидной дегидратации [92]. Метод клиновидной дегидратации состоит в следующем: на обезжиренное предметное стекло, расположенное горизонтально, наносится дозатором капля биологической жидкости. Объем капли составляет 10–20  $\mu\text{l}$ . Диаметр капли на предметном стекле 5–7 мм. Средняя толщина около 1 мм. Угол наклона поверхности капли 25–30°. Естественной объемной структурной единицей любой жидкости выбрана капля [91]. В результате медленного испарения биологической жидкости формируется тонкая пленка – фация [92]. Материалом для кристаллографического исследования могут служить спинномозговая жидкость, моча, мокрота, слеза, слюна, кровь, а также плевральная и асцитическая жидкость [83].

Исследований, посвященных кристаллографии плеврального выпота, на сегодняшний день крайне недостаточно, чтобы определить диагностическую ценность метода. Маринич Т.В. и соавт. (2007 г.) сообщают о первом опыте применения метода клиновидной дегидратации у больных с малыми плевральными выпотами неясного генеза [50]. Авторы обследовали 48 пациентов с малыми плевральным выпотом неясного генеза и составили диагностическую программу, основанную на сравнительном анализе результатов биохимического исследования плеврального выпота и оценки морфологической структуры плевральной жидкости методом клиновидной дегидратации по стандартной методике. Было выявлено, что при различных плевральных выпотах имеются

различия в кристаллографической картине фаций, позволяющие провести дифференциальную диагностику транссудата и экссудата, а также клеточного осадка: преобладание нейтрофилов или лимфоцитов.

Борсуков А.В., Пискунова И.А. (2006 г.) получили и изучили методом клиновидной дегидратации фации плевральной жидкости (экссудата) при метастатическом, туберкулезном плевритах, пневмонии и транссудата при недостаточности кровообращения [13].

Калашников А.В. с соавт. в 2015 году получили патент на изобретение способа дифференциальной диагностики экссудативных плевритов туберкулезной этиологии с использованием клиновидной дегидратации плевральной жидкости. При морфометрическом исследовании проводили измерение общего диаметра кристаллической фации, толщины периферической зоны и радиуса центральной зоны фации, а также степень ветвления кристаллов. На основании полученных данных вычисляли интегральный коэффициент плевральной жидкости, который позволяет проводить дифференциальную диагностику туберкулезного плеврита, экссудативного плеврита при неспецифической пневмонии и плеврита на фоне рака легкого. Отсутствие публикаций, посвященных исследованию в рамках получения патента на данное изобретение, оставляет не раскрытыми ряд проблем, часто возникающих при морфометрическом анализе фации. А именно, каким образом происходит высчитывание радиуса фации, если высохшая на стекле капля не имеет идеальной круглой формы. Тот же вопрос возникает и при измерении толщины периферической зоны, памятуя о ее неоднородности на различных участках в зависимости от удаленности от центра фации.

Оценка структуры кристаллограмм проводится макроскопически – учитываются число центров кристаллизации и характер рисунка, а также микроскопически – с изучением структуры и изменений кристаллов [49]. Большинство методов анализа фации являются полуколичественными и с этой позиции нуждаются в математической объективизации [25].

Абдуманонов А.А. с соавт. (2014 г.) разработали компьютерную программу ASD© «EXTERNET AMI systems» и алгоритмы автоматической морфометрии

фации биожидкостей [1]. В этой программе определяются параметры зон фации, формы и структуры кристаллов, позволяющие в дальнейшем проводить автоматическое распознавание маркеров. Горячев А.Н. с соавт. (2008 г.) при изучении фаций крови при экспериментальном сахарном диабете использовали морфометрический анализ фаций с помощью оригинального программного пакета «Radiana», позволяющего оценить радиальные градиенты тинкториальной плотности по степени яркости фаций сывороток от периферии фации к центру [25].

Для распознавания изображения существует методика с использованием сверточных нейронных сетей (convolutional neural network, CNN), завоевавшая в последние годы большую популярность. Концепция сверточных нейронных сетей была предложена Яном Лекуном 1998 году [110]. Нейронная сеть представляет собой математическую модель, а также её программное или аппаратное воплощение, построенную по принципу организации и функционирования биологических нейронных сетей — сетей нервных клеток живого организма. Особенностью нейронных сетей, как вида машинного обучения, является возможность обучения, а именно нахождения коэффициентов связей между нейронами. В процессе своего обучения нейронные сети выявляют сложные взаимосвязи между входными и выходными данными, а также выполняют функции пересечения, обобщения и исключения. Ключевым преимуществом нейронных сетей является их возможность находить закономерности, которые не были замечены даже экспертами исследуемой области. Самообучаемая нейронная сеть анализирует изображение фации самостоятельно: выделяет фрагменты и сравнивает (основной принцип работы сверточной нейронной сети - выявление признаков).

Несмотря на очевидные плюсы системы: высокая точность распознавания и сложность поставленной задачи, система не лишена недостатков. Среди них можно выделить высокую ресурсозатратность предложенной системы в силу обучения нескольких нейронных сетей и необходимости большого числа выборки для обучения.

## 1.2. Оценка коморбидного фона при экссудативных плевритах

Коморбидность - сочетание у одного больного двух или более хронических заболеваний, этиопатогенетически взаимосвязанных между собой или совпадающих по времени появления вне зависимости от активности каждого из них [72]. Мультифакториальные заболевания являются одной из актуальных проблем современной медицины, что связано, в том числе, и с увеличением продолжительности жизни людей, и соответственно, с вероятностью развития ряда возраст-зависимых заболеваний. Помимо возраста к не модифицируемым факторам риска развития коморбидности относятся семейная предрасположенность и пол [41, 183]. Частота сочетанных заболеваний по данным отечественной и зарубежной литературы колеблется от 21% до 98% [14, 70]. Столь существенный разброс в значениях распространенности коморбидности связан с разнородностью возрастных групп и отсутствием общих стандартизированных критериев включения в исследования. Согласно Akker (1998 г.), коморбидность повышается с 10% в возрасте до 19 лет до 80% у лиц 80 лет и старше [219].

Отягощенный коморбидный фон требует назначения большего количества медикаментов, что в свою очередь, повышает риски осложнений, связанных с полипрагмазией [70, 169].

Для оценки степени тяжести коморбидных состояний предложено несколько шкал, среди которых широко используются Индекс Чарлсона (Charlson Index) - для прогноза летальности, кумулятивная шкала рейтинга заболеваний (Cumulative Illness Rating Scale (CIRS)) - оценивает все системы организма без специфических диагнозов, индекс сочтанной болезни (Index of Coexisting Disease (ICED)) - учитывает тяжесть заболевания и нетрудоспособность [14, 21, 52]. Несмотря на обилие методик оценки коморбидности, некоторые из них остаются невостребованными в связи с узкой направленностью, отсутствием тех или иных нозологических единиц в структуре шкалы. В систематическом обзоре, проведенном Huntley A.L. в 2009 году, охватившем 17 методов оценки полиморбидности, продемонстрировано, что наиболее часто используемыми

зарубежными коллегами методиками являются индексы CDS (Chronis Disease SCORE), ACG (Adjusted Clinical Group), Charlson, CIRS (Cumulative Illness Rating Scale) и DUSOI (The Duke Severity of Illness Cheklist). Авторы сделали вывод, что необходима разработка методики, представляющей собой сочетание нескольких индексов [65].

Пациенты с плевральным выпотом часто имеют широкий спектр сопутствующих болезней, в частности, сердечно-сосудистой, респираторной, мочеполовой, эндокринной и других систем, что увеличивает риск оперативного и анестезиологического пособий, а также утяжеляет состояние больных в ближайшем послеоперационном периоде.

Сопутствующие артериальная гипертензия или сахарный диабет могут существенно изменить тактику лечения пациента с плевральным выпотом, а также повлиять на течение послеоперационного периода и прогноз в целом [38]. У пациентов пожилого возраста коморбидная отягощенность является основной причиной развития смертельных осложнений, важнейшими из которых являются ТЭЛА, острый инфаркт миокарда, желудочно-кишечное кровотечение. Все пациенты, поступившие в хирургический стационар в первые 36 часов, должны быть осмотрены терапевтом для оценки коморбидного фона [86]. На основании такого прогноза должна определяться тактика ведения пациентов и проводиться профилактика послеоперационных осложнений.

Повышенный риск развития сердечно-сосудистых осложнений влияет на решение хирурга о ведении плеврального выпота, целесообразности выполнения и объеме операции. При гипертонии легкой или средней степени (артериальное давление (АД) менее 180/110 мм. рт. ст.) риск осложнений хирургического вмешательства считается невысоким. У больных с тяжелой артериальной гипертензией (АД более 180/110 мм. рт. ст.) более высокий риск развития ишемических осложнений [102]. Для этой группы больных характерна лабильность АД во время операции, чаще наблюдаются срыв сердечного ритма, ОИМ, почечная недостаточность и послеоперационная артериальная гипертензия.

ХОБЛ занимает третье место среди причин смертности среди людей старше

50 лет [38]. В настоящее время обсуждается вопрос о противоречивости сочетания ХОБЛ и ИБС [125, 128]. С одной стороны, у пациентов с хроническими заболеваниями легких атеросклероз сосудов большого круга кровообращения, особенно венечных, встречается редко и слабо выражен. С другой стороны, имеются данные о том, что ИБС относится к наиболее часто встречающимся заболеваниям, сопутствующим ХОБЛ, наряду с АГ. ХОБЛ в 2-3 раза повышает риск развития сердечно-сосудистой патологии [256, 262]. В ряде работ показано, что наличие ХОБЛ можно рассматривать как независимый фактор риска ИБС наряду с возрастом, курением, эндотелиальной дисфункцией, оксидативным стрессом, изменениями цитокинового профиля [109, 182, 260].

На сегодняшний день роль эндотелия хорошо изучена при различных заболеваниях [239]. Многочисленные исследования показывают, что эндотелиальная дисфункция является фактором риска развития онкологических, сердечно-сосудистых болезней, осложнений сахарного диабета и бронхолегочной патологии [108, 113, 249]. Кроме того, известно, что эндотелий принимает участие в становлении ряда гастроэнтерологических заболеваний, таких как панкреатит, язвенная болезнь, гепатит, патология желчевыводящих путей [269]. Таким образом, дисфункция эндотелия, является неотъемлемым звеном патогенеза заболеваний, осложняющихся плевральным выпотом.

От 20 до 40% пневмоний сопровождаются развитием плеврального выпота [2, 168, 192, 261]. Сочетание ХОБЛ и сахарного диабета является предиктором осложненного течения пневмонии. Распространенность сахарного диабета 2 типа с хронической обструктивной болезнью легких закономерно увеличивается с возрастом [53]. У больных, страдающих хронической обструктивной болезнью легких, риск развития сахарного диабета 2 типа составляет 12,7-16,3%, что существенно выше по сравнению с общей популяцией [67]. Взаимовлияния хронической обструктивной болезни легких и сопутствующих заболеваний существенно отражаются на качестве жизни, прогностических показателях течения патологических процессов и выживаемости пациентов с плевральным выпотом.

В клинической практике злокачественные плевральные выпоты занимают лидирующие позиции среди прочих, нередко маскируются под симптомами сердечно-сосудистой патологии [16]. Особенностью всех онкологических пациентов является большая частота коморбидности, высокий риск развития респираторных расстройств, связанный, прежде всего, с поверхностным дыханием, угнетением кашлевого рефлекса, развитием ателектаза и пневмонии, что значительно ухудшает общий прогноз. Одышка у пожилого пациента с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) в первую очередь заставляет предположить наличие у него кардиогенного выпота, но онкологические заболевания, главным образом рак легкого, также нередко манифестируют со вторичного экссудативного плеврита. При злокачественном плевральном выпоте одышка на ранней стадии наблюдается в 10-15%, а по мере прогрессирования, накопления экссудата, частота одышки достигает 60% [22].

Особая ниша принадлежит ВИЧ положительным больным [4, 11, 112]. Оппортунистические инфекции в ассоциации с соматической патологией оказывают негативное влияние на исход заболевания и являются предиктором неблагоприятного прогноза жизни пациента [46, 179]. Согласно данным Afessa В. (2001 г.), плевральный выпот диагностируется у 7-27% госпитализированных пациентов с ВИЧ инфекцией [103]. Наиболее частыми причинами поражения плевры у таких больных становятся пневмония, саркома Капоши и туберкулез. У пациентов с туберкулезным плевритом, инфицированных ВИЧ, в патологический процесс вовлекаются все органы и системы организма, в том числе органы желудочно-кишечного тракта [35, 71, 218]. Часто регистрируется патология желудочно-кишечного тракта: вирусные и токсические гепатиты; язвенная болезнь, лекарственный панкреатит; энтериты и колиты [54, 78]. У 7 из 10 ВИЧ-инфицированных встречаются вирусные гепатиты. Гепатит С занимает 5 место среди причин смерти инфицированных ВИЧ. По результатам исследований, проведенных Boyle В. А. (2003 г.), у ВИЧ-позитивных лиц язвенная болезнь диагностируется не более чем в 5% случаев, эрозивные поражения желудка встречаются в 17,8%, а язвенные - в 2,3% случаев; дуоденальные эрозии

определяются у 18,5%, а язвенное поражение двенадцатиперстной кишки -у 2,6% [115]. По данным отечественных авторов язвенная болезнь у ВИЧ-позитивных лиц диагностируется чаще (10,8%), чем в среднем в российской популяции [11].

Низкое систолическое артериальное давление, ХСН, гипокинез правого желудочка при эхокардиографии, ХОБЛ, онкологические заболевания и возраст старше 70 лет существенно повышают риск летального исхода [135, 208, 248].

Таким образом, коморбидная соматическая патология и пожилой возраст утяжеляют течение основного заболевания, обуславливают развитие осложнений, повышают летальность и вынуждают менять тактику ведения больных с плевральным выпотом с оперативной на консервативную.

### **1.3 Лечение плевральных выпотов**

Лечение больных с плевральным выпотом в значительной мере зависит от природы заболевания [45, 85, 96]. Консервативная тактика, заключающаяся в проведении плевральных пункций, применяется достаточно часто и представляется логичной и рациональной при ряде заболеваний (хроническая сердечная недостаточность, синдром портальной гипертензии) в случае установленной этиологии плеврита [157]. В случае неустановленной причины экссудативного плеврита, его рецидивирующего характера, либо осложненного течения за счет фрагментации, предпочтение отдается видеоторакоскопии [18, 207, 220]. Помимо эвакуации выпота выполняются разделение сращений, биопсия плевры, декорткация легкого, санация плевральной полости растворами антисептиков [9, 275].

Плевральный выпот может стать осложнением любой злокачественной опухоли [5, 164, 190, 215]. Исходя из опыта Froudarakis M.E. (2012 г.), у пациентов с раком легкого частота злокачественного плеврального выпота колеблется от 7 до 23% [162].

Хроническое скопление плеврального экссудата приводит к компрессии легочной паренхимы. У больных со злокачественным плевральным выпотом высок риск воспалительных осложнений, источником которых являются

невентилируемые участки компримированного легкого [198, 199, 271]. Существуют различные варианты лечения злокачественного плеврального выпота: плевральные пункции, «слепое» дренирование плевральной полости, наложение плевро-перитонеального шунта, видеоторакоскопия, плевродез [95, 160]. Все перечисленные методы носят локальный и паллиативный характер [77, 204]. Часто лечение пациентов с метастатическим плевритом сводится к многократным пункциям, реже дренированиям плевральной полости [44, 90]. Основными недостатками, сопровождающими данные методы лечения являются ятрогенный пневмоторакс, эмпиема плевры, кратковременность положительного эффекта ввиду рецидивирующего характера [6, 129, 146, 203]. Указанные осложнения нередко препятствуют проведению специфической противоопухолевой терапии. Таким образом, пункционное ведение плеврального выпота и дренирование плевральной полости под УЗ-навигацией являются методами выбора у ослабленных больных с низким функциональным статусом: ECOG 3-4 балла или 10-30% по шкале Карновского, и неудовлетворительными резервами функции внешнего дыхания [194, 273]. Более 98% злокачественных плевральных выпотов, связанных с раком легкого, рецидивируют в течение 30 дней после первой плевральной пункции [117, 197].

Плевродез зарекомендовал себя в качестве одного из самых эффективных методов борьбы с рецидивирующими злокачественными плевральными выпотами [29, 116]. С целью достижения облитерации плевральной полости наиболее часто используются следующие химические агенты: тальк (порошок и сжиженный вариант), тетрациклин, доксициклин, блеомицин, цисплатин [15, 31, 127, 206]. Каждое из названных веществ обладает своими как положительными, так и отрицательными свойствами [60]. В случае отсутствия рецидива экссудативного плеврита в течение 30 дней приблизительно у 75% больных устанавливается эффективность химического плевродеза. Эффективность плевродеза тальком колеблется от 70 до 100%, блеомицина в пределах 58-95%, тетрациклина – 50-92%, повидон-йода – 64-96% [37, 106, 187, 197]. Наиболее серьезными осложнениями являются респираторный дистресс синдром взрослых (около 1%

при использовании талька), эмпиема плевры, нарушение ритма сердца, пневмония [165, 242]. По данным Richards W. G. (2006 г.) местная химиотерапия раствором цисплатина сопровождается большой частотой осложнений без существенного увеличения продолжительности жизни [205]. Внутривнутриплевральное введение цитостатиков при опухолевых плевритах обосновывается их возможным противоопухолевым эффектом, хотя не меньшее значение имеет и эффект плевродеза — воспаления, вызывающего спаечный процесс с облитерацией полости плевры, что ведет к прекращению выпота. При этом нельзя не учитывать общерезорбтивный токсический эффект химиопрепаратов. Так, при внутривнутриплевральном введении препаратов платины были отмечены тошнота, рвота, а также гематологическая токсичность [40]. Противоопухолевый антибиотик блеомицин (отечественный аналог — блеомицетин) обладает низкой резорбтивной способностью и даёт выраженный эффект плевродеза. При внутривнутриплевральном введении его концентрация в жидкости в 10–15 раз больше, чем в плазме, так как всасывается не более 45% препарата [5].

Литературными данными подтверждается высокая эффективность и минимальные побочные эффекты плевродеза бетадином [106, 175, 223]. Все авторы отмечают наиболее частыми последствиями внутривнутриплеврального введения бетадина боли в грудной клетке, одышку и лихорадку. Большая концентрация препарата вызывает увеличение экссудации. Чаще используют смесь 20 мл 10% раствора бетадина и 0,9% раствора натрия хлорида [166, 171].

Практически все исследователи оценивают эффективность бетадина и талька в качестве склерозантов, как идентичную, но подчеркивают преимущества бетадина в качестве более дешевого, доступного и безопасного препарата [124, 134].

Figueiredo I. (2017 г.) в качестве склерозанта использовал раствор гидроксида натрия (каустическую соду) и сравнивал его с блеомицетином. Купирования экссудации при помощи гидроксида натрия удалось достичь в 80–95%. В сравнении с блеомицином не было тошноты, лихорадки, кашля.

В качестве предикторов не эффективного химического плевродеза авторы Vaz M.C. (2006 г.) и Santos P.S. (2017 г.) называют pH <7.20, уровень глюкозы выпота <60 mg/dL), хилоторакс, лимфангит, а также индекс Карновского <70% [247].

В случае ригидного легкого и неэффективности плевродеза альтернативными методами паллиативного лечения злокачественного плеврального выпота могут стать имплантируемый постоянный плевральный катетер (Indwelling pleural catheter), плевро-перитонеальное шунтирование или плеврэктомиа [131, 163, 232]. Постоянный плевральный катетер представляет собой порт-систему с мягкой и гибкой дренажной трубкой в плевральной полости с односторонним клапаном на конце, предотвращающим попадание воздуха в плевральную полость. Пациент самостоятельно контролирует эвакуацию плеврального выпота путем надавливания на помпу.

В рандомизированном контролируемом исследовании Putnam J.V. Jr et al. (1999 г.) сравнили долгосрочный постоянный плевральный катетер с плевродезом доксициклином [99]. Продолжительность госпитализации в группе постоянного плеврального катетера была значительно короче (1 день), чем в группе плевродеза доксициклином (6 дней). Частота рецидива плеврального выпота была сравнительно ниже в группе постоянного плеврального катетера, нежели в группе плевродеза доксициклином: 13% против 21%. В 14% случаев после установки постоянного плеврального катетера имели место быть следующие осложнения: местный целлюлит и метастатический рост опухоли по ходу создаваемого подкожного тоннеля.

Thomas R. et al. (2017 г.) в мультицентровом рандомизированном контролируемом испытании AMPLE, показали, что для пациентов со злокачественным плевральным выпотом, с ожидаемой продолжительностью жизни сроком 6 месяцев и более, плевродез тальком сопоставим с установкой постоянного плеврального катетера [148]. Исследователи сообщают об отсутствии значимых различий в количестве дней госпитализации. Для группы пациентов, получивших плевродез тальком средний койко-день составил 12, в то

время как для группы постоянного плеврального катетера – 10. Не было никаких существенных различий в улучшении качества жизни или преимущества того или иного метода в купировании одышки. Подобные результаты описывают в своих наблюдениях Olden A.M. et al. (2010 г.); MacEachern P. et al. (2011 г.), Davies H.E. et al. (2012 г.), Demmy T.L. et al. (2012 г.) [147, 195, 228, 230].

Процедура «быстрого» плевродеза сочетает в себе торакоскопический плевродез тальком с одновременным введением постоянного плеврального катетера с целью сокращения как продолжительности госпитализации, так и продолжительности использования катетера [186, 251].

Плевро-перитонеальное шунтирование не нашло широкого применения ввиду своей дороговизны. Продолжительность пребывания в стационаре после установки шунта составляет от 4 до 6 дней. Осложнения включают в себя окклюзию шунта, инфицирование, а также распространение имплантационных метастазов в брюшную полость. Частота окклюзии шунта варьирует от 12% до 25% и обычно требует замены системы. Инфицированность, наличие фрагментаций плеврального выпота и неспособность пациента к сдавлению помпы являются противопоказаниями к плевро-перитонеальному шунтированию [117].

Эффективность париетальной плеврэктомии приближается к 92% [184]. Однако Rintoul R.C. et al. после проведения открытого рандомизированного контролируемого исследования MesoVATS (2014 г.) не рекомендуют видеоассистированную частичную париетальную плеврэктомию у больных с мезотелиомой плевры [149, 233]. В свою очередь, плевродез тальком у этой группы больных может быть предпочтительнее, учитывая меньшее количество осложнений и сокращение сроков лечения в стационаре. Общая выживаемость за 1 год не отличалась в обеих группах и составила 52% в группе плеврэктомии и 57% в группе плевродеза тальком. Хирургические осложнения (длительная утечка воздуха по дренажам, дыхательная недостаточность) чаще встречались после плеврэктомии: 31% против 14% после плевродеза тальком.

Актуальную проблему представляет терапия больных с парапневмоническим плевральным выпотом [139, 192]. Лечение парапневмонического плеврита проводится комплексно. Назначается массивная антибактериальная терапия: сначала эмпирическая, затем по чувствительности микрофлоры. По показаниям проводятся манипуляции, которые по мере увеличения их инвазивности включают: плевральную пункцию, дренирование плевральной полости, дренирование плевральной полости с назначением тромболитиков, торакоскопические операции и торакотомия с декортикацией [68]. Метод лечения изменяется при его неэффективности в течение 1-2 суток.

Согласно классификации, предложенной в 2000 году American College of Chest Physicians, все парапневмонические выпоты можно разделить на 4 прогностические категории и определить показания к установке дренажной трубки (требуется у больных с 3 и 4 категориями риска) [244]. Парапневмонические выпоты с рН <7,20, глюкозой <3,4 ммоль / л (60 мг/дл) или положительным микробным окрашиванием по Граму и/или культурой, а также эмпиемы плевры и осумкованные экссудативные плевриты требуют дренирования плевральной полости. Малый свободный выпот (менее 10 мм в положении на боку), умеренный свободный выпот (более 10 мм и менее ½ гемиторакса) и отрицательные культура и окраска по Граму, рН  $\geq$ 7,20, уровень глюкозы более 60 мг/дл имеют низкий риск осложненного течения, поэтому предпочтительно их консервативное ведение.

Фибринолитики позволяют растворить фибриновые сгустки и мембраны [146, 181]. Чаще всего используют стрептокиназу или урокиназу, препараты вводят внутривнеплеврально в дозах 250000 и 100000 ЕД соответственно в 100 мл физиологического раствора. Дренаж перекрывают на 2-4 часа, затем производят удаление плевральной жидкости [2]. В зависимости от клинического эффекта инстилляций фибринолитиков повторяют в течение 3-14 дней. Интравнеплевральное введение фибринолитиков не приводит к развитию системного фибринолиза. Эффективность фибринолитической терапии при осумкованных плевральных выпотах составляет 70-95,8% [98, 268]. Однако, использование фибринолитиков

остается спорным, и чаще применяется при отсутствии возможности выполнения видеоторакоскопии для адекватной санации плевральной полости.

В лечении фрагментированного или осумкованного плеврита методом выбора является видеоторакоскопия [158, 185]. Под контролем оптики фрагменты экссудата разрушают, фибриновые пленки удаляют. При необходимости осуществляют декортикацию легкого [7].

По опыту Bhatnagar R. (2013 г.) доказательств эффективности прямых инстилляций антибактериальных препаратов в плевральную полость на сегодняшний день нет [114].

Лечение плеврального выпота у больных с нефротическим синдромом направлено на повышение белка в плазме путем снижения его потерь с мочой. Если консервативная терапия неэффективна, плевральный выпот носит рецидивирующий характер и снижает качество жизни больного, показан плевродез [142, 274].

Терапия плеврита, вызванного инфарктом легких, проводится по тем же признакам, что и у больных с инфарктом легких, не осложненным плевральной экссудацией. Кровохарканье и геморрагический выпот не являются противопоказаниями к назначению антикоагулянтов [2].

Лечение кардиогенного плеврита осуществляется с помощью препаратов, снижающих нагрузку на сердце. При выраженном диспноэ необходимы лечебные плевральные пункции. При рецидивирующем течении плеврита таким больным показан плевродез доксициклином или тальком, или установка постоянного плеврального катетера [263].

В клинической структуре туберкулеза отмечается рост частоты плевритов с 0,8 до 3,6%. Среди больных с впервые выявленным туберкулезом экссудативный плеврит диагностируется в 6-8%, а с рецидивами легочного туберкулеза – в 0,8-3,1% наблюдений [93]. При плеврите специфической туберкулезной этиологии основой является общая противотуберкулезная химиотерапия [180]. Пункция плевральной полости должна проводиться в ранние сроки для определения состава экссудата, а также для предупреждения образования плевральных спаек.

После эвакуации выпота в плевральную полость рекомендуется введение преднизолона и антибиотика с учетом тестов лекарственной чувствительности. Единой схемы лечения кортикостероидными гормонами нет. В основном преднизолон назначают начиная с 15-30 мг в течение 1-2-3 недель, а затем постепенно снижают дозу препарата на 5 мг в неделю (4-6 недель) [80]. При тенденции к фрагментации, осумкованию выпота целесообразно проведение санационной видеоторакоскопии, которую необходимо дополнять биопсией плевры из трех точек [84, 141]. Биопсия наиболее информативна в первые два месяца от начала заболевания, так как плевральные наложения фибрина и развитие фиброзных процессов могут скрывать этиологию процесса [64].

У 5-10% с циррозом печени развивается гидроторакс [253]. У пациентов с гепатогенным гидротораксом дренирования плевральной полости следует избегать в связи с большими потерями жидкости и белка через дренаж. Возможно применение постоянного плеврального катетера [150, 178]. Если трансъюгулярное внутрипеченочное портосистемное шунтирование и трансплантация печени неосуществимы, то альтернативой может быть видеоторакоскопия с закрытием диафрагмальных дефектов и плевродезом [172, 174].

Острый панкреатит в 3-17% случаев осложняется плевральным выпотом [58, 62]. Воспалительный экссудат из поджелудочной железы за счет обширной лимфатической сети проникает в плевральную полость трансдиафрагмально [59]. У больных острым панкреатитом плевральный выпот рассасывается при прекращении воспалительного процесса в поджелудочной железе. Наряду с лечением панкреатита необходимы регулярные аспирации экссудата (пункции и дренирование). У больных с высоким уровнем амилазы в экссудате или наличием панкреатических свищей эффективно внутривнутриплевральное введение контрикала [61, 73]. Если после двухнедельного лечения панкреатита плевральный выпот не купировался, следует заподозрить абсцесс или псевдокисту поджелудочной железы. При панкреато-плевральных свищах или псевдокистах поджелудочной железы (ПЖ) необходимо хирургическое лечение [236, 237]. Экссудация из плевральной полости при панкреатогенном выпоте в неосложненных случаях, как

правило, прекращается на 2-4-е сутки, после чего дренажи удаляют. При хроническом плевральном выпоте у больных панкреатитом возможно развитие утолщения плевры, что может потребовать декорткации. Производить декорткацию следует после окончания лечения панкреатита и динамического наблюдения за пациентом минимум в течение 6 месяцев, поскольку со временем происходит спонтанное рассасывание плевральных наслоений [68]. Более редким осложнением панкреатита являются медиастинальные панкреатогенные псевдокисты, часто сопровождаемые одно- и двусторонним плевральным выпотом [189, 224]. По данным литературы панкреатогенные псевдокисты средостения осложняют течение панкреатита в 0,4% случаев [234, 272]. Клинические проявления панкреатогенных псевдокист средостения связаны со сдавлением окружающих органов, скоплением большого количества жидкости в плевральных полостях и наличием панкреатита. Из респираторных симптомов пациентов чаще всего беспокоят торакалгии, сердцебиение, одышка, дисфагия, кашель [212, 217, 266]. Абдоминальные симптомы (чувство тяжести и боли в эпигастральной области, потеря аппетита) встречаются реже, иногда вообще отсутствуют [227]. Некоторые отмечают возникновение гастроэзофагеального рефлюкса [231]. Развиваются жизнеугрожающие осложнения – гемоторакс, тампонада сердца, пищеводно-бронхиальный свищ, острая обструкция дыхательных путей, сепсис, острая сердечная и дыхательная недостаточность [209, 211, 216]. Разнообразие симптомов и осложнений, отсутствие в большинстве случаев боли в животе часто не позволяют быстро поставить правильный диагноз по клиническим данным.

Для диагностики панкреатогенных медиастинальных псевдокист используют «классическое» и эндоскопическое ультразвуковое исследование органов брюшной полости, мультиспиральную КТ с болюсным усилением, МРТ-панкреатохолангиографию, эндоскопическую ретроградную панкреатохолангиографию (ЭРХПГ), исследование плеврального экссудата на содержание амилазы и альбумина, которое бывает значительно повышено [97, 155]. «Классическое» УЗИ органов брюшной и плевральных полостей позволяют

обнаружить признаки панкреатита и плеврита, кисты поджелудочной железы (ПЖ). При планировании трансмуральной пункции или дренирования медиастинальных панкреатогенных псевдокист весьма информативно эндоскопическое УЗИ [153]. Оценить размеры, форму, определить локализацию панкреатогенной псевдокисты средостения, а также возможную связь с главным панкреатическим протоком (ГПП) позволяет мультиспиральная КТ. Диагностировать стриктуры, кальцинаты и повреждения ГПП помогают МРТ-панкреатохолангиография и ЭРХПГ [121, 153, 266]. В редких случаях для дифференциальной диагностики может потребоваться эндоскопическая транспищеводная пункция кисты с определением уровня амилазы и альбумина в ее содержимом [265].

Эндоскопическое трансмуральное или чрескожное дренирование под контролем УЗИ показано при отсутствии связи псевдокисты с протоковой системой ПЖ. При больших кистах ПЖ в брюшной полости с распространением в средостение возможно чрескожное дренирование через брюшную стенку под контролем КТ или при видеоторакоскопии [213]. В результате чрескожного наружного дренирования псевдокист существует риск формирования наружного панкреатического свища. Эта процедура абсолютно противопоказана некомплаентным больным. Чрескожное дренирование медиастинальных панкреатогенных псевдокист дает больше осложнений и летальных исходов по сравнению с эндоскопическим и хирургическим лечением [213]. В 15 % случаев возникают осложнения – кровотечение, инфицирование, а в 20 % - рецидив псевдокист ПЖ [211].

При сдавлении псевдокистой пищевода имеются сведения о высокой эффективности эндоскопического дренирования медиастинальной псевдокисты пункцией и стентированием через стенку пищевода: 90-95% в раннем послеоперационном периоде и 85-90% - в отдаленном [153]. Некоторые использовали видеоторакоскопию и двустороннее дренирование плевральных полостей [154, 196].

Эндоскопическое ретроградное стентирование ГПП или назопанкреатическое дренирование используют при наличии связи панкреатогенной псевдокисты средостения с протоковой системой ПЖ, а также при стенозах, конкрементах и повреждениях ГПП [122, 144]. Bardia A. (2006 г.) и Sadat U. (2007 г.) отмечают высокую эффективность эндоскопического ретроградного стентирования [111, 257]. В то же время Bhasin D.K. и Rana S.S. (2010 г.) обращают внимание на инвазивность этой процедуры и возможность возникновения осложнений – острого панкреатита, кровотечения, перфорации двенадцатиперстной кишки, холангита [153].

При инфицировании, разрыве и кровотечении могут быть эффективны лапароскопические вмешательства, которые выполняются в специализированных центрах [257].

Если мини-инвазивное лечение невозможно или неэффективно, показано хирургическое вмешательство, которое заключается во внутреннем или наружном дренировании кисты ПЖ и медиастинальной псевдокисты, а также резекции поджелудочной железы, несущей внутренний панкреатический свищ [209]. «Открытые» операции выполняют также при нестабильном состоянии пациента и при наличии жизнеугрожающих осложнений, таких как разрыв или кровоизлияние в полость кисты. При развитии осложнений многие ограничиваются только наружным дренированием панкреатогенной медиастинальной псевдокисты. Из операций внутреннего дренирования чаще всего выполняют цистогастро- и цистоеюноанастомоз, панкреатоеюноанастомоз или операцию Фрея в сочетании с наружным дренированием медиастинальной панкреатогенной псевдокисты [214, 231].

Таким образом, проблема диагностики и лечения плевральных выпотов различной этиологии является актуальной в грудной хирургии. Современные возможности новых методов исследования пациента с экссудативным плевритом, в том числе при помощи компьютерных технологий, позволяют по-новому взглянуть на проблему ранней дифференциальной диагностики природы плеврального выпота. Недостаточно изучены причины резистентного течения

выпотных плевритов. На фоне многочисленных публикаций по исследованию длительно текущих экссудативных плевритов широко обсуждается проблема поиска идеального склерозанта с целью индукции плевродеза.

## Глава 2

# ХАРАКТЕРИСТИКА МЕТОДОВ ИССЛЕДОВАНИЯ И СОБСТВЕННЫХ НАБЛЮДЕНИЙ

### 2.1 Клиническая характеристика групп пациентов

В основу работы положены результаты обследования и лечения 424 пациентов с плевральным выпотом различной этиологии, находившихся на лечении в торакальных хирургических отделениях Пермской краевой клинической больницы и Городской клинической больницы №4 г. Перми в период с 2013 по 2017 годы. Среди них было 228 мужчин (53,8%) и 196 женщин (46,2%). Средний возраст равнялся  $53,6 \pm 15,9$  лет.

**Критерии включения:** пациенты старше 15 лет (взрослые) с плевральным выпотом различной этиологии.

**Критерии исключения:** больные с острыми и хроническими нагноительными заболеваниями легких, осложненными эмпиемами плевры, лица до 15 лет, беременные и женщины в течение 42 дней после окончания беременности.

До включения в исследование все пациенты получали информационный листок пациента и подписывают форму информированного согласия участия в исследовании.

Дизайн исследования представлен на рисунке 1.

В 187 случаях (44,1%) экссудативный плеврит стал следствием злокачественного новообразования. Парапневмонический плевральный выпот выявлен в 81 случае (19,1%). Туберкулезная природа процесса послужила причиной выпота у 62 человек (14,6%). Посттравматический характер экссудата, в том числе послеоперационный, установлен у 35 больных (8,3%). Транссудаты (гепатогенные, нефротические, кардиогенные) обнаружены у 25 пациентов (5,9%), панкреатогенные плевриты – у 31 (7,3%). Реже других встречался выпот, осложнивший течение системного заболевания (ревматоидный артрит, гранулематоз Вегенера, ТЭЛА) – в 3 случаях (0,7%).

Распределение пациентов по возрасту представлено в таблице №1.

Для купирования экссудативного процесса и выявления причины плеврального выпота были использованы следующие методики: плевральная пункция или их серия у 34 (8,0%) больных, дренирование плевральной полости без осмотра - у 33 (7,8%) и видеоторакоскопия с полибиопсией плевры - у 354 (83,5%), торакотомия с декортикацией легкого - у 3 (0,7%).

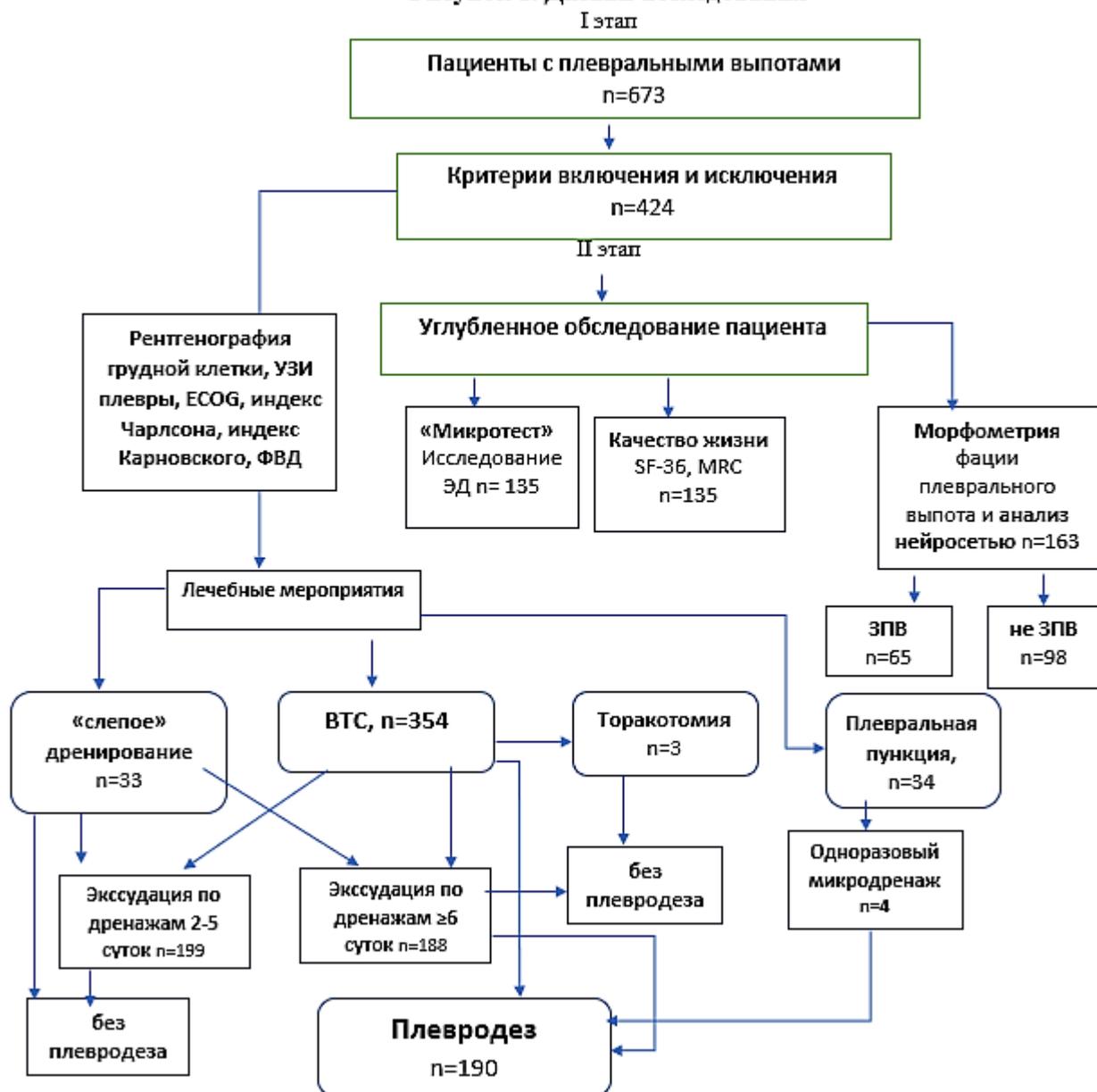
**Таблица 1. Распределение пациентов по полу и возрасту**

Возрастные подгруппы	Мужчины	Женщины	Всего
До 20 лет	3 (0,7%)	5 (1,2%)	8 (1,9%)
21–30 лет	19 (4,5%)	16 (3,8%)	35 (8,3%)
31–40 лет	42 (9,9%)	14 (3,3%)	56 (13,2%)
41–50 лет	36 (8,5%)	19 (4,5%)	55 (13%)
51–60 лет	66 (15,6%)	52 (12,3%)	118 (27,9%)
61–70 лет	41 (9,7%)	60 (14,2%)	101 (23,9%)
71–80 лет	15 (3,5%)	24 (5,7%)	39 (9,2%)
81-90 лет	6 (1,3%)	6 (1,3%)	12 (2,6%)
<b>Количество пациентов</b>	<b>228 (53,8%)</b>	<b>196 (46,2%)</b>	<b>424 (100%)</b>

**Таблица 2. Распределение пациентов по методам лечения в зависимости от этиологии плеврального выпота**

Диагноз	Пункционный метод	Торакоцентез, дренирование	ВТС	Торакотомия, декортикация легкого
Туберкулезный (n=62)	1	0	60	1
Парапневмонический (n=81)	6	3	71	1
Опухолевый (n=187)	10	17	160	0
Посттравматический (n=35)	5	1	29	0
Панкреатогенный (n=31)	4	6	20	1
Гепато-, нефро-, кардиогенные (n=25)	7	5	13	0
Системные (РА, гранулематоз Вегенера, ТЭЛА) 3	1	1	1	0
<b>ИТОГО (n=424)</b>	<b>34 (8%)</b>	<b>33 (7,8%)</b>	<b>354 (83,5%)</b>	<b>3 (0,7%)</b>

Рисунок 1. Дизайн исследования



## 2.2 Методы исследования и хирургического лечения

Всем больным при поступлении проводились стандартные лабораторные исследования: общий анализ крови и мочи, биохимическое исследование крови, оценивалась система гемостаза. Степень коморбидности высчитывали по индексу Чарлсона (рисунок 2).

## Рисунок 2.

**Индекс коморбидности Чарлсона**

При вычислении индекса коморбидности Чарлсона суммируются баллы за возраст и соматические заболевания

Баллы	Болезни
1	Инфаркт миокарда Застойная сердечная недостаточность Болезнь периферических артерий Цереброваскулярное заболевание Деменция Хроническое заболевание легких Болезнь соединительной ткани Язвенная болезнь Легкое поражение печени Диабет
2	Гемиплегия Умеренная или тяжелая болезнь почек Диабет с поражением органов Злокачественная опухоль без метастазов Лейкемия Лимфомы
3	Умеренное или тяжелое поражение печени
6	Метастазирующие злокачественные опухоли СПИД (болезнь, а не только вирус)
	+ добавляется по 1 баллу за каждые 10 лет жизни после 40 (40–49 лет – 1 балл, 50–59 – 2 балла и т.д.)

Сумма баллов	10-летняя выживаемость, %
0	99
1	98
2	90
3	77
4	53
5	21

Charlson ME, Pompei P, Ales KL, McKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. J Chron Dis 1987;40(5): 373-383.

Инструментальные методы обследования включали в себя полипозиционную рентгеноскопию, рентгенографию органов грудной клетки в двух проекциях. УЗИ плевральных полостей при поступлении больного позволяло оценить патологические изменения листков плевры, наличие плевральных сращений, свободной или осумкованной жидкости, а также установить метку в наиболее благоприятном месте для плевральной пункции. УЗИ плевральных полостей проводили в динамике и перед выпиской.

В случае неясной этиологии плеврального выпота, чаще всего у пациентов с подозрением на злокачественное новообразование, выполняли УЗИ органов брюшной полости, компьютерную томографию органов грудной и брюшной полостей, фибробронхоскопию (ФБС) с браш- и щипцовой биопсией.

Диагностический поиск начинали с плевральной пункции. Пункцию плевральной полости производили под местной анестезией по метке, установленной при рентгеноскопии или ультразвуковом исследовании. Полученную плевральную жидкость оценивали визуально, направляли на цитологическое исследование, уровень белка, глюкозы, амилазы, осуществление пробы Ривальта, бактериоскопию простым методом на микобактерии туберкулеза, наличие атипичных клеток.

Видеоторакоскопию выполняли под эндобронхиальным наркозом. Операции производились с использованием видеосистемы и набора эндоскопических инструментов производства компании KarlStorz и Richard Wolf. В случае декомпенсированного состояния больного, но необходимости проведения лечебно-диагностической торакоскопии, операцию выполняли под местной анестезией с внутривенным потенцированием опиоидными анальгетиками. Количество таких пациентов составило 35 (9,9%) от общего числа больных, подвергнувшихся ВТС. Во время операции производили аспирацию плевральной жидкости, разрушение фрагментов фибрина и плевральных напластований. Полибиопсия париетальной плевры осуществлялась после полной ревизии плевральной полости как минимум из 5-8 точек. Оценивали тенденцию легкого к расправлению, превентивно перед дренированием промывали плевральную полость растворами антисептиков (0,05% водный раствор хлоргексидина или 0,5% раствор диоксида) [17].

При наличии макроскопической картины карциноматоза плевры, положительном экспресс-цитологическом анализе на комплексы атипичных клеток выполняли интраоперационный плевродез 5-8 г стерильного талька из инсуфлятора фирмы KarlStorz или марочным нанесением на плевру 33% раствора трихлоруксусной кислоты (ТХУК). Предварительно убеждались в адекватном

расправлении заинтересованного легкого. Плевральную полость дренировали двумя трубчатыми дренажами по Бюлау. При достигнутом герметизме дренажи подключали к активной аспирации под давлением - 20 см водного столба. На следующие сутки и далее в динамике выполняли рентгенологическое исследование органов грудной клетки. Критериями удаления дренажей считали рентгенологически расправленное легкое, отсутствие поступления воздуха по дренажам, количество суточного аспирата не более 100 мл.

«Слепое» дренирование проводили под местной анестезией ослабленным, в том числе реанимационным больным со свободными плевральными выпотами, не осложненными фрагментацией.

Затяжное течение плевральных выпотов и длительное дренирование создает условия для инфицирования плевральной полости, поэтому при резистентных плевритах, экссудации по дренажам более 6 суток выполняли плевродез путем введения в дренаж смеси бетадина и глюкозы. Так как лечение довольно болезненно, сначала вводили через дренаж в плевральную полость 60 мл 1% лидокаина, после чего дренаж пережимали на 20 минут. Затем дренаж открывали и эвакуировали анестетик. В дренаж вводили смесь, содержащую 20 мл 10% раствора бетадина с 80 мл 40% раствора глюкозы. Таким путем достигалось усиление склерозирующего действия препаратов. Дренажи повторно зажимали. Пациент неоднократно менял положение тела. Дренажи открывали через 2 часа и удаляли жидкость из плевральной полости.

Также с целью плевродеза вводили в дренажи 1 г эритромицина в 30 мл 5% раствора глюкозы, тоже после предварительной внутривплевральной анестезии 1% лидокаином. Но учитывая чрезвычайную болезненность процедуры (10 баллов по Визуальной аналоговой шкале боли (ВАШ)) от дальнейшего плевродеза эритромицином решено было отказаться.

В качестве альтернативы плевродезу бетадином нами был предложен отечественный препарат йодопирон. В состав йодопирона, так же, как и бетадина входит повидон-йод. Неорганическое соединение калия йодид в составе йодопирона обладает рассасывающим действием. Получен патент на изобретение

«Способ лечения экссудативного плеврита» №2666401 от 28.06.2017. В плевральный дренаж вводили смесь из 10 мл 1% раствора йодопирона и 40 мл 40% глюкозы. Пациент менял положение тела, чтобы лекарственные препараты попали во все отделы гемиторакса. Через 2 часа дренаж открывали и продолжали активную аспирацию.

Если для ведения плеврального выпота выбирался пункционный метод, то для безопасности процедуры плевродеза устанавливали временный одноразовый микродренаж. В качестве микродренажа использовали катетер для пункции подключичной вены производства ОАО «Синтез» г. Курган с внутренним диаметром 1,4 мм. Плевродез 10 мл 1% раствора йодопирона и 40 мл 40% глюкозы проводился этим пациентам по описанной выше методике. По истечении 2 часов экспозиции препараты аспирировались из плевральной полости, а микродренаж удаляли.

Для купирования экссудации и сокращения сроков лечения панкреатогенного плеврита использовали внутриплевральное введение синтетического аналога гормона соматостатина – октреотида. Через дренажную трубку, установленную во время торакоскопии или при слепом дренировании плевральной полости, вводили с помощью шприца 200 мкг раствора октреотида, разведенного изотоническим раствором хлорида натрия (0,9%) в количестве 40-50 мл. Дренаж пережимали с экспозицией лекарственного препарата 2 часа. Затем дренаж открывали и продолжали активную аспирацию. Получен патент на изобретение «Способ лечения панкреатогенного экссудативного плеврита» №2657621 от 28.06.2017.

Всем больным до и после процедуры плевродеза через дренаж производили анализ основных показателей гемодинамики: частоту сердечных сокращений (ЧСС) и артериальное давление (АД). Уровень одышки измеряли по шкале Medical Research Council (MRC) (таблица 3). Болевые ощущения во время проведения плевродеза оценивали согласно 10-ти бальной Визуально-аналоговой шкале боли.

Углубленному обследованию подверглись 135 пациентов, перенесших видеоторакоскопию по поводу плеврального выпота различной этиологии. Больных разделили на две принципиально различающиеся группы: со злокачественными плевральными выпотами (n=65; 48%) и плевритами иного генеза (n=70; 52%).

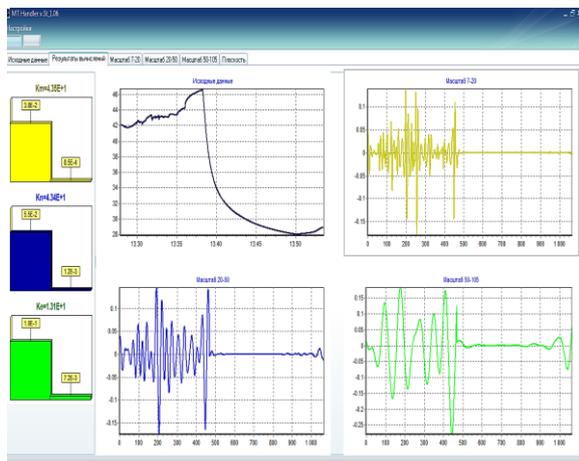
**Таблица 3. Оценка одышки по шкале Medical Research Council Scale (MRC) Dyspnea Scale.**

Степень	Тяжесть	Описание
0	нет	Я чувствую одышку только при сильной физической нагрузке
1	легкая	Я задыхаюсь, когда быстро иду по ровной местности или поднимаюсь по пологому холму
2	средняя	Из-за одышки я хожу по ровной местности медленнее, чем люди того же возраста, или у меня останавливается дыхание, когда я иду по ровной местности в привычном для меня темпе
3	тяжелая	Я задыхаюсь после того, как пройду примерно 100 м, или после нескольких минут ходьбы по ровной местности
4	очень тяжелая	У меня слишком сильная одышка, чтобы выходить из дому, или я задыхаюсь, когда одеваюсь или раздеваюсь

На 3-5 сутки послеоперационного периода больным предлагалось пройти анкетирование с целью оценки качества жизни по опроснику The Short Form-36 (SF-36). SF-36 был разработан на основании крупного исследования исходов заболеваний (Medical Outcomes Study), проведенного в США в 80-х годах прошлого столетия. Автором является John. E. Ware. SF-36 состоит из 36 вопросов, сгруппированных в восемь шкал: физическое функционирование, ролевая деятельность, телесная боль, общее здоровье, жизнеспособность, социальное функционирование, эмоциональное состояние и психическое здоровье. Показатели каждой шкалы составлены таким образом, что чем выше значение показателя (от 0 до 100), тем лучше оценка по избранной шкале. Из них формируют два параметра: психологический и физический компоненты здоровья.

Для оценки свойств эндотелия у больных с плевральным выпотом интерес представляет изучение кровотока в мелких сосудах. Информацию о функциональном состоянии системы микроциркуляции позволила получить проба с локальным нагревом кожи.

С целью изучения микроциркуляции проводилась локальная тепловая кожная термометрия с помощью прибора Микротест 100WF (Пермь, Россия, РУ Росздравнадзора № ФСР 2012/14175) с разрешающей температурной способностью  $0,001^{\circ}\text{C}$  с применением компьютерного вейвлет-анализа (рисунки 3а, 3б).



**Рисунок 3а.** Интерфейс программы «Microtest».



**Рисунок 3б.** Аппарат «Микротест» с датчиком колебаний тонуса сосудистой системы кожи

Для исследования реактивности сосудов микроциркуляторного русла использовали местный нагрев дистальной фаланги второго пальца правой кисти. Датчик регистрации температуры располагался на тыльной поверхности этого же пальца. Измерение температуры проводилось в течение 10 минут исходно и 10 минут после нагревания и достижения температуры  $40^{\circ}\text{C}$ . Колебания сосудистой стенки и их реакцию на изменение температуры на каждые  $0,001^{\circ}\text{C}$  регистрировали в виде кривой, которую подвергали компьютерному вейвлет-анализу. Спектральный анализ колебаний тонуса сосудистой системы кожи дает важную информацию о факторах микроциркуляторной регуляции. В спектральном диапазоне колебаний от  $0,0095$  до  $2$  Гц выделяют ряд поддиапазонов, в которых, в частности, проявляется влияние миогенных колебаний  $K_m$  ( $0,05$ - $0,14$  Гц), нейрогенной активности  $K_n$  ( $0,02$ - $0,05$  Гц) и функционирования эндотелия  $K_e$  ( $0,0095$ - $0,02$  Гц). Интегральные показатели состояния микроциркуляторного русла  $K_m$ ,  $K_n$ ,  $K_e$  сравнивались между тремя

группами больных: со злокачественными плевральными выпотами (n=65), с экссудативными плевритами другой этиологии (n=70), группой сравнения (n=41).

У 163 больных методом клиновидной дегидратации из плевральной жидкости были получены пленки плевральной жидкости - фации. Плевральную жидкость предварительно центрифугировали при 100 об/мин в течение 10 минут. На обезжиренное предметное стекло, расположенное строго горизонтально, с помощью полуавтоматической пипетки дозатора PIPETTE (Франция) наносили 5 капель плеврального выпота в объеме 10  $\mu$ l. Диаметр капель составлял 3-6 мм. Капли высушивались при температуре 20-25 градусов и относительной влажности воздуха 65-70% при минимальной подвижности окружающего воздуха. В процессе высыхания капли были неподвижны [50]. Продолжительность периода высыхания до момента фотофиксации изображения составляла 5-7 часов. Для получения изображения образца фации плевральной жидкости проводили фотографирование фации на предметном стекле фотоаппаратом Canon EOS 650 (рисунок 4) с адаптером для макросъемки через объектив с увеличением 4x микроскопа Levenhuk Rainbow 2L Plus (Levenhuk, КНР для Levenhuk, Inc. (США)).



**Рисунок 4.** Получение изображения фации плевральной жидкости с помощью фотоаппарата с адаптером для макросъемки через объектив микроскопа.

С карты памяти фотоаппарата изображение переносили в память персонального компьютера.

В качестве основной технологии распознавания и классификации изображений была выбрана сверточная нейронная сеть [48]. Разработка программы осуществлялась совместно с доцентом кафедры информационных технологий в бизнесе Факультета экономики, менеджмента и бизнес-информации Научно-исследовательского университета «Высшая школа экономики в Перми» Е.Б. Замятиной и студентом магистратуры Научно-исследовательского университета «Высшая школа экономики в Перми» И.В. Веселовым. Заявка на изобретение № 2018144134 «Способ диагностики злокачественного плеврального выпота». Самообучаемая нейронная сеть анализирует изображение фации самостоятельно: выделяет фрагменты и сравнивает (основной принцип работы сверточной нейронной сети - выявление признаков).

### **2.3 Методы статистической обработки**

Материалы исследования подвергнуты математической обработке с помощью электронных пакетов STATISTICA 9.0 и SPSS Statistics. Результаты в таблицах представлены средней арифметической и её стандартной ошибкой ( $M \pm m$ ). Для проверки формы распределения применяли тест Колмогорова-Смирнова. В случае принадлежности выборки к нормальному распределению использовали t-критерий Стьюдента для парных сравнений, либо тесты Бонферрони, Ньюмена-Кейлса, Даннета – в случае множественных сравнений.

Для анализа выборок, характеризующихся распределением, отличным от нормального, использовали методы непараметрической статистики – критерии Фишера, Пирсона. Для сравнения двух групп по качественному признаку применяли критерий  $\chi^2$ , для сравнения независимых групп по количественному признаку применяли U-критерий Манна-Уитни. Корреляционный анализ проводили с приложением критерия Спирмена. Значимыми считали различия при уровне  $p < 0,05$ .

## Глава 3.

## ВОЗМОЖНОСТИ ИНВАЗИВНЫХ И НЕИНВАЗИВНЫХ МЕТОДОВ В ДИАГНОСТИКЕ ПРИЧИН ПЛЕВРАЛЬНЫХ ВЫПОТОВ

### 3.1. Роль видеоторакоскопии, причины и частота резистентных плевральных выпотов

Для уточнения диагноза и лечения 355 пациентам выполнена видеоторакоскопия. Торакоскопические вмешательства на грудной клетке справа выполнены в 208 (58,6%) случаях, слева - в 138 (38,9%). В 9 случаях (2,5%) ВТС была двусторонней. ВТС с обеих сторон выполнена поочередно в день поступления 7 больным, двум другим - с интервалом 2 недели и 0,5 года соответственно.

У 259 больных (73,0%) плевральный выпот являлся серозным, у 86 (24,2%) – серозно-геморрагическим, у 7 (1,9%) – серозным «бурым» при панкреатогенной природе плеврита и у 3 (0,9%) – хилезным (таблица 4).

**Таблица 4.** Характер плеврального выпота в зависимости от его этиологии

Этиология/характер выпота	Серозный	Серозно-геморрагический	Хилезный
Опухолевый (n=160)	92 (25,8%)	66 (18,6%)	2 (0,6%)
Парапневмонический (n=71)	66 (18,6%)	5 (1,4%)	0
Посттравматический (n=29)	23 (6,5%)	5 (1,4%)	1 (0,3%)
Туберкулезный (n=60)	56 (15,8%)	4 (1,1%)	0
Кардио-, гепато-, нефрогенный (n=13)	12 (3,4%)	1 (0,3%)	0
Системный (РА, ТЭЛА) (n=2)	1 (0,3%)	1 (0,3%)	0
Панкреатогенный (n=20)	9 (2,5%)	11 (3,1%)	0
<b>Всего (n=355; 100%)</b>	<b>259 (73,0%)</b>	<b>93 (26,1%)</b>	<b>3 (0,9%)</b>

Практически каждый второй плевральный выпот был обусловлен канцероматозом плевры (160 человек; 45,1%), в 71 случае (20%) – пневмонией. Туберкулез, как причина плеврального выпота встретился у 60 пациентов (16,9%). В 29 случаях (8,2%) наблюдался посттравматический плеврит. Реже экссудативный плеврит осложнял течение таких болезней как панкреатит (20

человек; 5,6%), цирроз печени, хронические болезнь почек, сердечная недостаточность, ревматоидный артрит, ТЭЛА (15 человек; 4,2%). Окончательный диагноз устанавливали после гистологического изучения биоптатов париетальной плевры, полученных у всех больных, которым была выполнена ВТС.

Средний объем полученного во время ВТС выпота достигал максимальных значений у пациентов с панкреатогенным ( $1606 \pm 1096$  мл) плевритом и у лиц с транссудатами ( $1524 \pm 992$  мл,  $p < 0,05$ ). Количество удаляемой интраоперационно из плевральной полости жидкости представлено в таблице 5. Следует отметить, что пациентам с минимальным количеством жидкости в плевральной полости (50-150 мл), удаляемым интраоперационно, изначально выполнялась плевральная пункция с эвакуацией жидкости объемом более 1000 мл. Поводом для ВТС у этих больных послужил ятрогенный гидропневмоторакс, а также необходимость гистологической верификации диагноза.

**Таблица 5.** Объем выпота, удаляемого при ВТС у больных с экссудативным плевритом различной этиологии.

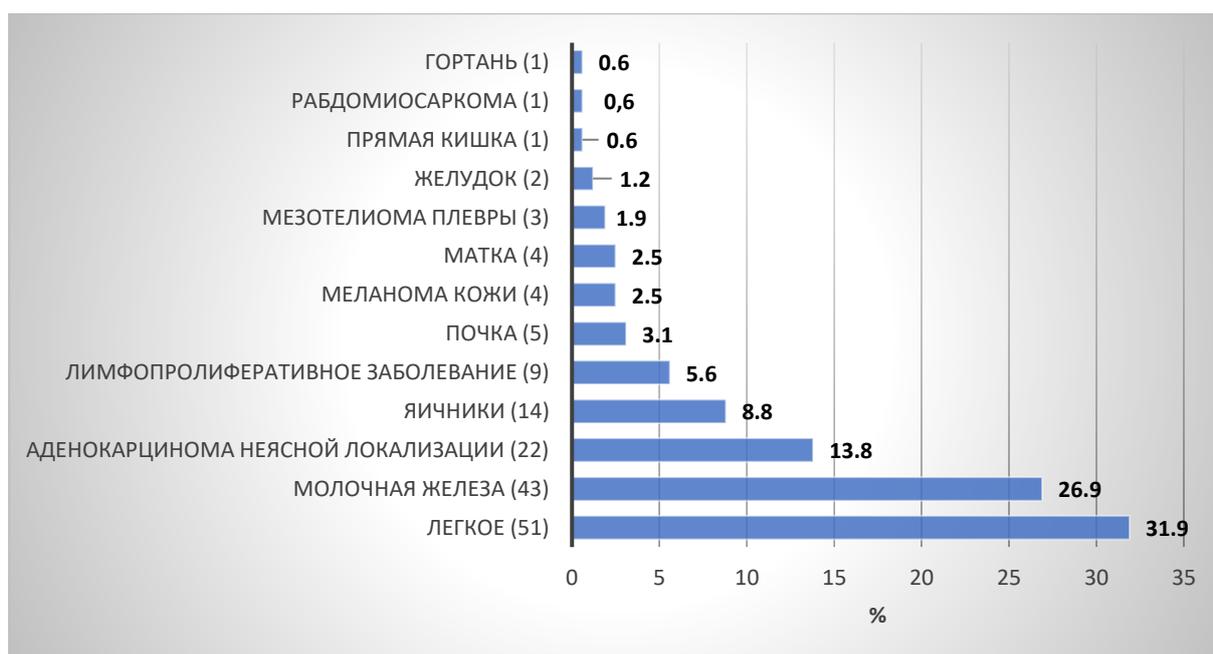
Этиология/ объем плеврального выпота	Минимальный 50-150 мл	Малый 150-500 мл	Средний 500-1500 мл	Большой 1500 и более мл
<b>Опухолевый</b> (n=160)	$129 \pm 26$ n=7	$359 \pm 112$ n=33	$1005 \pm 298$ n=64	$2454 \pm 718$ n=56
<b>Парапневмонический</b> (n=71)	$108 \pm 30$ n=4	$384 \pm 111$ n=33	$934 \pm 286$ n=26	$2088 \pm 449$ n=8
<b>Посттравматический</b> (n=29)	100 n=1	$354 \pm 139$ n=13	$1025 \pm 237$ n=10	$2220 \pm 1040$ n=5
<b>Туберкулезный</b> (n=60)	-	$323 \pm 119$ n=15	$890 \pm 251$ n=20	$2573 \pm 990$ n=25
<b>Кардио-, гепато-, нефрогенный</b> (n=13)	-	$450 \pm 71$ n=2	$1040 \pm 182$ n=5	$2386 \pm 689$ n=6
<b>Системный (РА, ТЭЛА)</b> (n=2)	-	300 n=1	1500 n=1	-
<b>Панкреатогенный</b> (n=20)	-	$300 \pm 141$ n=3	$1163 \pm 302$ n=11	$2633 \pm 1100$ n=6
<b>Всего</b> (n=355; 100%)	n=12 (3,4%)	n=100 (28,2%)	n=137 (38,5%)	n=106 (29,9%)

Визуальный осмотр плевральной полости при ВТС позволил у 172 пациентов (48,5%) обнаружить множественные высыпания на плевре. В большинстве случаев изменения на плевре стали следствием ее метастатического поражения (131 случай). Таким образом, из 160 больных, оперированных по поводу злокачественного плеврального выпота, у 81,9% имелась макроскопическая картина канцероматоза. В 153 случаях (95,6%) карциноматоз плевры был подтвержден гистологическим исследованием. У оставшихся 7 человек (4,4%) гистологический анализ плевры выявил лишь продуктивное воспаление. Диагноз бронхолегочного рака был подтвержден при исследовании биоптата, взятого у этих больных при ФБС.

Опухоль молочной железы – среди женщин, и опухоль легкого – среди мужчин, стали главными причинами метастатического поражения плевры. В 22 случаях причиной злокачественного плеврального выпота послужила аденокарцинома неясной первичной локализации. Другие первичные опухоли были представлены с меньшей частотой (рисунок 5).

Эффективность биопсии плевры при ВТС составила в нашем исследовании **99,4%**.

**Рисунок 5. Локализация первичной опухоли при ЗПВ**



У каждого пятого больного с высыпаниями на плевре при гистологическом исследовании выявлен гранулематозный туберкулезный плеврит. Аналогичные результаты биопсии плевры получены у 25 человек при отсутствии бугорковых изменений на плевре. У двоих пациентов при морфологических признаках фибринозно-гнойного плеврита в первом случае в плевральной жидкости найдены кислотоустойчивые микобактерии, во втором – инфильтративный туберкулез в резецированной части легкого. В целом диагноз туберкулеза установлен у 60 пациентов, а ВТС носила диагностический характер.

Пара- и метапневмонический плеврит диагностирован при ВТС у 71 человека (20%). У половины из них в биоптате плевры обнаружено серозно-фибринозное воспаление (38; 53,5%), у другой половины (33; 46,5%) - продуктивно-гнойное. При этом в 10 случаях при осмотре гемиторакса имели место высыпания на плевре. У 58 человек (81,7%) этой группы показанием к операции послужил фрагментированный плеврит, невозможность его купирования пункционным методом и угроза развития эмпиемы плевры. Целью вмешательства было разрушение фрагментов, удаление скоплений жидкости и расправление легкого.

**Таблица 6.** Распределение больных с плевральным выпотом различной этиологии по срокам дренирования плевральной полости

Этиология/ сроки дренирования плевральной полости	2-5 суток	6-14 суток	15 и более суток	Среднее время дренирования
<b>Опухолевый</b> (n=160)	89 3,9±0,9	51 8,4±2,6	20 23,6±12,9	7,8±7,9
<b>Парапневмонический</b> (n=71)	37 4,0±1,0	24 7,35±2,1	10 19,7±4,5	7,5±5,6
<b>Посттравматический</b> (n=29)	17 4,1±0,9	11 8,5±2,4	1 25,0	6,6±4,5
<b>Туберкулезный</b> (n=60)	26 4,2±1,1	8 9,1±2,3	26 28,3±14,2	13,9±9,1
<b>Кардио-, гепато-, нефрогенный</b> (n=13)	5 3,4±0,9	5 7,5±1,7	3 23,3±8,5	9,5±8,8
<b>Системный (РА, ТЭЛА)</b> (n=2)	1 4,0	1 7,0	-	5,5±2,1
<b>Панкреатогенный</b> (n=20)	8 4,3±1,0	10 9,1±3,0	2 18,5±5,0	8,2±5,1
<b>Всего</b> (n=355; 100%)	183 (51,5%)	110 (31,0%)	62 (17,5%)	

В сроки от 2 до 5 суток дренажи были удалены у 183 больных (51,5%), подвергнувшихся ВТС по поводу экссудативного плеврита (таблица 6). Сроки дренирования плевральной полости и объём полученного экссудата при ВТС в зависимости от этиологии плеврита представлены в таблице 7.

**Таблица 7.** Сроки дренирования плевральной полости и объём полученного экссудата при ВТС в зависимости от этиологии плеврита

Этиология плеврита	Сроки дренирования плевральной полости, сутки	Объём полученного выпота, мл
<b>Опухолевый</b> (n=160)	7,8±7,9	1340±981*
<b>Парапневмонический</b> (n=71)	7,5±5,6	770±607*
<b>Посттравматический</b> (n=29)	6,6±4,5	898±812*
<b>Туберкулезный</b> (n=60)	13,9±9,1	1520±1417*
<b>Кардио-, гепато-, нефрогенный</b> (n=13)	9,5±8,8	1524±992*
<b>Системный (РА, ТЭЛА)</b> (n=2)	5,5±2,1	900±849*
<b>Панкреатогенный</b> (n=20)	8,2±5,1	1606±1096*
<b>Всего</b> (n=355)		

\*\*p ≤ 0,05

Плевральные выпоты, требующие нахождения дренажа в плевральной полости 6 и более суток, были расценены как резистентные. Срок 6 суток сформировался в результате анализа длительности госпитализации в связи с тем, что все осложнения развились у пациентов этой группы, и в это время уже необходимо начинать более интенсивное лечение. Их доля составила 48,5%. Наиболее длительные сроки дренирования, в среднем 13,9±9,1 суток, наблюдаются в группе туберкулезного плеврита. Это связано с особенностью ведения плевральной полости «досуха», то есть до полного прекращения экссудации. После получения результатов гистологического исследования, подтверждающего диагноз туберкулеза, как правило, на 6-7-е сутки после ВТС,

пациенты с плевральными дренажами переводились в Краевой фтизиопульмонологический центр.

Следует отметить, что средние сроки удаления дренажей напрямую зависят от субъективного фактора. При ретроспективном анализе оказалось, что у 32 пациентов (45,1%) с парапневмоническими плевритами при экссудации менее 100 мл в сутки и расправленном при рентгеновском исследовании легком дренаж из плевральной полости не удаляли. Удаление дренажа в среднем происходило на  $2,2 \pm 1,2$  суток позже положенного времени для пара- и метапневмонических плевритов. Для 50 больных со злокачественными плевральными выпотами (31,3%) этот показатель составил  $2,1 \pm 1,5$  суток.

В общей сложности доля послеоперационных осложнений после ВТС составила 10,4% (таблица 8).

**Таблица 8.** Послеоперационные осложнения у больных, перенесших ВТС по поводу экссудативного плеврита различной этиологии

Этиология/ сроки дренирования плевральной полости	Эмпиема плевры без свища	Эмпиема плевры с БПС	Послеоперац ионный гемоторакс	Длительная утечка воздуха по дренажам
Опухолевый (n=160)	2	4	-	5
Парапневмонический (n=71)	3	3	-	1
Посттравматический (n=29)	-	-	-	-
Туберкулезный (n=60)	8	3	1	4
Кардио-, гепато-, нефрогенный (n=13)	-	-	-	-
Системный (РА, ТЭЛА) (n=2)	-	-	-	-
Панкреатогенный (n=20)	1	-	1	-
<b>Всего (n=355; 100%)</b>	<b>14 (3,9%)</b>	<b>10 (2,8%)</b>	<b>2 (0,6%)</b>	<b>10 (2,8%)</b>

В одном случае ВТС осложнилась диффузным интраоперационным кровотечением из париетальной плевры у пациентки с пневмонией, осложненной фрагментированным плевритом и сепсисом. Гемостаз был достигнут

электрокоагуляцией. У 24 больных (6,8%) послеоперационный период осложнился инфицированием гноеродной флорой и развитием эмпиемы плевры. У 9 из 10 пациентов с эмпиемой плевры и функционирующей бронхоплевральной фистулой при поступлении имелся гидропневмоторакс вследствие ятрогенного повреждения легкого во время плевральных пункций. В пяти случаях удалось герметизировать легкое путем установки при бронхоскопии клапанных бронхоблокаторов. У одного больного свищ закрылся самостоятельно на 21-е сутки. Среднее время дренирования в группе пациентов с эмпиемой плевры равнялось  $18,5 \pm 6,8$  суток. Наряду с бронхоплевральными свищами причиной продолжительного нахождения дренажей в плевральной полости у трех человек было «ригидное» легкое из-за образовавшейся плевральной шварты. Во всех случаях эмпиема была излечена антибактериальной терапией и введением в плевральную полость растворов антибиотиков и антисептиков.

Конверсия в торакотомию потребовалась 3 больным. В одном случае – у пациентки с туберкулезным фрагментированным экссудативным плевритом для декорткации и атипичной резекции легкого при наличии ригидной шварты. В другом случае - пациентке в связи с наличием множественных панкреатогенных осумкований жидкости и воздуха в средостении выполнена торакотомия справа, декорткация легкого, дренирование плевральной полости и кисты средостения через плевральную полость. В третьем случае – больному с метапневмоническим экссудативным плевритом также для декорткации легкого.

Послеоперационный гемоторакс развился в двух случаях. У больной с туберкулезным плевритом, которой пришлось прибегнуть к конверсии торакоскопии в торакотомию для декорткации легкого из-за ригидной шварты и у пациентки с панкреатогенным плевритом вследствие геморрагии после дефрагментации плеврита. Для устранения осложнений была выполнена ВТС с удалением сгустков крови и санацией плевральной полости.

Повторная ВТС потребовалась также 7 пациентам: четырем – с целью санации эмпиемной полости, двум – по поводу рецидивирующего

злокачественного плеврального выпота и одному – по поводу рецидивирующего панкреатогенного плеврита.

Причиной длительного нахождения дренажей в плевральной полости послужила не только продолжающаяся экссудация, но и отсутствие герметичности, недорасправление легкого.

Одним из не редких осложнений пункционного лечения длительно текущих плевритов является ятрогенный пневмоторакс. 67 пациентов (18,9%) поступили для ВТС с рентгенологической картиной гидропневмоторакса. В 36 случаях гидропневмоторакс осложнил течение злокачественного плеврального выпота, в 14 – парапневмонического, в 8 – посттравматического, в 4 – туберкулезного, в 3 – трансудативного и в 2 – панкреатогенного. У 46 из них пункции ранее выполнялись в районных больницах, у 19 – при поступлении в краевую и городскую больницы г. Перми. Наряду с ятрогенным фактором, причиной появления воздуха в плевральной полости в одном случае явился спонтанный пневмоторакс, во втором деструктивный процесс в легком.

Средние сроки дренирования у больных с дооперационным гидропневмотораксом ( $n=67$ )  $9,65\pm 6,71$  и без гидропневмоторакса ( $n=288$ )  $9,52\pm 9,48$  суток были практически одинаковыми. Но на 115 пациентов без гидропневмоторакса, сроки дренирования у которых превышали 5 суток, приходилось 14 осложнений (12,2%), в то время как на 46 больных с гидропневмотораксом, так же дренированных 5 и более суток, приходилось уже 20 осложнений (43,5%),  $p < 0,05$ . Следовательно, дооперационный гидропневмоторакс служит фактором риска осложненного течения экссудативного плеврита.

Не модифицируемым фактором риска длительного дренирования служит возраст пациента старше 60 лет ( $p < 0,05$ ). Анализ данных позволил заключить, что существует прямая корреляция между сроками дренирования и объемом плеврального выпота, удаленного во время ВТС. У пациентов с более высоким индексом Чарлсона статистически достоверно увеличивается количество дней госпитализации (таблица 9).

**Таблица 9.** Корреляционные связи основных показателей пациентов с плевральными выпотами различной этиологии

Показатели	Сроки удаления дренажей	Сроки госпитализации	Онкологический диагноз	Наличие сопутствующей патологии	Объем выпота	ИЧ	Пол	Возраст
Индекс Чарлсона	0,074	0,167*	0,622*	0,427*	0,130*		-0,195*	0,671*
p	0,161	<b>0,001</b>	<b>0,000</b>	<b>0,000</b>	<b>0,011</b>		<b>0,000</b>	<b>0,000</b>
Пол	0,013	0,003	0,155*	-0,055	-0,015	-0,195*		-0,195*
p	0,795	0,950	<b>0,001</b>	0,256	0,758	<b>0,000</b>		<b>0,000</b>
Возраст старше 60 лет	0,108*	0,171*	0,242*	0,258*	-0,012	0,671*	-0,195*	
p	<b>0,035</b>	<b>0,001</b>	<b>0,000</b>	<b>0,000</b>	0,801	<b>0,000</b>	<b>0,000</b>	
Сроки удаления дренажей		0,390*	0,041	-0,023	0,045	0,074	0,013	0,108*
p		<b>0,000</b>	0,426	0,642	0,371	0,161	0,795	<b>0,035</b>
Сроки госпитализации	0,390*		0,116*	0,078	0,019	0,167*	0,003	0,171*
p	<b>0,000</b>		<b>0,024</b>	0,124	0,707	<b>0,001</b>	0,950	<b>0,001</b>
Онкологический диагноз	-0,041	0,116*		0,032	0,170*	0,622*	0,155*	0,242*
p	0,426	<b>0,024</b>		0,512	<b>0,000</b>	<b>0,000</b>	<b>0,001</b>	<b>0,000</b>
Наличие сопутствующей патологии	-0,023	0,078	0,032		0,080	0,427*	-0,055	0,258*
p	0,642	0,124	0,512		0,098	<b>0,000</b>	0,2	<b>0,000</b>
Объем выпота	<b>0,045*</b>	0,019	0,170*	0,080		0,130*	-0,015	-0,012
p	0,371	0,707	<b>0,000</b>	0,098		<b>0,011</b>	0,758	0,801

\*p ≤ 0,05

### 3.2 Возможности использования нейросети в изучении фации плевральной жидкости

Аналізу подлежали 163 цветных изображения фации плевральной жидкости в формате JPG. Все изображения были разбиты на 10 категорий, каждая из которых представляла из себя специфичный тип патологии (таблица 10).

Пример изображения с онкологической патологией расположен на рисунке 6, изображения с патологией почек – на рисунке 7.

**Таблица 10.** Количество образцов изображений фаций плевральной жидкости, полученных у больных с плевральным выпотом различной этиологии

<b>Этиология плеврального выпота</b>	<b>Количество образцов фаций плевральной жидкости</b>
<b>Опухолевый</b>	65 (40%)
<b>Парапневмонический</b>	25 (15,3%)
<b>Посттравматический</b>	4 (2,5%)
<b>Туберкулезный</b>	11 (6,8%)
<b>Кардиогенный</b>	1 (0,6%)
<b>Нефрогенный</b>	20 (12,2%)
<b>Гепатогенный</b>	5 (3,1%)
<b>Панкреатогенный</b>	20 (12,2%)
<b>Состояние после пневмонэктомии</b>	10 (6,1%)
<b>Хилоторакс</b>	2 (1,2%)
<b>Всего</b>	<b>163 (100%)</b>

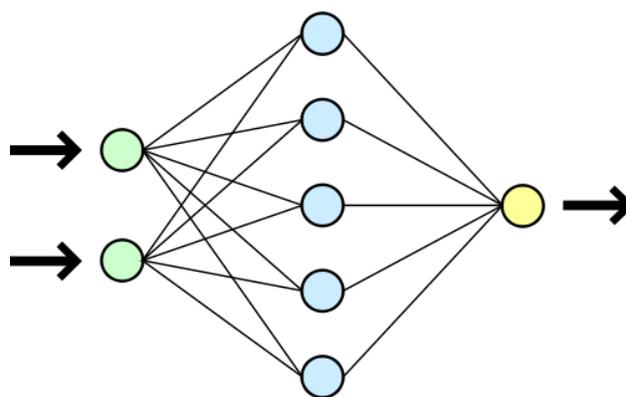


**Рисунок 6.** Изображение фации плевральной жидкости пациента со злокачественным плевральным выпотом



**Рисунок 7.** Изображение фации плевральной жидкости пациента с плевральным выпотом, обусловленным хронической болезнью почек (ХБП).

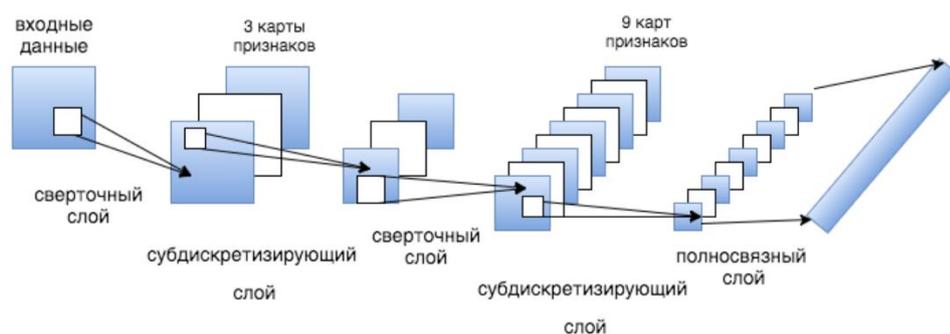
В последние годы нейронные сети завоевали большую популярность как метод классификации. Искусственная нейронная сеть является математической моделью, построенной по принципу организации биологических нейронных сетей. Первые попытки реализации нейронных сетей появились еще в 1950-х годах [48]. Схематичный пример простой нейронной сети изображен на рисунке 8.



**Рисунок 8.** Модель простой нейронной сети.

В качестве метода распознавания была использована сверточная нейронная сеть (convolutional neural network, CNN). Наш выбор связан с тем фактом, что в задачах классификации изображений наибольшего прогресса исследователи

достигли при помощи этого типа нейронных сетей [167, 240]. Сверточная нейронная сеть представляет собой специальную архитектуру, состоящую из чередующихся сверточных слоев (convolution layers) и субдискретизирующих слоев (pooling layers). Базовая структура сверточной нейронной сети изображена на рисунке 9. При вычислении сети каждый нейрон выполняет свертку некоторой области предыдущего слоя.



**Рисунок 9.** Архитектура сверточной нейронной сети.

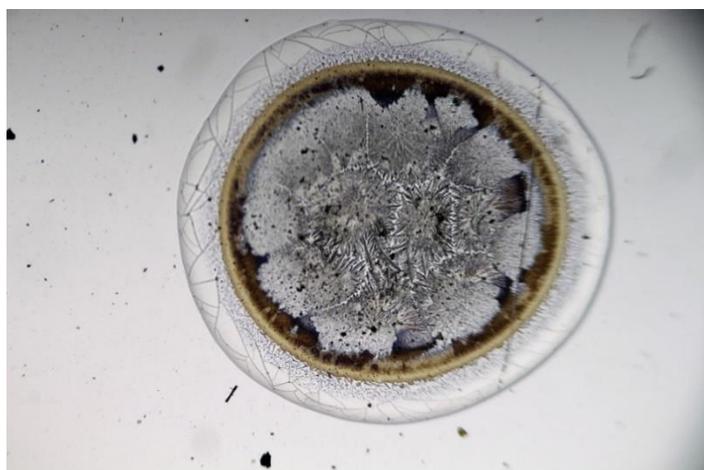
У нейронных сетей в целом нет каких-либо ограничений к данным, когда дело касается изображений.

Процесс предобработки данных для распознавания фации плевральной жидкости включает в себя:

- Ручной отбор фото без явных дефектов
- Перевод изображения в черно-белый формат (grey-scale)
- Очистка изображений от цифровых шумов
- Обрезка каждого изображения по границе клетки
- Увеличение числа выборки путем жестких преобразований
- Вращение изображения.

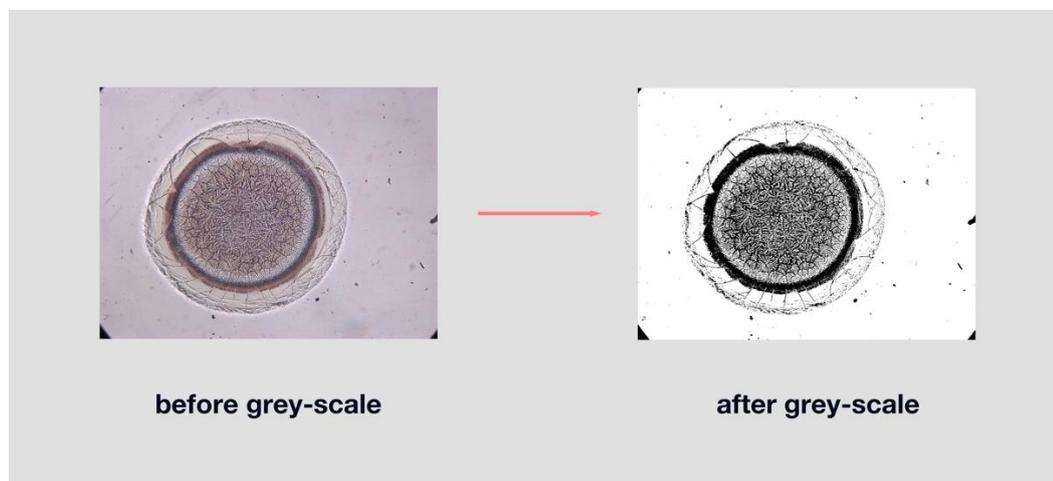
Первоначальный набор изображений содержал изображения разных цветовых гамм, изображения с явными искажениями (цифровыми шумами), а также нечеткие фото. Цифровой шум на фотографии — это дефект изображения, который заключается в возникновении хаотически разбросанных пикселей

случайного цвета и яркости по всему изображению, не соответствующих зарегистрированному свету. На рисунке 10 приведен пример нечеткого изображения.



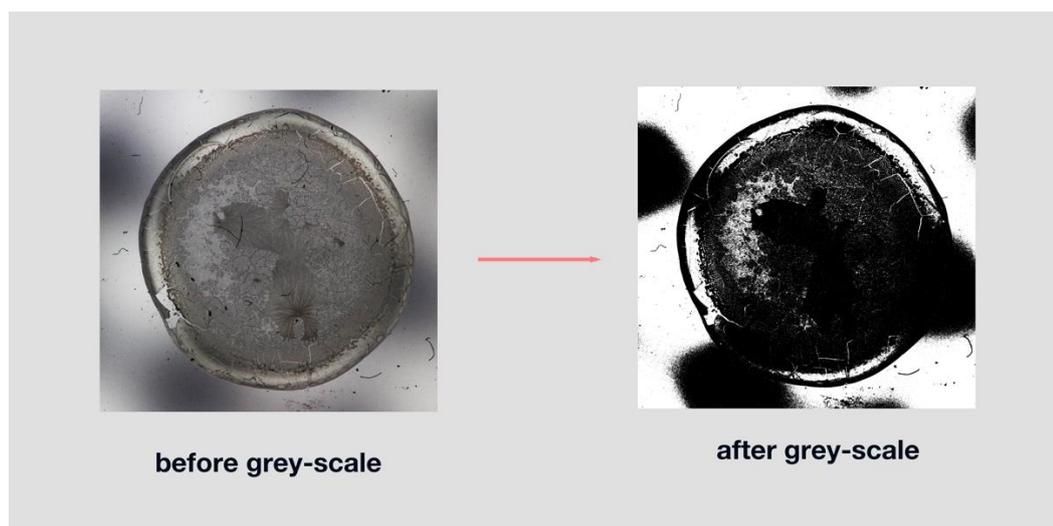
**Рисунок 10.** Пример нечеткого изображения фации плевральной жидкости

Изображения с другими дефектами, которые будут отрицательно влиять на процесс обучения, были обнаружены на этапе перевода изображений в черно-белый формат. На рисунке 11 проиллюстрирован перевод фото без дефектов, за исключением незначительных цифровых шумов на фоне, в черно-белый формат.



**Рисунок 11.** Перевод в черно-белый формат изображения без явных дефектов.

При переводе в черно-белый формат изображений с дефектами, фоторезультат не подходит для дальнейшего процесса распознавания (рисунок 12).

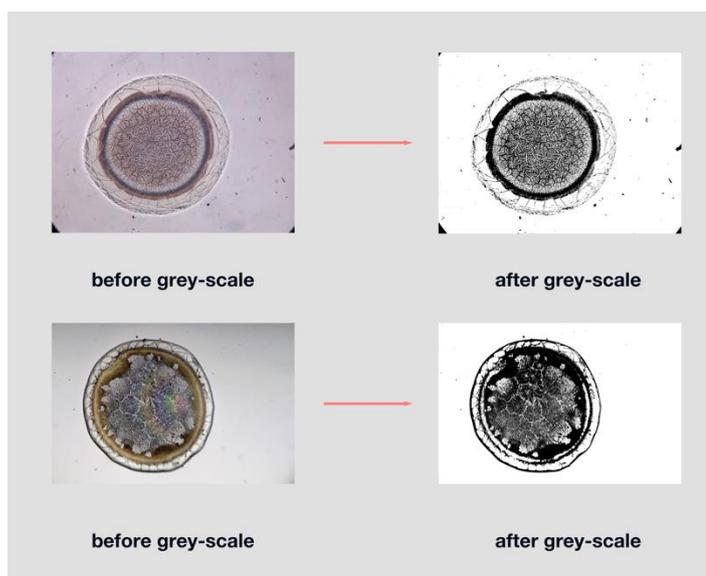


**Рисунок 12.** Перевод в черно-белый формат изображения с дефектами

Все изображения, которые могли бы отрицательно повлиять на результат исследования, были исключены из выборки. После отбора фото, размер выборки составил 131 изображение.

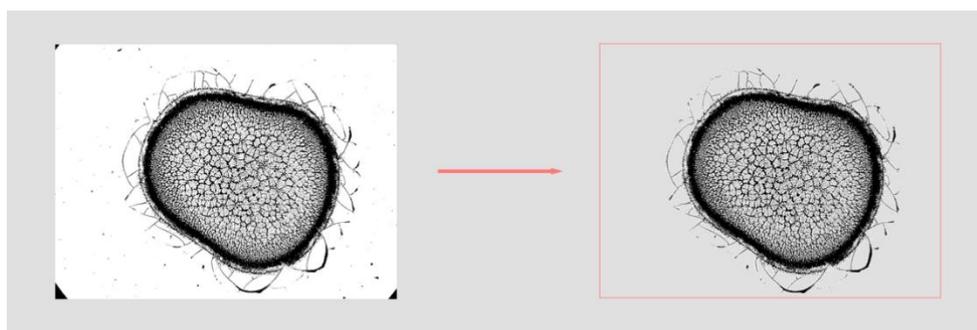
Первоначальная задача состояла в определении одной из десяти нозологий, послужившей причиной плеврального выпота. Однако малое число изображений не позволило корректно идентифицировать каждый класс, поэтому было решено разбить изображения на две категории: онкологические (oncology) и остальные (others), которые включают в себя оставшиеся патологии.

**Перевод изображения в черно-белый формат.** Данный шаг необходим для стандартизации цвета изображения. Для избегания ошибок при классификации необходимо привести изображения к одной цветовой палитре, так как поступающие образцы могут быть сделаны с помощью различных технических средств при разном освещении. В результате данного преобразования все изображения переходят в черно-белый формат (рисунок 13).



**Рисунок 13.** Результат преобразования grey-scale.

После преобразований на этапе предварительной обработки (рисунок 14) увеличивается количество изображений для обучения и тестирования, а также все фото стандартизируются. В результате анализа изображения фации плевральной жидкости нейронной сетью на экране выводится итог распознавания в виде процентов. Основной задачей, поставленной перед нейронной сетью, стало распознавание изображений фаций злокачественного плеврального выпота. Сеть анализировала закрашенные и пустые пиксели, а именно их расположение и взаиморасположение. При распознавании более 80% вероятности наличия онкологической патологии данная проба относится к злокачественному плевральному выпоту. При распознавании менее 50% вероятности наличия онкологической патологии - проба не относится к злокачественному плевральному выпоту.

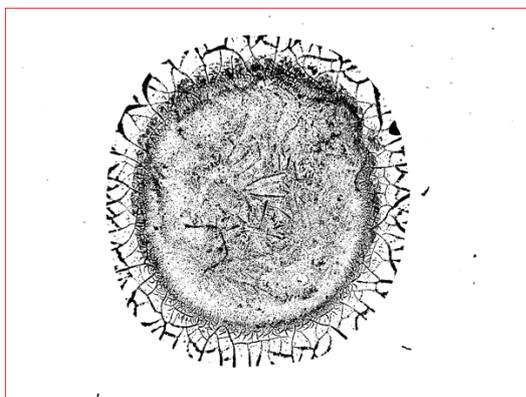


**Рисунок 14.** Результат преобразования очистки от цифрового шума.

**Обрезка каждого изображения по границе фации.** Чтобы нейронная сеть анализировала только фацию, производится обрезка каждого изображения по границе фации. Данный шаг не обязателен, поскольку сверточная нейронная сеть в процессе обучения убирает наименее значимые признаки.

**Вращение изображения.** На данном этапе происходит изменение изображения путем жесткого преобразования, а именно вращение. Каждое изображение вращается каждые 10 градусов. Каждое начальное изображение дало в результате 35 вариантов. Таким образом, финальная выборка для классификации содержала в себе 4585 изображений, разделенных на два класса.

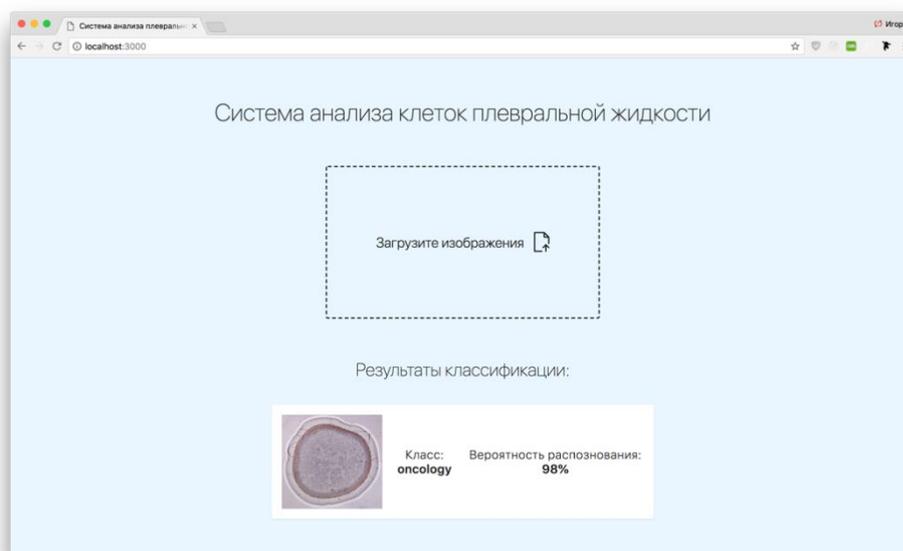
Пример изображения фации плевральной жидкости после предобработки представлен на рисунке 15.



**Рисунок 15.** Пример изображения фации плевральной жидкости после предобработки.

Интерфейс пользователя программы интуитивно понятен (рисунок 16). Программа содержит подсказки для более простой навигации.

**Требования к входным данным.** Все входные данные должны пройти процесс предобработки и распознавания. В качестве входных данных должны приниматься изображения формата JPG или PNG.



**Рисунок 16.** Пользовательский интерфейс.

Характеристика условий тестирования:

- В качестве тренировочной выборки использовались 80% изображений начальной выборки.
- В качестве вариационной выборки использовались 20% изображений начальной выборки.

Использование нейронной сети позволило достигнуть точности результатов в дифференциальной диагностике причин выпотного плеврита: **95.6%** для класса злокачественного плеврального выпота и **90%** для класса патологий других типов. Данная точность является хорошим результатом в рамках данной работы, поскольку система является лишь прототипом, а малое количество данных не позволило достигнуть лучших результатов. Сравнивая разработанную систему с аналогами [118], можно сделать вывод о том, что предложенная архитектура сверточной нейронной сети хорошо показала себя в рамках малого количества данных.

Лимитирующими факторами исследования стали малое количество данных, а также порой неудовлетворительное качество изображений. Зачастую борьба с малым количеством данных сводится к трансформации исходных данных путем жестких и нежестких методов трансформации, а также стандартизации данных.

Сфера распознавания типа патологии может быть увеличена путем сбора большего числа изображений по каждому классу патологии. Алгоритм распознавания хорошо себя показал в рамках малого количества данных и может быть применен для классификации других классов заболеваний. В таком случае, данная система может быть полноценно применена в процессе диагностирования причины плеврального выпота.

### **3.3. Оценка коморбидного фона**

Возникновение экссудативного плеврита практически всегда является признаком неблагоприятного, осложненного течения основного заболевания. Пациенты с плевральными выпотами часто имеют широкий спектр сопутствующей патологии. Наличие нескольких хронических заболеваний у одного больного не только обуславливает трудности в выявлении истинной причины скопления жидкости в плевральной полости, но и отрицательно влияет на качество его жизни.

Все пациенты с плевральными выпотами (n=425) были разделены на 5 групп: 1 группа – возраст до 40 лет (n=98), 2 группа - возраст 40-49 лет (n=54), 3 группа - 50-59 лет (n=105), 4 группа - 60-69 лет (n=107), 5 группа - 70 лет и старше (n=61) (таблица 11).

В I группе чуть больше половины экссудативных плевритов (56; 57%) были вызваны инфекционными агентами: возбудителями внебольничной пневмонии и микобактерией туберкулеза, 24,5% и 32,5% соответственно. Основной причиной появления плеврального выпота оставшихся четырех группах послужили злокачественные опухоли различной локализации с метастазированием в плевру: 35,2% (19 человек) во II группе; 53,3% (56 человек) в III группе; 57% (61 человек) в IV группе и 65,6% (40 человек) в V группе.

**Таблица 11.** Распределение больных с плевральными выпота различной этиологии по возрастным группам

	I гр.	II гр.	III гр.	IV гр.	V гр.
	39 и менее	40-49	50-59	60-69	70 и более
<b>Опухолевый</b> (n=187)	11	19	56	61	40
<b>Парапневмонический</b> (n=81)	24	16	21	14	6
<b>Посттравматический</b> (n=35)	13	1	7	10	4
<b>Туберкулезный</b> (n=63)	32	13	12	5	1
<b>Кардиогенный</b> (n=11)	1	1	2	1	6
<b>Нефрогенный</b> (n=4)	-	-	2	2	-
<b>Гепатогенный</b> (n=10)	-	1	1	6	2
<b>Системный (РА, ТЭЛА)</b> (n=3)	-	-	-	3	-
<b>Панкреатогенный</b> (n=31)	17	3	4	5	2
<b>Всего</b> (n=425; 100%)	98 (23,1%)	54 (12,7%)	105 (24,6%)	107 (25,2%)	61 (14,4%)

У обследованных пациентов плевральный выпот чаще всего сочетался со следующими заболеваниями (таблица 12): в I группе – с ВИЧ-инфекцией, вирусными гепатитами и заболеваниями желудочно-кишечного тракта; во II группе – с ВИЧ-инфекцией, вирусными гепатитами и болезнями сердечно-сосудистой системы; в III группе - с гипертонической болезнью, ишемической болезнью сердца, ХСН, в IV группе – с заболеваниями сердечно-сосудистой системы, осложненными хронической сердечной недостаточностью и нарушениями ритма сердца, а также с сахарным диабетом. В V группе больных лидируют болезни сердечно-сосудистой системы во главе с гипертонической болезнью (40; 65,6%) Средний индекс Чарлсона (ИЧ) в группах составил: в I группе –  $2,6 \pm 2,5$ , во II группе –  $5,0 \pm 2,8$ , в III группе –  $6,1 \pm 2,6$  в IV группе –  $7,9 \pm 2,7$  и в V группе –  $9,5 \pm 2,5$ .

Видеоторакоскопию для визуальной оценки плевральной полости, химического плевродеза и биопсии плевры выполнили в I группе - в 88,8%

случаев, во II группе – в 87,0%, в III группе – в 84,8%, в IV группе – в 88,8% и в V группе – в 60,7% (таблица 13).

**Таблица 12.** Сопутствующая патология у пациентов различных возрастных групп с плевральными выпотами

Сопутствующая патология	I гр.	II гр.	III гр.	IV гр.	V гр.
	39 и менее	40-49	50-59	60-69	70 и более
Болезни ЖКТ	10	3	12	11	7
Пороки развития	3	1	1	1	-
Гипертоническая болезнь	1	3	28	39	40
ИБС. СН. НРС.	1	1	21	27	45
ХСН	3	4	23	26	34
ХНМК. ДЭП	-	2	1	5	7
Вирусные гепатиты	24	7	1	4	2
Болезни эндокринной системы: -сахарный диабет; -аденома надпочечника	-	1	7 2	15 1	3
Болезни мочеполовой системы	1	-	6	3	1
ХОБЛ, БА	-	1	6	11	4
ВИЧ -инфекция	18	6	1	-	-
Эпилепсия	3	-	1	-	-

У пациентов с низким функциональным статусом и тяжелой сопутствующей патологией, не позволявшими сделать видеоторакоскопию, применялись более щадящие методы лечения, такие как плевральная пункция и «слепое» дренирование плевральной полости. Однако при сравнении индекса коморбидности Чарлсона у пациентов, перенесших видеоторакоскопию (индекс  $6,0 \pm 3,5$ ) и пациентов после пункции и дренирования плевральной полости (индекс  $6,7 \pm 3,3$ ), статистически значимой разницы не выявлено.

**Таблица 13.** Оперативное пособие, применявшееся для лечения пациентов с плевральными выпотами различных возрастных групп

	<b>I гр.</b>	<b>II гр.</b>	<b>III гр.</b>	<b>IV гр.</b>	<b>V гр.</b>
	<b>39 и менее</b>	<b>40-49</b>	<b>50-59</b>	<b>60-69</b>	<b>70 и более</b>
<b>ВТС (n=355)</b>	87	47	89	95	37
<b>«Слепое» дренирование (n=33)</b>	5	2	6	6	14
<b>Плевральная пункция (n=34)</b>	4	4	10	6	10
<b>Торакотомия (n=3)</b>	2	1	-	-	-
<b>Всего (n=425; 100%)</b>	98 (23,1%)	54 (12,7%)	105 (24,6%)	107 (25,2%)	61 (14,4%)

Продолжительность госпитализации лиц, чей ИЧ меньше или равен 5 (n=178) составляла  $17,5 \pm 13,9$  суток, тогда как больные с ИЧ 6 и более (n=247) находились на стационарном лечении в среднем  $16,3 \pm 10,3$  суток. Разница статистически не достоверна. Количество дней госпитализации у больных без сопутствующей патологии равнялось  $15,8 \pm 7,8$  дням, с наличием коморбидного фона -  $18,6 \pm 12,7$  дням.

Летальность среди всех пациентов с плевральными выпотами составила 4,0% (17 человек). Закономерно наибольшее количество летальных исходов отмечено среди лиц старше 70 лет с наиболее высокими показателями индекса коморбидности Чарлсона (8 случаев).

Анализ летальных исходов показал, что более чем в половине случаев (10; 58,7%) причиной смерти послужила раковая кахексия, усугубившаяся полиорганной, в том числе легочно-сердечной недостаточностью. Двое больных (11,8%) погибло вследствие полисегментарной пневмонии на фоне хронической обструктивной болезни легких, с развитием сепсиса, острой дыхательной недостаточности. У одного пациента (5,9%), страдавшего раком легкого, канцероматозом плевры с тяжелым коморбидным фоном, смерть наступила в результате острого инфаркта миокарда. У одного больного (5,9%) с лимфомой,

канцероматозом плевры, фатальным осложнением стало внутривнутриплевральное кровотечение. В одном случае (5,9%) летальный исход у пациентки с кардиогенным экссудативным плевритом был обусловлен декомпенсацией легочно-сердечной недостаточности. Еще у двоих пациентов (11,8%) с панкреатогенным плевритом смерть наступила в результате прогрессирования основного заболевания - инфицированного панкреонекроза, осложнившегося сепсисом и полиорганной недостаточностью.

Средний ИЧ у пациентов с летальным исходом равнялся  $9,4 \pm 3,9$ , тогда как среди выписавшихся он составил  $6,9 \pm 3,1$ .

Высокие значения индекса Чарлсона у пациентов с плевральными выпотами могут быть объяснены превалированием среди данной группы больных пациентов со злокачественными новообразованиями. Коморбидность должна приниматься во внимание при выборе метода и тактики лечения больного. С возрастом значение коморбидного фона нарастает, ограничивая возможность активной хирургической диагностики и ухудшая прогноз течения заболевания.

Отсутствие статистически значимой разницы между индексами Чарлсона у пациентов, подвергнувшихся видеоторакоскопии и больных, пролеченных плевральными пункциями и слепым дренированием плевральной полости, вероятно связано с имеющимися недостатками этой шкалы, такими как отсутствие учета тяжести многих заболеваний, а также ряда нозологических форм, существенно влияющих на исход больного, таких как, панкреатит и туберкулез легких.

#### **3.4. Эндотелиальная дисфункция и качество жизни при плевральных выпотах**

У 135 пациентов, подвергнувшихся ВТС по поводу экссудативного плеврита на 3-5 сутки после операции была изучена степень нарушения функции эндотелия при помощи прибора «Микротест», имеющего разрешение по температуре 0.001 град. Запись флуктуаций температуры кожи велась в трех спектральных диапазонах, соответствующих миогенным (0,05–0,14 Гц),

нейрогенным (0,02–0,05 Гц) и эндотелиальным (0,0095–0,02 Гц) механизмам регуляции. Соотношение мужчин и женщин равнялось 1:1,1. Средний возраст больных составил 51,7±16,7 лет. Пациенты были разделены на три группы, исходя из этиологии плеврита: I группа – больные с ЗПВ (65; 48,1%), II группа – больные с воспалительными плевральными выпотами (58; 43%), III группа – с трансsudатами (12; 8,9%). Во II группу вошли 15 случаев парапневмонического выпотного плеврита, 11 посттравматических, 11 панкреатогенных и 21 с туберкулезным генезом заболевания. III группа была представлена 5 гепатогенными, 5 кардиогенными и 2 нефрогенными экссудативными плевритами.

Из 40 практически здоровых людей в возрасте 23-36 лет с нормальной массой тела без сопутствующей патологии сформирована группа сравнения.

Статистически достоверных отличий реакции тонуса сосудов в ответ на локальное нагревание среди пациентов трех групп не отмечено ( $p=0,20-0,60$ ) (таблица 14).

**Таблица 14.** Индекс тепловой вазодилатации К в различных диапазонах частот

Показатели	Норма (n=40)	Группа I (n=65)	Группа II (n=58)	Группа III (n=12)
К эндотелиальный	4.21±2.40	4,01±2.58	3.69±1.95	4.85±2.93
К миогенный	4.06±2.57	4,14±2.35	3.19±1.86	5.01±3.25
К нейрогенный	3.70±2.29	3,56±2.06	4.21±2.34	4.34±2.83
Индекс Чарлсона	0	8,20±2.75	3,09±2,57*	6.42±1.73*

\* $p < 0,05$

При этом статически достоверно повышение индекса тепловой вазодилатации в эндотелиальном диапазоне у пациентов с сахарным диабетом и болезнями сердечно-сосудистой системы ( $p=0,041$ ), общее количество которых равнялось 48 (35,6%) (таблица 15).

**Таблица 15.** Индекс тепловой вазодилатации К в различных диапазонах частот у пациентов с патологией ССС и сахарным диабетом в сравнении с группами сравнения и больных без патологии ССС и СД

Показатели	Норма (n=40)	ССЗ+СД (n=48)	Без ССЗ+СД (n=87)
К эндотелиальный	4.21±2.40	2,93±1.77*	4.74±2,08
К миогенный	4.06±2.57	4,07±2.603	3,64±2,08
К нейрогенный	3.70±2.29	3,66±1,91	4,04±2,43
Индекс Чарлсона	0	8,15±2,94	4,98±3,32*

\*p <0,05

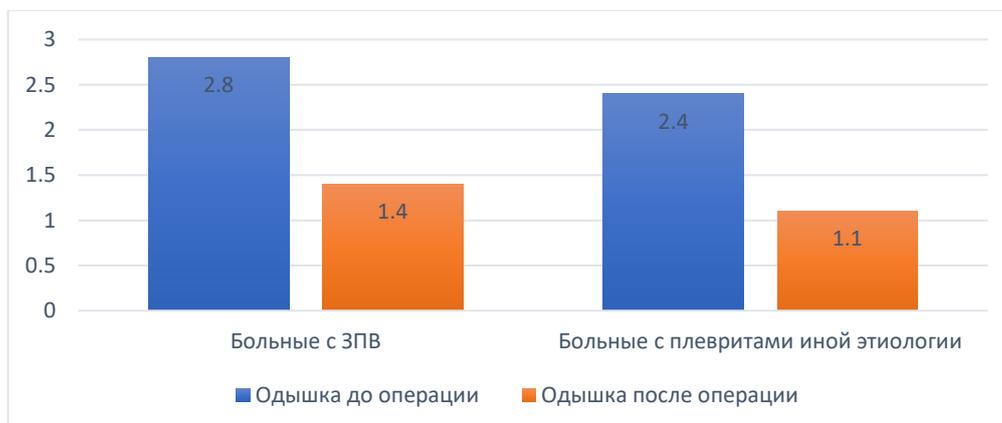
Таким образом, рассмотрение вкупе всех заболеваний, вызывающих скопление жидкости в плевральной полости само по себе, не является информативным касательно оценки степени нарушения функции эндотелия микрососудистого русла. Тогда как в случае разделения больных с плевральным выпотом по признаку наличия сердечно-сосудистой патологии и/или сахарного диабета, было выявлено расстройство вазодилаторных механизмов регуляции сосудистого тонуса в эндотелиальном диапазоне у этих пациентов.

Полученные результаты позволяют заключить, что дисфункция эндотелия является универсальным неспецифическим звеном в патогенезе многих заболеваний, но в первую очередь сердечно-сосудистой системы и имеет значение в накоплении жидкости в плевральной полости.

Помимо определения степени дисфункции эндотелия у 135 больных с плевральным выпотом были изучены степень одышки по шкале MRC и интегральные аспекты качества жизни путем анкетирования по опроснику SF-36.

Степень одышки в группе ЗПВ составила до операции 2,8±0,99, после ВТС и дренирования плевральной полости – 1,39±0,82. Степень одышки в группе других плевритов до операции была 2,39 ±1,01, после ВТС равнялась 1,11±0,94 при p ≤0,05 (рисунок 17).

**Рисунок 17.** Степень одышки по шкале MRC у пациентов с ЗПВ и выпотами иной этиологии до и после операции



В соответствии с новой парадигмой, качество жизни представляется либо главной, либо дополнительной целью лечения. Качество жизни (КЖ) является главной целью лечения пациентов при заболеваниях, не ограничивающих продолжительность жизни, и, дополнительной целью лечения пациентов при заболеваниях, лимитирующих её продолжительность. Главной целью в этой группе становится увеличение продолжительности жизни. И, наконец, качество жизни является единственной целью лечения больных в инкурабельной стадии заболевания [27, 55].

Учитывая не только физические, но и психологические аспекты, качество жизни изучалось у двух принципиально отличных по прогнозу продолжительности жизни и уровня социального функционирования групп: со злокачественными плевральными выпотами (n=65; 48,1%) и выпотами иной этиологии (n=70; 51,9%).

Шкалы с 1 по 4 характеризуют оценку пациентами своего физического здоровья, в шкалах с 5 по 8 отражаются основные параметры психического здоровья. Оценка соответствующих показателей проводилась каждым пациентом с плевральным выпотом самостоятельно после ознакомления с информированным согласием. Респонденты оценивали свое здоровье в баллах от 0 до 100. Чем ближе показатели качества жизни к 100, тем более пациент удовлетворен и приспособлен к окружающей обстановке.

**Таблица 16.** Показатели КЖ пациентов со злокачественными плевральными выпотами и выпотами другой этиологии в сравнении со здоровыми лицами ( $M \pm \sigma$ ).

Показатель шкалы SF-36	ЗПВ (n=65; 48,1%)	Не ЗПВ (n=70; 51,9%)	**Здоровые лица (n=2114)
Физическое функционирование (PF)	29,2±22,9*	38,5±25,0*	79,6± 22,0
Ролевое функционирование (RP)	7,9±17,8	13,8±30,1	64,9± 37,0
Боль (P)	29,9±17,0	36,0±24,8	66,4± 25,0
Общее здоровье (GH)	43,9±15,6*	53,4±20,0*	54,1± 19,4
Жизнеспособность (VT)	39,9±18,4	45,5±21,4	56,2± 18,2
Социальное функционирование (SF).	37,0±24,8	39,1±25,0	68,0± 22,1
Эмоциональное функционирование (RE).	26,9±28,5*	30,3±34,1*	66,5± 36,7
Психологическое здоровье (MH)	38,5±15,4	45,0±18,5	58,0± 16,4

Примечания

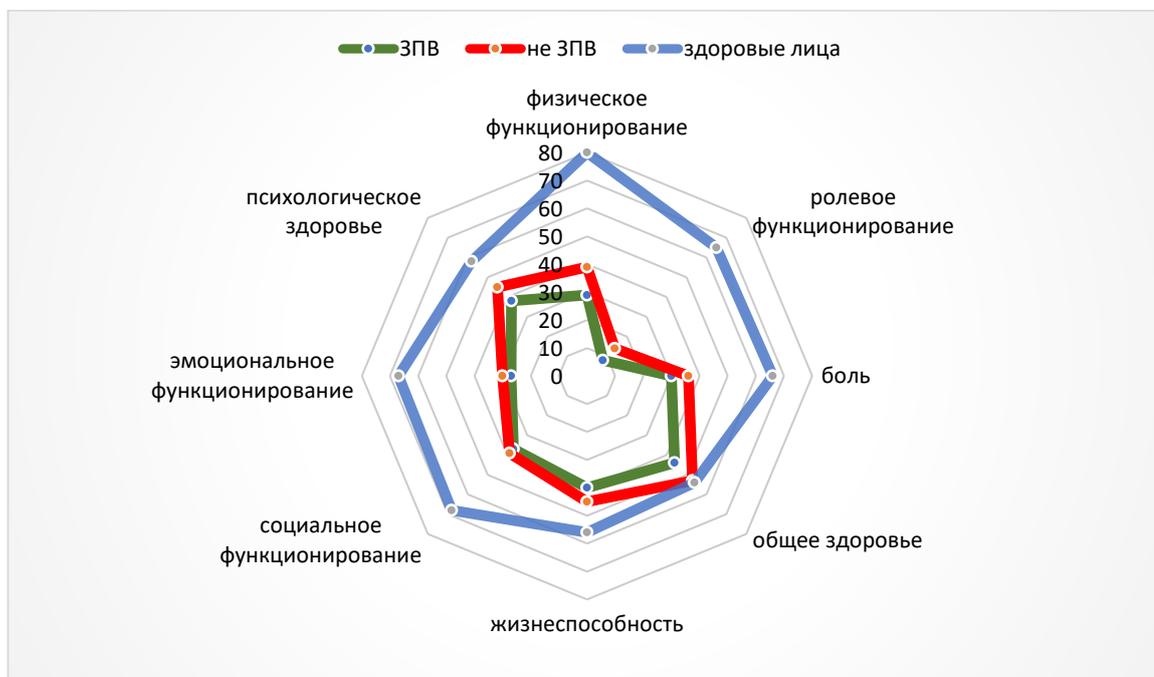
\* $P \leq 0,05$

\*\* российская популяция [Новик А.А., Ионова Т.И., 2002].

Средние показатели КЖ обследованных пациентов с плевральными выпотами по шкалам опросника SF-36 представлены в таблице 16. Показано, что параметры КЖ пациентов обеих групп по всем шкалам опросника ниже, чем в здоровой популяции, что обусловлено длительностью заболевания, а также ранним послеоперационным периодом (рисунок 18). У пациентов со злокачественными плевральными выпотами статистически достоверно ниже параметры КЖ в шкалах, отражающих способность выдерживать физические нагрузки (PF), общее состояние здоровья (GH) и ролевое эмоциональное

функционирование, характеризующее влияние эмоционального состояния на повседневную деятельность (RE).

**Рисунок 18.** Показатели КЖ пациентов со злокачественными плевральными выпотами и выпотами другой этиологии в сравнении со здоровыми лицами.



При анализе параметров КЖ с учетом различий по полу просматриваются следующие тенденции (таблица 17). У мужчин с ЗПВ все показатели как физического компонента здоровья, так и психического выше, чем у женщин с ЗПВ. Однако достоверность различий просматривается только по шкале эмоционального функционирования ( $p=0,021$ ), которая отражает ограничение эмоциональной активности физическим состоянием респондента.

Та же закономерность прослеживается и среди пациентов с экссудативными плевритами не онкологической этиологии, но разница среди мужчин и женщин статистически не доказана.

**Таблица 17.** Показатели КЖ пациентов с плевральными выпотами в сравнении со здоровыми лицами в зависимости от гендерной принадлежности ( $M \pm \sigma$ ).

Показатель шкалы SF-36	ЗПВ мужчины (n=31)	ЗПВ женщины (n=34)	Не ЗПВ мужчины (n=38)	Не ЗПВ женщины (n=32)	**Здоровые мужчины (n=895)	**Здоровые женщины (n=1219)
Физическое функционирование (PF)	33,3±25,1	24,9±19,9	14,4±31,3	12,9±29,0	83,7± 21,2	76,5± 22,0
Роловое функционирование (RP)	15,5±25,6	3,7±9,0	41,0±27,3	29,0±19,3	70,5± 35,0	60,7± 37,8
Боль (P)	33,8±13,1	27,4±17,7	55,4±21,3	50,6±18,0	69,4± 25,7	64,2± 24,1
Общее здоровье (GH)	46,4±16,0	41,5±15,1	48,8±20,9	40,9±21,8	57,5± 19,5	51,6± 18,9
Жизнеспособность (VT)	43,2±15,8	36,8±19,2	41,8±28,1	35,4±19,9	60,1± 17,7	53,3± 17,9
Социальное функционирование (SF).	43,7±23,0	30,3±22,5	35,5±33,8	23,2±34,0	71,6± 22,3	66,7± 21,6
Эмоциональное функционирование (RE).	34,9±30,7*	22,6±26,9*	48,8±20,2	39,8±14,6	70,9± 34,9	63,3± 37,6
Психологическое здоровье (MH)	38,3±12,1	37,9±16,6	35,2±9,8	28,1±8,1	61,8± 15,9	55,2± 16,1

Примечания

\* $P \leq 0,05$

\*\* российская популяция [Новик А.А., Ионова Т.И., 2002].

## Глава 4.

### ЛЕЧЕНИЕ РЕЗИСТЕНТНЫХ ПЛЕВРАЛЬНЫХ ВЫПОТОВ

#### 4.1. Эффективность интраоперационного плевродеза тальком и трихлоруксусной кислотой

Ежегодно в России диагностируется более 100 тыс. новых случаев злокачественных экссудативных плевритов, а в США их количество превышает 150 тыс. [132]. Хроническое скопление плеврального экссудата приводит к компрессии легочной паренхимы. Химический плевродез является распространенной процедурой, направленной на индукцию асептического воспаления между листками париетальной и висцеральной плевры с целью облитерации плевральной полости. Химический плевродез используют при невозможности по каким-либо причинам выполнить радикальную операцию.

Плевродез тальком относится к одному из наиболее эффективных способов подавления экссудации в плевральной полости преимущественно при злокачественно плевральном выпоте, доступен и легко осуществим технически [161].

Интраоперационный плевродез порошком талька проведен 135 больным (38%). В 114 случаях (84,3%) плевродез тальком был выполнен при карциноматозе плевры. В двух случаях (1,5%) - при подозрении на онкологическую патологию: один из пациентов ранее был оперирован по поводу рака почки, у второго при цитологическом исследовании экссудата в районной больнице ошибочно были получены атипичные клетки. Гистологический анализ плевры показал у этих больных неспецифическое воспаление.

В нашем исследовании интраоперационный плевродез тальком был выполнен 7 (5,2%) пациентам с гепатогенным плевральным выпотом. Изменений на плевре визуализировано не было. Морфологически во всех случаях подтвержден неспецифический плеврит. У двоих больных (1,5%) прибегнули к плевродезу тальком с целью купирования посттравматического резистентного экссудативного плеврита. Также у пяти больных (3,7%) с рецидивирующим

панкреатогенным, троих (2,2%) с туберкулезным и двоих (1,5%) с парапневмоническим плевральными выпотами ВТС завершилась инфузией талька в плевральную полость. Следует отметить, что бугорковые изменения при туберкулезном плеврите были расценены как канцероматоз, вследствие чего и был выполнен плевродез.

Средние сроки дренирования после плевродеза тальком составляли  $7,14 \pm 5,41$  суток. Трое больных выписаны с дренажами для продолжения лечения в стационарах по месту жительства. Дренированных от 2 до 5 суток насчитывалось 65 человек (48,1%), от 6 до 14 суток – 53 (39,3%), более 15 суток – 17 (12,6%).

Время дренирования после плевродеза тальком у больных с ЗПВ равнялось  $6,95 \pm 5,36$  суток, с посттравматическим плевритом  $4,00 \pm 2,82$ , с панкреатогенным –  $7,60 \pm 8,11$ , с гепатогенным трансудатом –  $10,57 \pm 5,74$ , с парапневмоническим неспецифическим плевритом –  $8,50 \pm 5,00$ , с туберкулезным –  $5,67 \pm 1,53$  суток.

Эффективность плевродеза тальком составила **89,6%**. Имели место два осложнения - пневмония у одного пациента и хроническая эмпиема плевры у трех (в двух случаях без бронхоплевральной фистулы и в одном с бронхоплевральной фистулой).

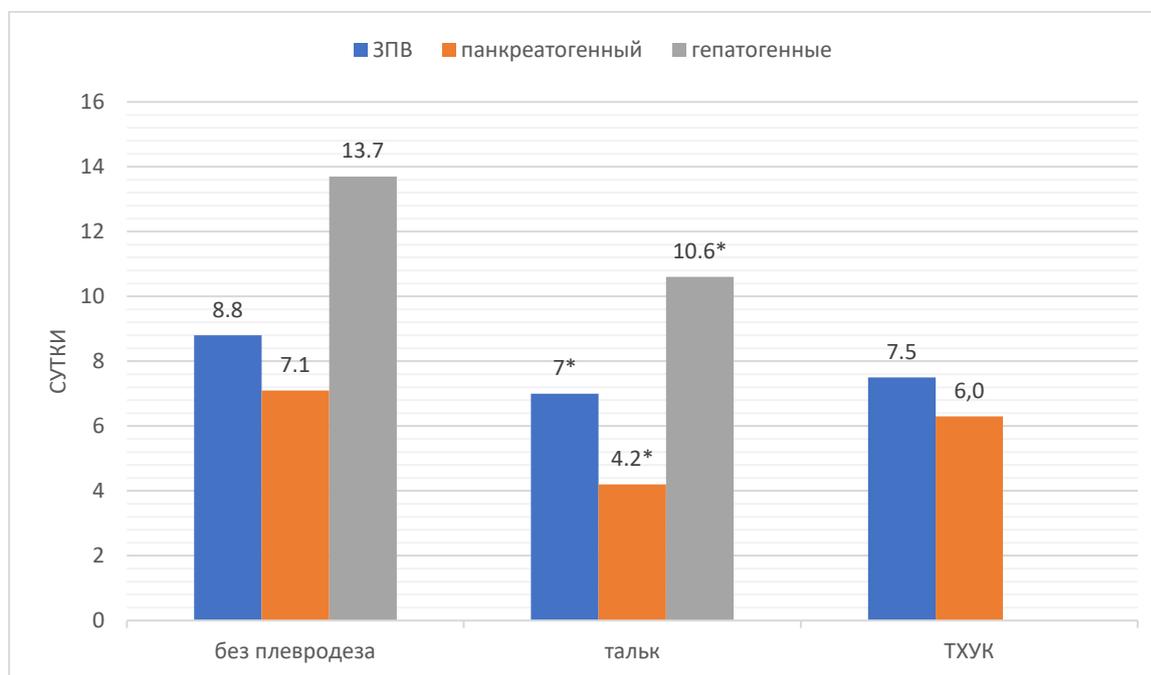
Средняя продолжительность госпитализации больных с ЗПВ после плевродеза тальком составила  $15,1 \pm 7,9$  суток, тогда как у пациентов с ЗПВ, но без плевродеза –  $17,2 \pm 10,1$  суток ( $p > 0,05$ ). Отсутствие статистически достоверной разницы между сроками стационарного лечения у этой группы больных обусловлено внутренними стандартами оказания помощи онкобольным в Краевой больнице. Вне зависимости от сроков удаления дренажей все пациенты во время госпитализации представляются на онкопульмонологической комиссии, в состав которой входят онколог, торакальный хирург, радиолог и химиотерапевт. Предварительно гистопрепараты и блоки подвергаются пересмотру в Краевом онкодиспансере, что также требует определенных временных ресурсов (1-2 суток).

В качестве альтернативы тальку использовали интраоперационный плевродез марочным нанесением 33% раствора трихлоруксусной кислоты (ТХУК). Плевродез ТХУК марочным нанесением тупфером на париетальную плевру был выполнен в 19 случаях: у 11 больных с ЗПВ (57,9%), у 3 с панкреатогенным плевритом (15,8%), у 2 с посттравматическим рецидивирующим плевритом (10,5%), у 2 с парапневмоническим плевритом (10,5%) и в 1 случае у пациента с ХБП (5,3%). Средняя продолжительность дренирования после плевродеза ТХУК составляла:  $12,5 \pm 9,19$  при посттравматическом плевральном выпоте,  $8,5 \pm 3,53$  при парапневмоническом плеврите,  $7,54 \pm 8,12$  при ЗПВ и  $6,0 \pm 1,73$  при панкреатогенном выпоте.

Эффективность плевродеза 33% раствором ТХУК приблизилась к **84,2%**. Осложнений после плевродеза ТХУК отмечено не было. Сравнительная оценка средних сроков дренирования пациентов с ПВ, традиционно чаще других подлежащих химическому плевродезу (ЗПВ, гепато- и панкреатогенные) представлена на рисунке 19.

Итак, интраоперационный химический плевродез инсуффляцией талька или марочным нанесением трихлоруксусной кислоты позволяет эффективно купировать экссудацию при злокачественных и резистентных к терапии воспалительных, не воспалительных плевритах и транссудатах. Плевродез тальком и ТХУК безопасен, а такие осложнения, как эмпиема плевры в нашем исследовании обусловлены нарушением техники плевродеза. В одном случае инсуффляция талька была произведена в условиях ателектаза нижней доли легкого, в двух случаях – на фоне повреждения легочной паренхимы и формирования бронхоплеврального свища.

**Рисунок 19.** Сравнительная оценка средних сроков дренирования больных с ЗПВ, гепато- и панкреатогенными плевральными выпотами в зависимости от химического агента, используемого для индукции плевродеза.



\* $p < 0,05$

#### **4.2. Сравнительные возможности индукции химического плевродеза смесями бетадина или йодопирона с концентрированным раствором глюкозы**

Несмотря на высокую эффективность плевродеза порошком талька и раствором ТХУК, остается определенный процент плевральных выпотов, не отвечающих на интраоперационное химическое воздействие. С другой стороны, при выполнении ВТС больным с экссудативным плевритом, нельзя достоверно дать прогноз относительно сроков дренирования плевральной полости, так как не всегда удаление выпота приводит к быстрому купированию экссудации. В таких случаях свою актуальность приобретают препараты для осуществления химического плевродеза непосредственно через плевральные дренажи. Независимо от большого количества методик нет универсального препарата для купирования

экссудации, не определены четко сроки выполнения плевродеза и показания к нему, а в ряде случаев возможны серьезные осложнения [143, 267]. Поэтому разработка новых технологических и методических приемов плевродеза представляется перспективным направлением лечения плевральных выпотов (ПВ).

Широкое применение в качестве склерозанта нашел препарат бетадин, основным действующим веществом которого является повидон-йод. В своей работе мы применяли альтернативную комбинацию бетадина с 40% раствором глюкозы.

При сохранении экссудации в объеме более 300 мл в сутки 6 и более дней у 27 больных выполняли внутриплевральное введение через дренажную трубку смеси, состоящей из 10 мл раствора бетадина и 40мл 40% раствора глюкозы. Количество аспирата 300 мл является поводом для начала активной хирургической тактики, так как в промежутке от 100 до 200 мл возможно удаление дренажа, а от 200 до 300 мл оправдана кратковременная выжидательная позиция. Плевродез осуществляли при условии полного расправления легкого, доказанного рентгенологически, его герметичности, а также в отсутствии аллергологического анамнеза относительно препаратов йода и лидокаина. С осторожностью плевродез применяли у пациентов, страдающих сахарным диабетом и с нарушенной функцией почек. 10 пациентам (8 с ЗПВ, 1 с парапневмоническим ПВ, 1 с гепатогенным ПВ) эта методика применена после интраоперационного плевродеза тальком, 4 пациентам (1 с посттравматическим, 1 с ЗПВ, 2 с парапневмоническим ПВ) после плевродеза ТХУК и 10 пациентам (6 с послеоперационным ПВ, 3 с парапневмоническим ПВ и 4 с ЗПВ) без предшествующих интраоперационных манипуляций в плевральной полости, в качестве основного склерозирующего вещества.

Плевродез бетадином и глюкозой выполняли на  $7,15 \pm 3,41$  сутки. Дренажи удаляли на  $12,96 \pm 5,25$  сутки. Потребовались 1-2 процедуры для достижения положительного эффекта. При не полном эффекте плевродез указанной смесью повторяли в среднем через  $3,3 \pm 1,8$  дня. У одного больного с резистентным ЗПВ после плевродеза тальком, трехкратного плевродеза комбинацией бетадина и глюкозы удалось добиться облитерации плевральной полости лишь введением эритромицина в расчете 200 мг на 10 кг веса. Еще у одного пациента с ЗПВ, плевродез тальком, а затем и

растворами бетадина и глюкозы не привел к купированию экссудации, но на 10 сутки наступила смерть больного из-за массивной ТЭЛА.

Основным побочным явлением интраплеврального введения смеси бетадина и глюкозы стала лихорадка, купируемая нестероидного противовоспалительного средства (2 случая). У одного пациента с бронхиальной астмой в анамнезе введение препаратов инициировало кратковременную одышку, оцененную в 3 балла по MRC, нивелированную ингаляцией беродуала. Степень одышки согласно MRC до введения склерозантов ( $1,6 \pm 0,8$ ) достоверно не изменилась после плевродеза ( $1,7 \pm 1,0$ ),  $p=0,136$ . Пациенты оценили интенсивность болевого синдрома после введения препаратов по десятибалльной визуальной аналоговой шкале боли в  $3,4 \pm 0,3$  балла. Артериальное давление и частота пульса изменились минимально и не достоверно (таблица 18). Для сравнения у 2 больных после введения через дренаж эритромицина в дозе 200 мг на 10 кг веса возникали настолько сильные боли в грудной клетке, что потребовалось уже через 20 минут открыть дренаж и удалить препарат ( $VAS=9,5 \pm 0,7$ ). Одновременно отмечено учащение пульса с  $73 \pm 2$  ударов в минуту до  $108 \pm 6$  ударов, повышение САД с  $130,2 \pm 2,3$  до  $160 \pm 15,2$ .

**Таблица 18.** Изменения гемодинамики после внутривидеоплеврального введения бетадина и глюкозы ( $p > 0,05$ )

Показатели	Исходные	Через 1 час	Через 2 часа
САД мм рт.ст.	$119,5 \pm 5,3$	$121,0 \pm 6,1$	$123,0 \pm 4,9$
ДАД мм рт.ст.	$82,2 \pm 4,3$	$81,5 \pm 2,9$	$81,7 \pm 3,6$
Пульс в 1 мин.	$74,4 \pm 1,6$	$76,2 \pm 1,3$	$73,8 \pm 1,6$

Таким образом, потенцирование действия бетадина концентрированным раствором глюкозы позволило добиться положительного эффекта и подавить экссудацию у **92,6%** больных с минимальными побочными последствиями.

Повидон-йод входит так же в состав российского бактерицидного и противовоспалительного препарата «Йодопирон». «Йодопирон», являясь практически аналогом «Бетадина», может стать импортозамещающим отечественным препаратом.

Неорганическое соединение калия йодид в составе «Йодопирона» обладает рассасывающим действием.

Плевродез комбинацией йодопирона и концентрированного раствора глюкозы был выполнен 15 пациентам с плевральными выпотами различной этиологии. У 4 человек с ЗПВ плевродез йодопироном и глюкозой осуществляли после интраоперационной попытки облитерации плевральной полости порошком талька. У оставшихся 11 человек смесь йодопирона и глюкозы применялся в качестве единственного склерозирующего агента (5 случаев с ЗПВ, 3 случая послеоперационного плеврита и по 1 случаю парапневмонического, гепатогенного и кардиогенного ПВ).

Двенадцати пациентам (80%) на  $4,8 \pm 1,7$  день после операции перед процедурой вводили в плевральную дренажную трубку, установленную во время ВТС или слепого дренирования, 50 мл 1% раствора лидокаина, трубку зажимали на 20 минут. Далее в плевральный дренаж вводили смесь из 10 мл 1% раствора йодопирона и 40 мл 40% глюкозы. Пациент менял положение тела, чтобы лекарственные препараты попали во все отделы гемиторакса. Через 2 часа дренаж открывали и продолжали активную аспирацию. Дренаж из плевральной полости удаляли при количестве аспирата менее 100 мл в сутки.

Трем больным (20%) с низким функциональным статусом выполнялись плевральные пункции с установкой временного микродренажа - катетера для пункции подключичной вены производства ОАО «Синтез» г. Курган с внутренним диаметром 1,4 мм (рационализаторское предложение «Способ химического плевродеза через плевральный микродренаж» №2738 от 19.09.2017, принятое Федеральным государственным бюджетным учреждением высшего образования «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Минздрава России). После эвакуацией жидкости рентгенологически убеждались в адекватности расправления легкого, отсутствии обтурационного ателектаза. Плевродез йодопироном и 40% раствором глюкозы проводился этим пациентам по описанной методике, после чего катетер удалялся. Болевой синдром, провоцируемый химическим плевродезом смесями йодопирона и глюкозы, составил  $3,00 \pm 1,85$  балла. Имеющаяся у

пациентов одышка во время процедуры плевродеза не усугублялась, среднее ее значение равнялось  $1,27 \pm 1,1$ . Не было отмечено значимых изменений показателей гемодинамики (таблица 19).

**Таблица 19.** Изменения гемодинамики после внутривидеального введения йодопирона и глюкозы ( $p > 0,05$ )

Показатели	Исходные	Через 1 час	Через 2 часа
САД мм рт.ст.	$120,8 \pm 14,7$	$123,5 \pm 15,8$	$121,2 \pm 13,9$
ДАД мм рт.ст.	$76,3 \pm 14,6$	$77,7 \pm 10,7$	$75,6 \pm 12,1$
Пульс в 1 мин.	$74,7 \pm 5,3$	$81,2 \pm 3,7$	$73,8 \pm 4,6$

В случаях, когда химический плевродез осуществлялся через плевральный микродренаж, достаточно было одного сеанса плевродеза.

Двум пациентам с циррозом печени и малым асцитом понадобилось 2 сеанса плевродеза для снижения экссудации и удаления дренажа. В одном случае у онкологического больного с синдромом верхней полой вены двукратный плевродез растворами йодопирона и глюкозы с интервалом в 3 суток не привел к положительному эффекту. Смерть больного наступила от явлений легочно-сердечной недостаточности на 11 сутки при не удаленных дренажах.

Среднее время дренирования после плевродеза равнялось  $8,83 \pm 2,37$  суток.

При проведении плевродеза йодопироном и 40% раствором глюкозы однократно был зафиксирован эпизод гипертермии до фебрильных цифр, купированный приемом нестероидного противовоспалительного средства.

Химический плевродез раствором йодопирона и концентрированной глюкозы позволяет купировать экссудацию с эффективностью до **93,4%**. Наличие таких факторов риска, как синдром верхней полой вены, цирроз печени, может потребовать двух и более сеансов химического плевродеза для достижения желаемого клинического эффекта. Плевродез йодопироном и 40% глюкозой удовлетворительно переносится пациентами, не вызывая значимого болевого синдрома, либо одышки.

## Глава 5.

### ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ПЛЕВРОМЕДИАСТИНАЛЬНЫХ ПАНКРЕАТОГЕННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ

#### 5.1. Дифференцированная тактика лечения панкреатогенных плевритов

Среди острых заболеваний органов брюшной полости острый панкреатит занимает особое положение ввиду неуклонного роста частоты заболеваемости, поражения лиц молодого, трудоспособного возраста [100, 235]. Течение острого панкреатита может усугубляться присоединением легочно-плевральных осложнений. Возникновение реактивного плеврита при остром панкреатите наблюдается в 14-29% [59, 229]. Лечение лёгочно-плевральных осложнений безусловно должно сопровождаться лечением панкреатита [62].

В работе проанализированы результаты лечения 31 пациента с панкреатогенным плевральным выпотом. Диагноз подтверждали клинико-лабораторными исследованиями, данными УЗ и КТ. Для определения показаний к плевральной пункции, дренированию плевральной полости, ВТС использовали традиционные методы: рентгенологическое исследование органов грудной клетки и УЗИ плевральных полостей. Больные поступали в различные сроки с момента заболевания - от 15 суток до 15 месяцев. Средний возраст составил  $46,2 \pm 16,6$  лет. Соотношение мужчин и женщин 1,1:1.

Анализ данных показал, что у 5 (16,1%) пациентов был диагностирован легкий острый панкреатит (1 группа), у 4 (12,9%) - асептический панкреонекроз (2 группа), у 8 (25,8%) – инфицированный панкреонекроз (3 группа). В 4 группу вошли 14 (45,2%) пациентов с кистами поджелудочной железы в исходе панкреонекроза.

14 пациентов были госпитализированы в торакальное отделение в связи с превалированием легочно-плевральной симптоматики.

У 1 пациента в каждой из четырех групп выявили малый и средний гидроторакс, который вели консервативно. Им были проведены 1-2 пункции плевральной полости с удалением  $1025 \pm 465$  мл серозного «бурого» выпота с

содержанием амилазы  $417,3 \pm 656,5$  Ед/л. Экссудативный плеврит у этих пациентов за все время наблюдения не рецидивировал.

Торакоцентез, дренирование плевральной полости ввиду рецидивирующего плеврального выпота, не купируемого пункциями, был выполнен в 6 случаях (19,4%): двум больным из II группы, двум из III группы и двум из IV группы. В среднем из плевральной полости было эвакуировано  $950 \pm 217$  мл серозного и серозного бурого экссудата с содержанием амилазы  $402,5 \pm 218,2$  Ед/л. Средние сроки дренирования у этой группы больных составили  $4,8 \pm 2,5$  суток. Летальный исход наступил у 5 из 6 пациентов (83,3%) от нарастающих явлений полиорганной недостаточности на фоне абдоминального сепсиса.

В одном случае (3,2%) пациентке с кистозным образованием брюшинного пространства и заднего средостения, диаметром 5-6 см, сообщающимся с правой плевральной полостью, осумкованным гидропневмотораксом справа, инфильтративными изменениями правого легкого, вирусноэктазией и кистой хвоста и тела поджелудочной железы, выполнена торакотомия справа, плеврэктомия, дренирование плевральной полости.

В 20 случаях с целью дефрагментации плеврита, биопсии плевры была произведена ВТС: четырем пациентам – I группы, одному – II группы, пяти- III и десяти пациентам IV групп. У всех больных, подвергнувшихся ВТС, в плевральных полостях обнаружено скопление жидкости до угла лопатки и выше, что выражалось дыхательной недостаточностью  $2,3 \pm 0,8$  балла по шкале MRC. Среднее количество экссудата, удаляемого во время ВТС равнялось  $1606 \pm 1096$  мл. Активность амилазы в плевральном экссудате варьировала в пределах от 23 до 48640 Ед/л со средними значениями  $12389,3 \pm 17719,9$  Ед/л. У пяти пациентов ВТС завершилась инсуффляцией талька в плевральную полость, у трех плевродез был выполнен 33% раствором ТХУК. Среднее время дренирования плевральной полости после плевродеза ТХУК равнялось  $6,0 \pm 1,7$  суток.

В дальнейшем у одного больного без плевродеза экссудация не прекратилась, развилась эмпиема плевры, потребовавшая реВТС, санации

плевральной полости. У одной пациентки пневмолиз привел к формированию свернувшегося гемоторакса. Ей была выполнена реВТС с удалением сгустков.

В литературе имеются сведения о положительном влиянии внутриплеврального введения раствора контрикала на течение панкреатогенного плеврального выпота за счет подавления раздражающего действия ферментов на плевру [61, 73].

По аналогии с внутриплевральным введением контрикала, в качестве дополнительной терапии в комплексном лечении панкреатита, осложненного плевральным выпотом, 5 пациентам помимо подкожного пути введения, выполнялись внутриплевральные инстиляции раствора октреотида. Октреотид является синтетическим прототипом гормона соматостатина. Четирем больным препарат вводился через дренаж, установленный методом «слепого» дренирования и одному пациенту через дренажи, установленные при проведении ВТС. Октреотид вводился в дозировке 200 мкг, разведенный изотоническим раствором хлорида натрия (0,9%) в количестве 40-50 мл, непосредственно сразу после эвакуации плеврального экссудата, либо спустя несколько часов в первые сутки дренирования. Дренаж закрывали на 2 часа с последующей активной аспирацией. Средние сроки дренирования у таких пациентов равнялись  $4,8 \pm 2,5$  суток. Имеется предположение о большей эффективности октреотида в случае имеющегося панкреатико-плеврального свища. Так как введение октреотида приводило к купированию экссудации в 5 случаях с высоким содержанием амилазы экссудата и не повлияло у одного больного при ее нормальном уровне.

Выбор в пользу плевродеза тальком у пациентов с панкреатогенным плевритом делался в случае уже дренированной плевральной полости с повышенной экссудацией по дренажам ( $n=2$ ), а также при подозрении на панкреатико-плевральную фистулу при превышении нормы амилазы плеврального выпота в 1000 и более раз ( $n=3$ ). Плевродез ТХУК во всех трех случаях проводился превентивно, несмотря на уровень амилазы плевральной жидкости. Плевродез тальком достоверно снижает сроки дренирования у больных

с панкреатогенным плевральным выпотом и составляет  $4,2 \pm 1,1$  суток в сравнении с пациентами без плевродеза ( $7,14 \pm 2,96$ ,  $p=0,026$ ).

Несмотря на намечающуюся тенденцию к сокращению сроков дренирования у больных с панкреатогенным ПВ, получивших плевродез ТХУК ( $6,33 \pm 2,31$  суток) и инстилляцией раствора октреотида ( $4,8 \pm 2,5$  суток), разница в сравнении с пациентами без плевродеза ( $7,14 \pm 2,96$  суток) статистически не достоверна ( $p=0,768$  и  $p=0,130$ , соответственно).

Всем пациентам с легкими формами панкреатита ( $n=5$ ) и 7 больным с кистами ПЖ проводилась консервативная терапия. Лапаротомия с санацией брюшной полости и дренированием сальниковой сумки была выполнена 6 пациентам с инфицированным и 3 с асептическим панкреонекрозом. Лапаротомия с наружным дренированием кисты проведена 4 пациентам с кистами ПЖ. Трём пациентам с инфицированным и одному с асептическим панкреонекрозом произведена лапаротомия с абдоминализацией ПЖ. В одном случае выполнено наложение цистогастроанастомоза на потерянном дренаже. Одному больному через месяц после ВТС наложен панкреатикоеюноанастомоз. И еще в одном случае больному с кистой хвоста ПЖ произведена дистальная резекция ПЖ.

Успешное лечение ПП напрямую зависит от эффективности лечения панкреатита. Частота панкреатогенных плевритов зависит от длительности и тяжести заболевания, чаще встречаясь через 6 суток и более с момента заболевания, а также при инфицированных формах панкреонекроза. Проведение плевральных пункций, видеоторакоскопии позволяет санировать плевральную полость у большинства пациентов с панкреатогенным плевритом.

При затяжной экссудации и формировании фрагментированного плеврита необходима видеоторакоскопия. Мини-инвазивные вмешательства (пункция, дренирование, видеоторакоскопия) с исследованием экссудата на содержание амилазы и биопсией плевры позволяют уточнить причины плеврита и эффективны в его устранении на фоне различных видов лечения панкреатита.

## 5.2 Диагностика и лечение панкреатогенных псевдокист средостения.

Псевдокисты поджелудочной железы возникают в исходе панкреонекроза в 7-25% случаев [155]. 80% псевдокист ПЖ располагаются в головке и теле ПЖ, а 20% становятся экстрапанкреатическими и могут встречаться в таких областях, как плевральная полость, средостение, печень, селезенка и таз [107, 277].

В Пермской краевой клинической больнице с 2012 г. по 2018г. обследовано и оперировано шесть пациентов с МПК в возрасте от 25 до 51 года (средний возраст –  $37,5 \pm 10,7$  лет), из них трое – мужчин и три – женщины. Четверо пациентов поступили в торакальное отделение и двое - в хирургическое отделение. Двое пациентов были госпитализированы с жалобами на одышку, боли в грудной клетке через 4–5 месяцев после консервативного лечения по поводу острого тяжелого алкогольного панкреатита в районных больницах. Боли в брюшной полости у них прекратились, но состояние пациентов оставалось средней степени тяжести. В двух случаях превалировал симптом дисфагии 2 степени. У одной пациентки имело место кровохарканье. Боли в животе, опоясывающего характера, отмечали только два пациента. Все больные длительно злоупотребляли алкоголем.

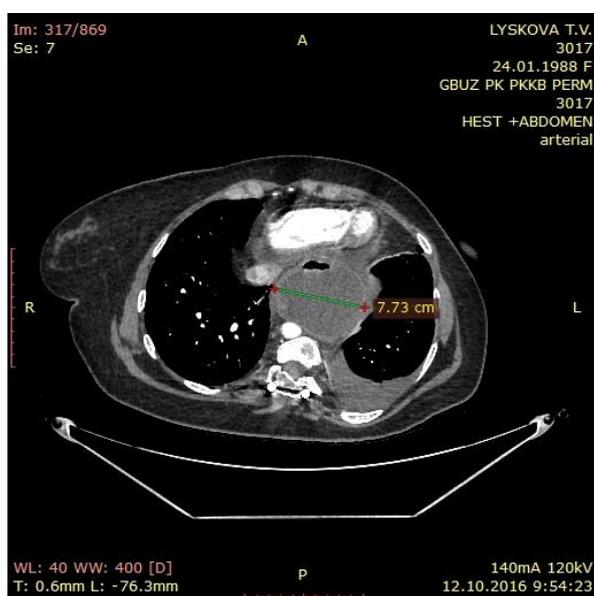
При лабораторном обследовании, повышение уровня амилазы в крови в 1,5-2 раза обнаружено в пяти случаях, диастазы в моче в 4-5 раз - в трех. Выпот в плевральной полости диагностирован у пятерых из шести больных, справа в трех случаях и слева – в двух. Предположить панкреатогенную природу экссудата в первую очередь позволил бурый или геморрагический характер плеврального выпота, полученного при плевральной пункции, и высокие цифры амилазы в нем, которые колебались от 5380 ед. до 47645 Ед/л и достигавшие в среднем  $24063,8 \pm 19138,1$  Ед/л.

При КТ органов брюшной полости у троих пациентов диагностировано расширение ГПП до 6–7 мм и конкременты в ткани и/или протоковой системе ПЖ.

Распространение кист в вертикальном направлении колебалось от 2,7 см до 40,0 см, в среднем составляя  $15,9 \pm 13,2$  см, в горизонтальном - от 2,3см до 10,5 см,

в среднем  $6,4 \pm 3,3$  см, в поперечном – от 1,8 до 7,5 см, в среднем  $4,7 \pm 2,6$  см. Как правило, имелись затеки с формированием «карманов» в ту или иную сторону от пищевода. Мультиспиральная КТ окончательно подтвердила связь жидкостного образования в средостении с поджелудочной железой.

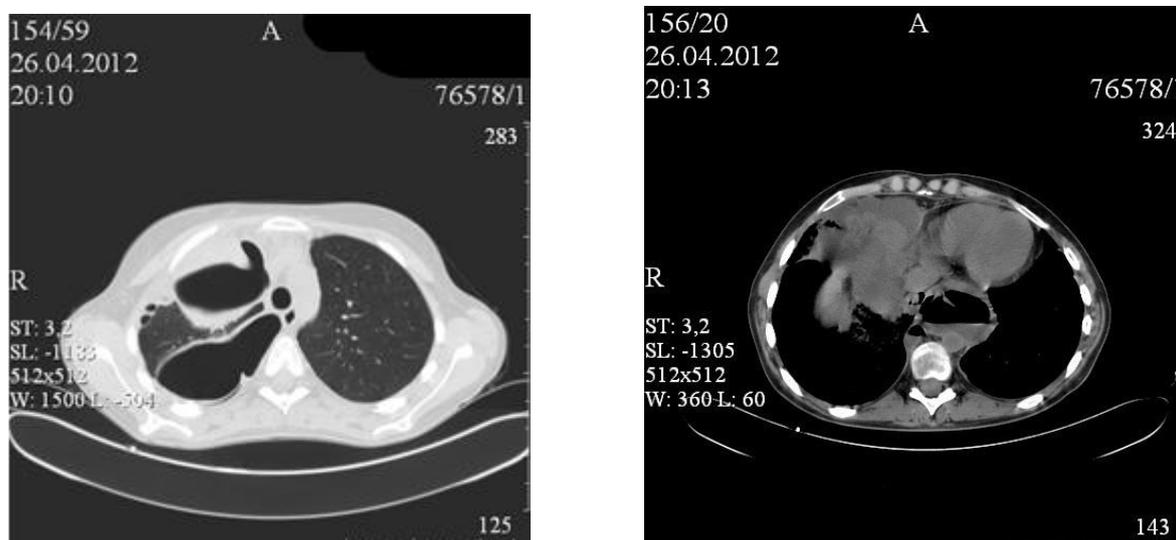
У троих пациентов при мультиспиральной КТ диагностирован средний фрагментированный гидроторакс слева (рисунок 20), у одного - справа. В одном случае в передних отделах правой плевральной полости, парамедиастинально и паракостально обнаружены множественные осумкованные полости с воздухом и неоднородным жидкостным содержимым (рисунок 21).



**Рисунок 20.** КТ органов грудной полости. Средний гидроторакс слева. Медиастинальная панкреатогенная киста.

Наличие фрагментированного плеврального выпота с компрессией легкого послужило показанием к видеоторакоскопии у пятерых больных. Из плевральной полости было эвакуировано в среднем  $1575,2 \pm 611,4$  мл бурого цвета серозной жидкости с высоким уровнем амилазы, фрагментации разрушены и удалены. При гистологическом исследовании плевры получена картина хронического продуктивного или продуктивно-гнойного воспаления. У одного пациента исследование завершено плевродезом с инсуффляцией в плевральную полость порошка талька, еще у одного париетальная плевра обработана 33% раствором трихлоруксусной кислоты. Одной пациентке в связи с наличием множественных

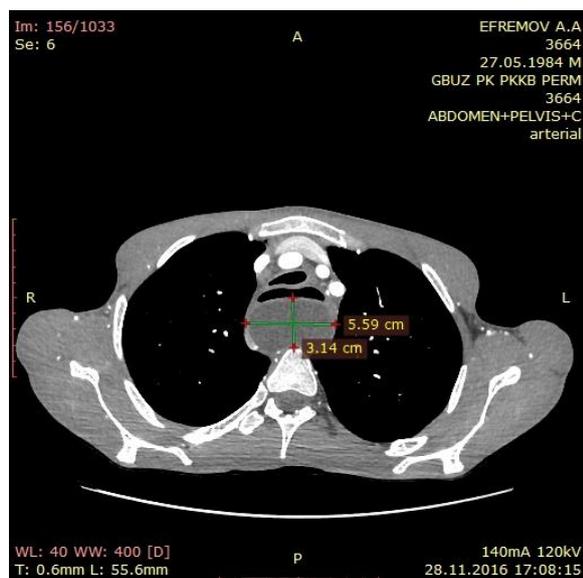
осумкований жидкости и воздуха в средостении после ранее перенесенной торакоскопии по поводу туберкулеза выполнена торакотомия справа, декорткация легкого, дренирование плевральной полости и кисты средостения через плевральную полость.



**Рисунок 21.** КТ органов грудной полости. В передних отделах правой плевральной полости, парамедиастинально и паракостально фрагментированное осумкование неоднородного жидкостного содержимого с включениями воздуха.

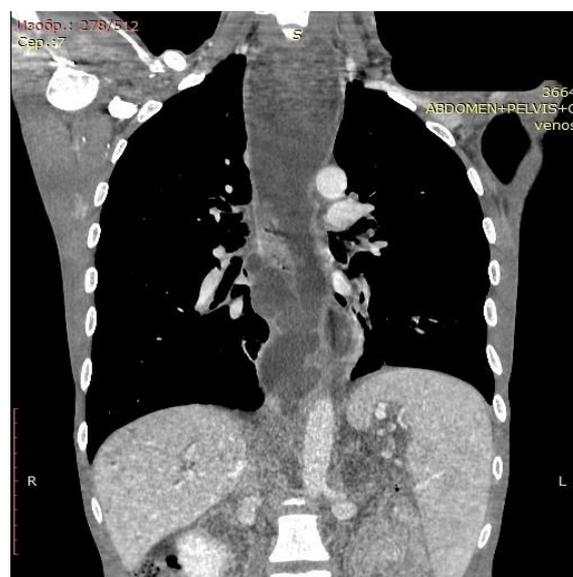
Дренирующие операции на самих кистах ПЖ непосредственно предприняты в трех случаях лапаротомным доступом, что обеспечило опорожнение и ликвидацию полости в средостении. Уровень амилазы в кистозном содержимом колебался от 29800 ед. до 37700 ед. Двое оперированы в срочном порядке на вторые и третьи сутки после госпитализации и обследования. В первом случае наложен цистогастроанастомоз, во втором выполнено наружное дренирование кисты. Третьей пациентке после купирования плеврита через 1 месяц наложен панкреатикоюноанастомоз. Пациент после формирования цистогастроанастомоза был повторно госпитализирован через восемь месяцев в связи с увеличением размеров кисты. Ему произведено наружное дренирование кистозной полости. И в двух случаях, при наибольшем размере псевдокист не более 3,5 см, с успехом ограничились видеоторакоскопией в сочетании с консервативной терапией октреотидом.

Послеоперационные осложнения развились в двух случаях. У пациентки с цистогастроанастомозом длительное дренирование плевральной полости привело к инфицированию и эмпиеме плевры на фоне формирования поддиафрагмального абсцесса справа. При повторном вмешательстве проведено вскрытие абсцесса, реВТС и санация эмпиемной полости. У больного с наружным дренированием кисты на третьи сутки произошла перфорация хронической язвы двенадцатиперстной кишки. Во время релапаротомии язва была ушита.



**Рисунок 22а.**

**Рисунок 22а.** КТ органов грудной полости. Распространение медиастинальной кисты поджелудочной железы до ротоглотки



**Рисунок 22б.**

**Рисунок 22б.** КТ органов грудной и брюшной полостей. Проникновение кисты поджелудочной железы в средостение через пищеводное отверстие диафрагмы.

Таким образом, медиастинальные псевдокисты ПЖ являются довольно редким осложнением панкреатита и чаще всего проявляются плевральным выпотом в результате формирования панкреатико-плевральных фистул, медиастино-плевральных микросвищей. Подтверждением тому служит крайне высокий уровень амилазы в плевральном экссудате и содержимом кист ПЖ, или сдавление органов средостения, в первую очередь пищевода. Размеры псевдокист и их конфигурация варьируют в широких пределах, достигая порой ротоглотки (рисунки 22а, 22б).

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На сегодняшний день наблюдается прогрессирующий рост числа случаев синдрома плеврального выпота [210, 252]. Природа заболеваний, сопровождающихся пропотеванием жидкости в плевральную полость, весьма разнообразна. Она включает в себя широкую группу заболеваний, связанных с патологией органов грудной клетки, почек, сердечно-сосудистой системы [151, 220]. Являясь лишь осложнением, плеврит часто приобретает ведущую роль в клинической картине, определяя жалобы и состояние пациента. С другой стороны, накопление плеврального выпота нередко протекает бессимптомно на фоне такого же инаперцептного течения основного заболевания. Общеизвестны трудности в осуществлении дифференциальной диагностики плевральных выпотов.

ВТС с биопсией обеспечивает высокую эффективность дифференциальной диагностики плевральных выпотов различной этиологии. Однако не всегда удаление выпота приводит к быстрому купированию экссудации. При опухолевых процессах, циррозе печени, кардиальной патологии, панкреатите несмотря на проводимую терапию плеврит тянется длительное время, что может привести к дыхательной недостаточности, а при длительном дренировании плевральной полости к эмпиеме плевры. Наиболее эффективным способом подавления продукции плеврой жидкости остается плевродез [99, 106]. Несмотря на большое количество методик нет универсального препарата для купирования экссудации, не определены четко сроки выполнения плевродеза и показания к нему, а в ряде случаев возможны серьезные осложнения [7, 146, 168]. Поэтому актуальность проблемы разработки новых технологических и методических приемов диагностики и плевродеза не вызывает сомнений.

В основу работы положены результаты обследования и лечения 425 пациентов с плевральным выпотом различной этиологии, находившихся на лечении в отделениях торакальной хирургии Пермской краевой клинической больницы и городской клинической больницы №4 г. Перми в период с 2013 по

2017 годы. Мужчин было 229 (53,9%), женщин – 196 (46,1%). Средний возраст равнялся  $53,6 \pm 15,9$  лет.

Среди всех заболевших туберкулезная природа процесса была выявлена у 63 (14,8%) больных, плеврит, связанный с пневмонией в различных ее стадиях, - у 81 (19,1%), посттравматический плеврит - у 35 (8,2%), выпот, осложнивший течение опухолевого процесса, - у 187 (44,0%). Транссудаты (гепатогенные, нефротические, кардиогенные) обнаружены у 25 пациентов (5,9%), панкреатогенные плевриты – у 31 (7,3%). Реже других встречался выпот, осложнивший течение системного заболевания (ревматоидный артрит, гранулематоз Вегенера, ТЭЛА) – в 3 случаях (0,7%).

Всем больным при поступлении проводились стандартные лабораторные и инструментальные исследования: общий анализ крови и мочи, биохимическое исследование крови, коагулограмма, рентгенография органов грудной полости в двух проекциях и/или полипозиционная рентгеноскопия органов грудной полости, УЗИ плевральных полостей. В случае неясной этиологии плеврального выпота, чаще у пациентов с подозрением на злокачественное новообразование, выполняли УЗИ органов брюшной полости, компьютерную томографию органов грудной и брюшной полостей, фибробронхоскопию с браш- и щипцовой биопсией. Степень коморбидности высчитывали по индексу Чарлсона.

С целью минимизировать инвазивность диагностических процедур при плевральной пункции нами было получено 163 образца плевральной жидкости у пациентов с экссудативным плевритом различной этиологии. Капли плеврального выпота высушивали на стекле по описанной методике, таким образом были получены фации. Изображения фаций подвергали дальнейшему анализу. На данный момент существуют вейвлетный кратномасштабный анализ, нейросетевые методы, текстурный анализ изображений, метод сегментации, морфологический [49]. В настоящем исследовании в качестве основной технологии распознавания и классификации изображений нами была выбрана сверточная нейронная сеть [48]. Самообучаемая нейронная сеть анализирует изображение фации самостоятельно: выделяет фрагменты и сравнивает (основной

принцип работы сверточной нейронной сети - выявление признаков). Использование нейронной сети позволило достигнуть точности результатов в дифференциальной диагностике причин выпотного плеврита: 95.6% для класса злокачественного плеврального выпота и 90% для класса патологий других типов. Метод является простым, не требует дорогостоящего оборудования, оперативным, дешевым, безреагентным. Мы не встретили в литературе подобных исследований. Результаты исследования показывают высокий потенциал возможности автоматизированного анализа фаций плевральной жидкости с помощью сверточной нейронной сети для диагностики злокачественного плеврального выпота. Однако они являются предварительными в связи с малым количеством проанализированных данных и не всегда их высоким качеством. Дальнейшие исследования в этом направлении с увеличением количества обследованных пациентов и совершенствованием методики получения изображений представляется весьма перспективным для совершенствования дифференциальной диагностики плевральных выпотов неинвазивным, дающим быстрый результат, высокоэффективным способом. Сама методика будет полезной для использования в больницах первого и второго уровней, поможет врачам в дифференциальной диагностике синдрома плеврального выпота и, следовательно, ускорит процесс оказания онкологическому пациенту специализированной помощи.

С целью купирования выпотного плеврита и выявления его причины были использованы следующие методики: плевральная пункция или их серия у 33 (7,8%) больных, дренирование плевральной полости без осмотра - у 34 (8,0%) и видеоторакоскопия с полибиопсией плевры - у 355 (83,5%), торакотомия с декортикацией легкого - у 3 (0,7%).

Плевральная пункция в качестве основного метода лечения использовалась у тяжелых и ослабленных онкологических больных с индексом Карновского менее 40% и ECOG 3-4 балла (10 случаев), пациентов с трансудатами (7 случаев), с малыми и средними пара- и метапневмоническими плевритами (6 случаев), с посттравматическими, в том числе послеоперационными выпотами (5

случаев), у больных с панкреатогенным (4 случая) и туберкулезным (1 случай) плевритом.

Слепое дренирование проводили под местной анестезией ослабленным, в том числе реанимационным, больным со свободными плевральными выпотами, не осложненными фрагментацией: у 17 больных с ЗПВ, 6 с панкреатогенным, 5 с трансудативным, 3 с парапневмоническим плевральными выпотами, по 1 с посттравматическим, туберкулезным плевритом и выпотом при гранулематозе Вегенера. Тяжесть состояния подтверждается тем фактом, что практически каждый третий дренированный без осмотра плевральной полости пациент умер – летальность составила 29,5%.

Для уточнения диагноза и лечения 355 пациентам выполнена видеоторакоскопия. Торакоскопические вмешательства на грудной клетке справа выполнены в 208 (58,6%) случаях, слева - в 138 (38,9%). В 9 случаях (2,5%) ВТС была двусторонней. ВТС с обеих сторон выполнена поочередно в день поступления 7 больным, двум другим - с интервалом 2 недели и 0,5 года соответственно.

Практически каждый второй плевральный выпот был обусловлен канцероматозом плевры (160 человек; 45,1), в 71 случае (20%) – пневмонией. Туберкулез, как причина плеврального выпота встретился у 60 пациентов (16,9%). В 29 случаях (8,2%) наблюдался посттравматический плеврит. Реже экссудативный плеврит осложнял течение таких болезней как панкреатит (20 человек; 5,6%), цирроз печени, хронические болезни почек, сердечная недостаточность, ревматоидный артрит, ТЭЛА (15 человек; 4,2%). Окончательно диагноз устанавливали после гистологического изучения биоптатов париетальной плевры, полученных у всех больных, которым была выполнена ВТС. Из 160 больных, оперированных по поводу злокачественного плеврального выпота, у 81,9% имелась макроскопическая картина канцероматоза. В 153 случаях (95,6%) карциноматоз плевры был подтвержден гистологическим исследованием. У оставшихся 7 человек (4,4%) гистологический анализ плевры выявил лишь

продуктивное воспаление, а диагноз бронхолегочного рака был подтвержден при исследовании биоптата, взятого у этих больных при фибробронхоскопии. По-видимому, это связано с параканкротным, воспалительным характером выпота, так как у 6 больных высыпаний на плевре визуализировано не было.

Опухоль легкого (51 случай) и молочной железы (43 случая) стали главными причинами метастатического поражения плевры. В 22 случаях причиной злокачественного плеврального выпота послужила аденокарцинома неясной первичной локализации, что соответствует литературным данным [138, 197]. Эффективность биопсии плевры при ВТС составила в нашем исследовании **99,4%**. По мнению Wilsher M. L. (1998г.), а также Шулутко А.М. (2006г.) ВТС позволяет верифицировать морфологический диагноз в 95,5–100% случаев [94, 279].

Конверсия в торакотомию потребовалась с целью декорткации легкого больному с туберкулезным фрагментированным плевритом, одной пациентке с наличием множественных панкреатогенных осумкований жидкости и воздуха в средостении и одному больному с метапневмоническим фрагментированным экссудативным плевритом.

Дренажи удалялись в среднем на **6,9±4,6** сутки после «слепого» дренирования и на **7,8±6,3** сутки после ВТС. Имеющаяся разница в сроках дренирования оказалась статистически незначимой. Тенденция к увеличению сроков дренирования после ВТС может быть обусловлена преобладанием в этой группе фрагментированных плевритов, тогда как «слепое» дренирование применялось при свободных плевральных выпотах.

Плевральные выпоты, требующие нахождения дренажа в плевральной полости 6 и более суток, были расценены как резистентные. Резистентных плевритов в группе «слепого» дренирования насчитывалось 16 (47,1%). Примерно тот же процент резистентных плевритов наблюдался в группе после ВТС - 48,5% (172 случая).

Наиболее длительные сроки дренирования, в среднем **13,9±9,1** суток, наблюдались среди больных с туберкулезной этиологией плеврита. Это связано с

тактикой ведения плевральной полости, принятой в краевом фтизиопульмонологическом центре, - до полного прекращения экссудации. Согласно литературным данным, удалять дренажи при туберкулезном плеврите рекомендуется по достижении объема аспирата менее 50 мл в сутки [101, 255]. В российских федеральных клинических рекомендациях по диагностике и лечению туберкулезного плеврита указывается, что при снижении экссудации до 50 мл в сутки плевральный дренаж следует вести в закрытом виде. При соблюдении этих условий сроки дренирования могли быть сокращены.

Изучение группы больных, подвергнувшихся ВТС, позволило заключить, что наличие у 67 человек (18,9%) дооперационного гидропневмоторакса (в 97% - ятрогенного) не является фактором риска длительного дренирования плевральной полости. Средние сроки дренирования у больных с дооперационным гидропневмотораксом (n=67) **9,65±6,71** суток были сопоставимы с таковыми у пациентов без гидропневмоторакса (n=288) – **9,52±9,48** суток. Но процент осложнений в группе пациентов без гидропневмоторакса, со сроками дренирования 6 и более суток, составлял **12,2%**, в то время как в группе больных с гидропневмотораксом, так же дренированных 5 и более суток, - **43,5%**,  $p < 0,05$ . Дооперационный гидропневмоторакс служит фактором риска осложненного течения экссудативного плеврита.

Анализ данных выявил прямую корреляцию между сроками дренирования и объемом плеврального выпота, удаленного во время ВТС. Средний объем полученного во время ВТС выпота достигал максимальных значений у пациентов с панкреатогенным (1606±1096 мл) плевритом и у лиц с транссудатами (1524±992 мл,  $p < 0,05$ ). Увеличение возраста больного так же является не модифицируемым фактором риска резистентности плеврального выпота ( $p < 0,05$ ).

В общей сложности доля послеоперационных осложнений после ВТС составила 10,4% (n=36), что соотносится с результатами исследований других авторов [81, 119]. Все осложнения встречались в группе резистентных плевритов. В 14 случаях развилась острая эмпиема плевры без свища, в 10 случаях –

эмпиема с бронхоплевральным свищом, в 10 – длительный сброс воздуха по дренажам и в 2 – послеоперационный гемоторакс. Среднее время дренирования в группе пациентов с эмпиемой плевры равнялось **18,5+6,8** суток. Во всех случаях эмпиема была излечена антибактериальной терапией и введением в плевральную полость растворов антибиотиков и антисептиков, использованием клапанных бронхоблокаторов при наличии бронхоплевральной фистулы. Повторная ВТС потребовалась 9 пациентам: четырем – с целью санации эмпиемной полости, двум – по поводу рецидивирующего злокачественного плеврального выпота, двум – для удаления свернувшегося гемоторакса и одному – по поводу рецидивирующего панкреатогенного плеврита.

Развитию эмпиемы плевры у троих больных с канцероматозом плевры способствовало нарушение техники плевродеза тальком. В одном случае инсуфляция талька была произведена в условиях ателектаза нижней доли легкого, в двух случаях – на фоне повреждения легочной паренхимы и формирования бронхоплеврального свища. Кроме того, у каждого пятого пациента (20,1%) из 24 с осложнением в виде эмпиемы плевры, видеоторакоскопии предшествовало «слепое» дренирование, выполненное в стационаре по месту жительства, как минимум за 1 неделю до перевода в краевую больницу. Длительная утечка воздуха по дренажам стала следствием ятрогенного повреждения паренхимы легкого при разрушении плевропульмональных спаек и дефрагментации плеврита. Диффузная кровоточивость париетальной плевры, сопровождающая процесс активного дебридмента плевральной полости, послужила причиной послеоперационного гемоторакса у двоих больных. В 11 случаях с туберкулезным плевритом эмпиема плевры развилась на фоне излишне длительного дренирования и рапидного присоединения неспецифической пиогенной флоры.

Интраоперационный плевродез порошком талька проведен 135 больным (38%). В 114 случаях (84,3%) плевродез тальком был выполнен при карциноматозе плевры.

Использование химического плевродеза при доброкачественном выпоте довольно противоречиво. Так, принципиальными показаниями для проведения

интраоперационного плевродеза считаются хилоторакс, гепатогенные, кардиогенные, нефрогенные плевриты, не отвечающие на медикаментозную терапию [264]. В нашем исследовании интраоперационный плевродез тальком был выполнен 7 (5,2%) пациентам с гепатогенным плевральным выпотом. У двоих больных (1,5%) прибегнули к плевродезу тальком с целью купирования посттравматического резистентного экссудативного плеврита. Также у пяти больных (3,7%) с рецидивирующим панкреатогенным, троих (2,2%) с туберкулезным и двоих (1,5%) с парапневмоническим плевральными выпотами ВТС завершилась инсуфляцией талька в плевральную полость. Индукция плевродеза путем инсуфляции талька при туберкулезном плеврите безусловно является порочной методикой. Плевродез выполнялся у пациентов с бугорковыми изменениями на плевре, неверно расцененными оперирующим хирургом, как канцероматоз. Также завышенными представляются показания к этой методике при посттравматических, парапневмонических и панкреатогенных плевритах.

Средние сроки дренирования после плевродеза тальком **7,14±5,41** суток. Эффективность плевродеза тальком составила **89,6%**. Р.М. Rodríguez Suárez (2013г.) сообщает о 78-96% эффективности плевродеза порошком талька [264].

Интраоперационный плевродез марочным нанесением на плевру 33% раствора ТХУК был выполнен в 19 случаях: у 11 больных с ЗПВ (57,9%), у 3 с панкреатогенным плевритом (15,8%), у 2 с посттравматическим рецидивирующим плевритом (10,5%), у 2 с парапневмоническим плевритом (10,5%) и в 1 случае у пациента с ХБП (5,3%). ТХУК:  $\text{CCl}_3\text{COOH}$  — полностью галогенированный (по метильной группе) аналог уксусной кислоты, в котором 3 атома водорода метиловой группы полностью замещены атомами хлора. Повсеместно используется в медицинской практике благодаря способности седиментировать белок [10]. ТХУК нашла свое применение в лечении трахеопищеводных свищей у детей. [123]. Средняя продолжительность дренирования после плевродеза ТХУК составляла **7,9±6,7** суток с эффективностью **84,2%**.

Данных о степени эффективности плевродеза ТХУК ни в отечественной, ни в зарубежной литературе нами не найдены.

Время дренирования у больных с ЗПВ после плевродеза тальком составило **6,95±5,36** суток ( $p < 0,05$ ), после плевродеза ТХУК – **7,54±8,12** суток ( $p > 0,05$ ), тогда как у больных без плевродеза – **9,1±11,2** суток. Применение плевродеза тальком у пациентов с ЗПВ статистически достоверно уменьшает сроки дренирования плевральной полости.

Плевродез тальком и ТХУК эффективен и безопасен при соблюдении техники его проведения, что включает использование в условиях адекватного расправления легкого, отсутствия ателектаза и бронхоплеврального свища, рН плеврального выпота  $\geq 7,4$  [116, 247].

При сохранении экссудации в объеме более 300 мл в сутки 6 и более дней у 27 больных индукцию плевродеза выполняли смесью, состоящей из 10 мл 10% раствора бетадина и 40мл 40% раствора глюкозы. Бетадин – препарат, выпускаемый ЗАО «Фармацевтический завод ЭГИС», Венгрия по лицензии фирмы МУНДИФАРМА А.О., Базель, Швейцария. Широко применяется в медицине в связи со своими антисептическими свойствами. Производитель рекомендует наружное, а также использование препарата в дренажных системах. Литературными данными подтверждается высокая эффективность и минимальные побочные эффекты плевродеза бетадином [106, 175, 223].

Для потенцирования эффекта индукции плевродеза повидон-йодом мы использовали дополнительно в качестве склерозанта смесь с гипертоническим раствором глюкозы. Плевродез смесью бетадина и глюкозы выполняли в среднем на **7,15±3,41** сутки при резистентных плевритах, как после неэффективного плевродеза тальком и ТХУК, так и в качестве единственного склерозанта. Дренажи удаляли на **12,96±5,25** сутки. Потребовалось 1-2 процедуры ( $1,5\pm 0,7$ ) для достижения положительного эффекта. При не полном эффекте плевродез указанной смесью повторяли в среднем через **3,3±1,8** дня.

Учитывая государственную политику стремления к импортозамещению, в том числе и в здравоохранении, мы заменили бетадин отечественным препаратом

«Йодопирон» производства компании ЮжФарм ООО (Краснодарский край, Россия), в состав которого так же входит повидон-йод, но в сочетании с иодидом калия. Плевродез комбинацией йодопирона и концентрированного раствора глюкозы был выполнен 15 пациентам с плевральными выпотами различной этиологии. У 4 человек с ЗПВ плевродез смесью йодопирона и глюкозы осуществляли после безуспешной интраоперационной попытки облитерации плевральной полости порошком талька. У оставшихся 11 человек смесь йодопирона и 40% раствора глюкозы применялся в качестве единственного склерозирующего агента.

Двенадцати пациентам (80%) на **4,8±1,7** день после операции смесь растворов йодопирона и глюкозы вводили по описанной методике непосредственно в плевральную дренажную трубку, установленную во время ВТС или слепого дренирования; трем пациентам (20%) с ECOG = 3,7±0,6 выполнялись плевральные пункции с установкой временного микродренажа, через который вводили препараты и который после плевродеза удалялся. Среднее время дренирования после плевродеза равнялось **8,83±2,37** суток, что статистически достоверно ниже сроков дренирования больных с резистентными злокачественными, послеоперационными и транссудативными плевральными выпотами без плевродеза (**13,6±13,3** суток,  $p < 0,05$ ).

В целом плевродез комбинациями бетадина с глюкозой и йодопирона с глюкозой сопоставимы по большинству показателей. Болевой синдром и одышка, провоцируемые химическим плевродезом смесями йодопирона и глюкозы, составили **3,00±1,85** балла визуальной аналоговой шкалы и **1,27±1,11** балла MRC; смесями бетадина и глюкозы – **3,40±0,32** балла VAS ( $p > 0,05$ ) и **1,71±1,01** балла MRC ( $p > 0,05$ ). Артериальное давление и частота пульса изменились минимально и не достоверно как в группе плевродеза бетадином с глюкозой, так и в группе плевродеза йодопирона с глюкозой.

Таким образом, потенцирование действия бетадина и йодопирона концентрированным раствором глюкозы позволило добиться положительного эффекта и подавить экссудацию с минимальными побочными последствиями у

**92,6%** и **93,4%** больных, соответственно. Garrido V. V. et al. сообщают об эффективности плевродеза повидон-йодом в пределах от 65 до 95% [252].

Наличие таких фоновых заболеваний и осложнений, как синдром верхней полой вены, цирроз печени, может потребовать двух и более сеансов химического плевродеза для достижения желаемого клинического эффекта.

В работе также проанализирована отдельная группа пациентов с панкреатогенными плевральными выпотами (31 случай). Панкреатогенные плевриты могут осложнять течение как острого, так и хронического панкреатита. Эти больные заслуживают особого внимания в связи с тем, что 75% больных острым панкреатитом — это лица трудоспособного возраста. У 70% пациентов, перенесших панкреонекроз, возникает утрата трудоспособности, что говорит о важной социально-экономической значимости этой проблемы [62].

На основании проведённых исследований, у 5 (16,1%) пациентов был диагностирован легкий острый панкреатит (1 группа), у 4 (12,9%) - асептический панкреонекроз (2 группа), у 8 (25,8%) – инфицированный панкреонекроз (3 группа). В 4 группу вошли 14 (45,2%) пациентов с кистами поджелудочной железы в исходе панкреонекроза.

Реактивный выпот с содержанием амилазы **417,3±656,5** Ед/л исчез после успешного консервативного лечения панкреатита с применением 1-2 плевральных пункций у 1 больного со средним и малым гидротораксом в каждой из четырех групп. «Слепое» дренирование ввиду рецидивирующего плеврального выпота, не купируемого пункциями, было выполнено в 6 случаях (19,4%): двум больным из II группы, двум из III группы и двум из IV группы. Среднее содержание амилазы в выпоте равнялось **402,5±218,2** Ед/л. В 20 случаях с целью дефрагментации плеврита, биопсии плевры была произведена ВТС: четырем пациентам – I группы, одному – II группы, пяти- III и десяти пациентам IV группы. Активность амилазы в плевральном экссудате варьировала в пределах от 23 до 48640 Ед/л со средними значениями **12389,3±17719,9** Ед/л. У двух пациентов с рецидивирующим плевритом и трех с подозрением на панкреатико-плевральную фистулу ВТС завершилась инсуфляцией талька в плевральную полость, у трех больных был

выполнен превентивный плевродез 33% раствором ТХУК. Четырем больным через дренаж, установленный методом «слепого» дренирования и одному пациенту через дренажи, установленные при проведении ВТС выполнялись инстилляции октреотида в дозировке 200 мкг, разведенного 0,9% раствором хлорида натрия в количестве 40-50 мл. В результате у четырех пациентов с высокими цифрами амилазы жидкости экссудация была подавлена в течение 2-3 дней. При нормальных значениях амилазы экссудация продолжалась, что заставляет думать о системном генезе плеврита у этого больного. Плевродез тальком достоверно снижает сроки дренирования у больных с панкреатогенным плевральным выпотом и составляет  $4,2 \pm 1,1$  суток в сравнении с пациентами без плевродеза ( $7,14 \pm 2,96$ ,  $p=0,026$ ). Несмотря на тенденцию к сокращению сроков дренирования у больных с панкреатогенным ПВ, получивших плевродез ТХУК ( $6,33 \pm 2,31$  суток) и инстилляции раствора октреотида ( $4,8 \pm 2,5$  суток), разница в сравнении с пациентами без плевродеза ( $7,14 \pm 2,96$  суток) статистически не достоверна ( $p=0,768$  и  $p=0,130$ , соответственно).

Всем 5 пациентам с легкой формой панкреатита и 7 больным с кистами поджелудочной железы оперативные вмешательства на органах брюшной полости не проводились ввиду эффективности консервативных мероприятий. Оставшиеся 19 больных перенесли различные дренирующие и резекционные операции на поджелудочной железе.

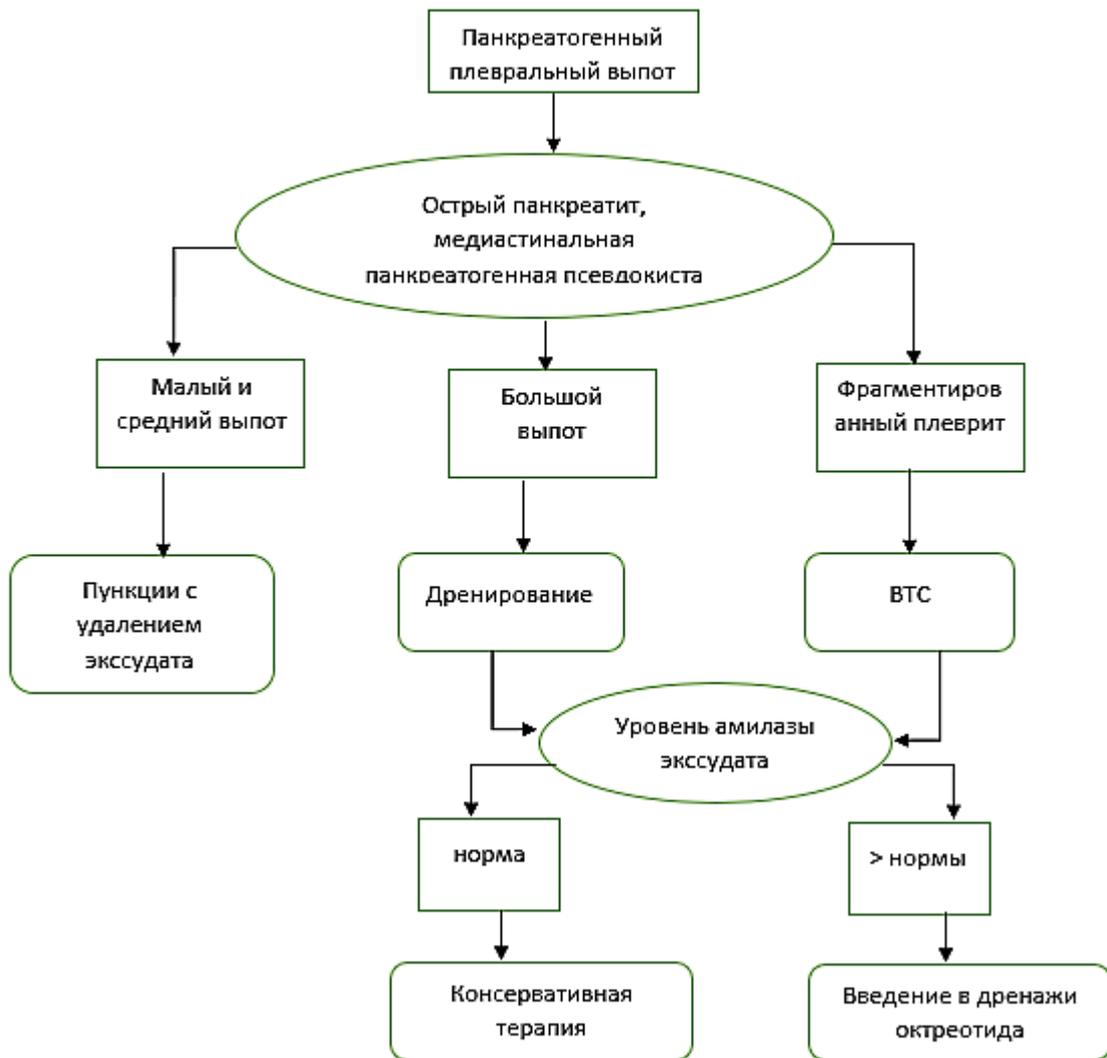
В случае неэффективности лекарственной терапии у большинства пациентов с легкой формой панкреатита и малым или средним реактивным плевритом с невысоким содержанием амилазы плевральные пункции позволяют удовлетворительно санировать плевральную полость. Мы считали целесообразным применение «слепого» дренирования при рецидивировании плеврального выпота, то есть необходимости ежедневных пункций три и более раз с удалением более 1000 мл экссудата. При формировании осумкований, фрагментаций жидкости и стабильном состоянии больного методом выбора становилась видеоторакокопия. В одном случае у пациентки с кистозным

образованием забрюшинного пространства и заднего средостения, сообщающимся с правой плевральной полостью, осумкованным гидропневмотораксом справа, вирусногэктазией и кистой хвоста и тела поджелудочной железы, понадобилась торакотомия справа, плеврэктомия, дренирование плевральной полости.

На наш взгляд, интраоперационный химический плевродез порошком талька или ТХУК может быть полезен больным с высокой активностью амилазы плеврального экссудата и позволяет сократить сроки дренирования до  $4,2 \pm 1,1$  и  $6,33 \pm 2,31$ , соответственно. Можно предположить, что вызванное тальком воспаление и облитерация плевры закрывают микроотверстия и ограничивают поступление в плевральную полость ферментов поджелудочной железы. Вопреки недостоверной разнице между сроками дренирования у пациентов с панкреатогенным плевритом, получавших инстилляцию октреотида и пациентов без плевродеза, внутривплевральное (off label) использование аналога соматостатина имеет право на существование. Основным лимитирующим фактором изучения его воздействия на динамику плеврального выпота послужила малая выборка больных. Имеется предположение о его большей эффективности в случае имеющегося панкреатико-плеврального свища, что безусловно требует продолжения изучения этой проблемы. Алгоритм ведения панкреатогенных плевритов представлен на рисунке 23.

Более редким осложнением панкреатита являются медиастинальные кисты средостения, нередко сопровождаемые выпотным плевритом. По данным литературы медиастинальные псевдокисты средостения осложняют течение панкреатита в 0,4% случаев [104, 272]. Их появление обусловлено распространением псевдокисты ПЖ в заднее средостение через пищеводное или аортальное отверстия диафрагмы. В среднее и переднее средостение псевдокиста

Рисунок 23. Алгоритм ведения панкреатогенных плевральных выпотов



ПЖ проникает через отверстие нижней полой вены либо через отверстие Морганьи, соответственно. Медиастинальные панкреатогенные псевдокисты нередко сопровождаются развитием плеврального выпота, вызывают компрессию сердца, пищевода, могут инфицироваться [196, 209, 216]. Медиастинальные панкреатогенные псевдокисты формируются через 1-12 месяцев после панкреонекроза, причинами которого у взрослых чаще всего бывает злоупотребление алкоголем, у детей – травма живота [140, 227, 231]. Представлен опыт лечения 6 пациентов с панкреатогенными медиастинальными псевдокистами. Выпот в плевральной полости диагностирован у пятерых из шести больных, справа в трех случаях и слева – в двух со средними значениями амилазы плеврального экссудата от 5380 ед. до 47645 Ед/л, в среднем **24063,8 ±**

**19138,1** Ед/л. Основным методом диагностики послужили мультиспиральная компьютерная томография, позволяющая детализировать размеры и локализацию кист, наличие затеков и карманов, а также исследование уровня амилазы в плевральном выпоте. Наличие фрагментированного плеврального выпота с компрессией легкого послужило показанием к видеоторакоскопии у пятерых больных. Одной пациентке в связи с наличием множественных осумкований жидкости и воздуха в средостении после ранее перенесенной торакоскопии по поводу туберкулеза выполнены конверсия в торакотомию справа, декортикация легкого, дренирование плевральной полости и кисты средостения через плевральную полость. Единой тактики лечения медиастинальных псевдокист ПЖ на сегодняшний день не выработано. Необходимость инвазивного лечения предопределяется тяжестью клинических проявлений, состояния ГПП, размерами кисты, наличием связи псевдокисты с протоковой системой ПЖ [122]. Парентеральное питание в комбинации с длительным консервативным лечением сандостатином или его аналогами могут способствовать самостоятельному исчезновению небольших бессимптомных кист [155, 170]. Сандостатин или октреотид назначают в дозе 0,0005 г в день подкожно в течение месяца. Для ликвидации полости кисты необходимы различные дренирующие вмешательства – цистогastro- или цистоэнтеоранастомоз, либо наружное дренирование кист, эндоскопические вмешательства. Лишь при небольших медиастинальных панкреатогенных псевдокистах и сохранении проходимости ГПП возможно консервативное лечение октреотидом или его аналогами. Дренирующие операции на самих кистах ПЖ непосредственно предприняты в трех случаях лапаротомным доступом, что обеспечило опорожнение и ликвидацию полости в средостении.

В связи с быстрым формированием фрагментации жидкости в плевральной полости требуется оперативное лечение в виде видеоторакоскопии, разрушении фрагментов и адекватном дренировании плевральной полости, иногда дренировании полости кисты через плевральную полость.

По нашему мнению, решение относительно выбора тактики ведения пациента с медиастинальными псевдокистами ПЖ должно приниматься

мультидисциплинарной командой, включающей гастроэнтеролога, общего и торакального хирурга, эндоскописта и рентгенолога.

Ранняя формализованная оценка сочетанной патологии у больных с плевральными выпотами позволяет подобрать оптимальную схему лечения, прогнозировать и своевременно проводить профилактику осложнений в послеоперационном периоде.

Разделение всех больных по возрастным группам позволило выявить нозологические формы, чаще всего сочетающиеся с синдромом плеврального выпота. В I группе лиц до 39 лет сопутствующей патологией стали ВИЧ-инфекция, вирусные гепатиты и заболевания желудочно-кишечного тракта; среди пациентов II группы от 40 до 49 лет – ВИЧ-инфекция, вирусные гепатиты и болезни сердечно-сосудистой системы; в III группе 50-59 лет – гипертоническая болезнь, ишемическая болезнь сердца, ХСН, в IV группе 60-69 лет – заболевания сердечно-сосудистой системы, осложненные хронической сердечной недостаточностью и нарушениями ритма сердца, а также сахарный диабет. В V группе лиц старше 70 лет лидируют болезни сердечно-сосудистой системы во главе с гипертонической болезнью. Средний индекс коморбидности Чарлсона в группах составил: в I группе –  $2,6 \pm 2,5$ , во II группе –  $5,0 \pm 2,8$ , в III группе –  $6,1 \pm 2,6$  в IV группе –  $7,9 \pm 2,7$  и в V группе –  $9,5 \pm 2,5$ .

Количество дней госпитализации у больных без сопутствующей патологии равнялось  $15,8 \pm 7,8$  дням, с наличием коморбидного фона –  $18,6 \pm 12,7$  дням ( $p < 0,05$ ). Показано, что у пациентов с более высоким индексом Чарлсона статистически достоверно увеличивается количество дней госпитализации.

Летальность среди всех пациентов с плевральными выпотами составила 4,0% (17 человек). Закономерно наибольшее количество летальных исходов отмечено среди лиц старше 70 лет с наиболее высокими показателями индекса коморбидности Чарлсона (8 случаев).

Средний индекс Чарлсона у пациентов с летальным исходом равнялся  $9,4 \pm 3,9$ , тогда как среди выписавшихся он составил  $6,9 \pm 3,1$  ( $p < 0,05$ ).

Высокие значения индекса Чарлсона у пациентов с плевральными выпотами могут быть объяснены превалированием среди данной группы больных пациентов со злокачественными новообразованиями. Коморбидность должна приниматься во внимание при выборе метода и тактики лечения больного. С возрастом значение коморбидного фона нарастает, ограничивая возможность активной хирургической диагностики и ухудшая прогноз течения заболевания.

Индекс Чарлсона является удобным и простым в применении методом оценки коморбидного фона и прогноза выживаемости пациента с плевральным выпотом и достоверно выше у пациентов с летальным исходом.

У 135 пациентов, подвергнувшихся ВТС по поводу экссудативного плеврита на 3-5 сутки после операции были изучены степень нарушения функции эндотелия при помощи прибора «Микротест», а также качество жизни согласно опроснику SF-36. Средний возраст больных составил  $51,7 \pm 16,7$  лет. Пациенты были разделены на три группы, исходя из этиологии плеврита: I группа – больные с ЗПВ (65; 48,1%), II группа – больные с воспалительными плевральными выпотами (58; 43%), III группа – с транссудатами (12; 8,9%). Из 40 практически здоровых людей в возрасте 23-36 лет с нормальной массой тела без сопутствующей патологии сформирована группа сравнения. Проведенные исследования не выявили статистически значимых различий в функционировании эндотелия у пациентов с плевральным выпотом и здоровых лиц. Полученные результаты побудили нас разделить больных на группы, принципиально различающиеся по коморбидному фону: на пациентов с наличием в анамнезе сахарного диабета и/или сердечно-сосудистой патологии и пациентов без таковых сопутствующих заболеваний. При этом выявлено статически достоверное повышение индекса тепловой вазодилатации в эндотелиальном диапазоне у 48 пациентов с сахарным диабетом и болезнями сердечно-сосудистой системы ( $p=0,041$ ), в сравнении с пациентами без СД и ССЗ и со здоровыми лицами.

Мы заключили, что сам по себе синдром плеврального выпота не всегда развивается на фоне нарушения функции эндотелия микрососудистого русла.

Тогда как в случае разделения больных с плевральным выпотом по признаку наличия сердечно-сосудистой патологии и/или сахарного диабета, было выявлено расстройство вазодилаторных механизмов регуляции сосудистого тонуса в эндотелиальном диапазоне у этих пациентов и может иметь определенное значение в формировании выпота.

Сравнительный анализ интегральных показателей качества жизни в группах 65 больных с ЗПВ и 70 больных с плевральными выпотами иной этиологии показал достоверное снижение толерантности к физической нагрузке, общего состояния здоровья и ролевого эмоционального функционирования. Кроме того, параметры качества жизни пациентов обеих групп по всем шкалам опросника ниже, чем в здоровой популяции, что обусловлено длительностью заболевания, а также ранним послеоперационным периодом ( $p < 0,05$ ).

Использование общего опросника SF-36 в нашем исследовании позволило оценить основные составляющие физического и психического здоровья пациентов с плевральными выпотами и подтвердить снижение КЖ этих больных по сравнению со здоровой популяцией. Наиболее значимыми факторами, оказывающими отрицательное влияние на физические и эмоциональные показатели КЖ, является осознание больным наличия онкопатологии. Из этого следует, что онкобольные заслуживают серьезного внимания медицинских работников в вопросах психологической реабилитации. Реабилитация онкологического больного представляет собой процесс, который должен начинаться до применения того или иного вида лечения и продолжаться всю оставшуюся жизнь. Для решения этих задач необходимо участие многих специалистов: врачей, психологов, психиатров, социологов, реабилитологов, инструкторов лечебной физкультуры.

Таким образом, нам удалось разработать программу на основе нейронной сети, позволяющую с точностью до 95,6% определить злокачественный характер плеврита по высушенной капле плевральной жидкости. В работе представлены результаты дифференцированного подхода к лечению больных с плевральным

выпотом исходя из этиологии процесса, тяжести основного заболевания, коморбидного фона. Прицельно изучены сопутствующая патология, степень эндотелиальной дисфункции, а также качество жизни у пациентов, прооперированных по поводу выпотного плеврита. Показано, что дисфункция эндотелия у пациентов с экссудативным плевритом имеет выраженную взаимосвязь с артериальной гипертензией и сахарным диабетом.

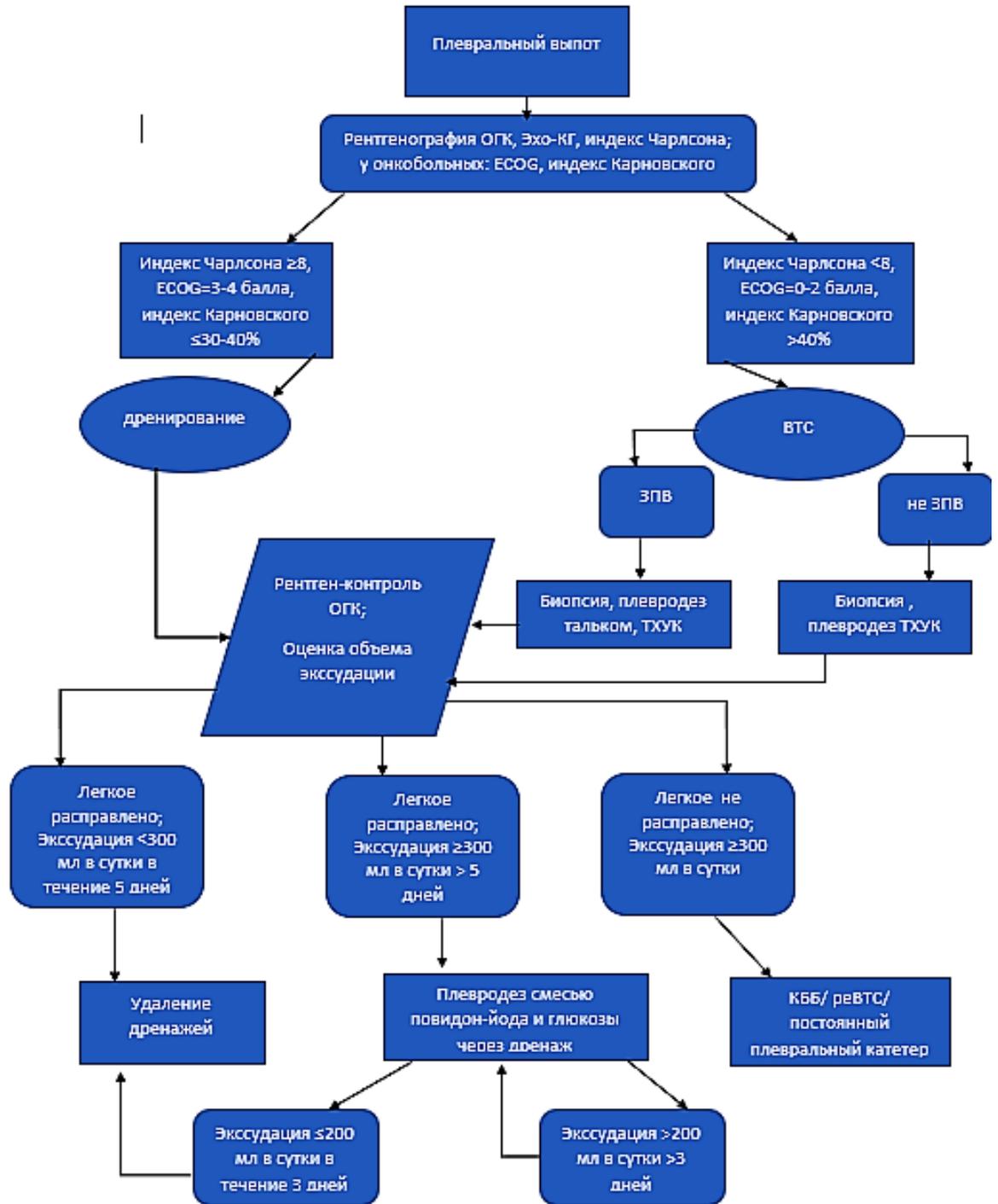
Выделены критерии резистентного экссудативного плеврита, определены факторы риска длительного дренирования плевральной полости.

Разработана лечебно-диагностическая тактика в виде алгоритма на основе своевременного применения методики химического плевродеза, увеличивающая эффективность лечения затяжных плевритов. Представленный алгоритм (рисунок 24) может быть рекомендован для практического применения при оказании помощи пациентам с выпотами в плевральной полости различной этиологии.

На основании анализа данных, были сопоставлены эффективность и безопасность химического плевродеза в купировании затяжных плевритов при помощи таких склерозантов, как порошок талька, 33 % раствор трихлоруксусной кислоты, комбинация растворов 10% бетадина и 40% глюкозы. Сделаны первые шаги в освоении внутриплеврального введения растворов йодопирона и глюкозы с целью облитерации плевральной полости и раствора октреотида в целенаправленном лечении панкреатогенного плеврита. Помимо детального рассмотрения ведения панкреатогенных плевритов, изложен опыт лечения довольно редкого осложнения панкреатита – медиастинальных панкреатогенных псевдокист.

Проведение плевродеза в случаях, когда его необходимость не вызывает сомнений – у пациентов со злокачественными плевральными выпотами, позволяет избежать такого грозного осложнения, как эмпиема плевры, у и без того ослабленного больного.

**Рисунок 24. Лечебно-диагностический алгоритм применения методики плевродеза при затяжных плевральных выпотах**



## ВЫВОДЫ

1. Резистентные плевральные выпоты с экссудацией свыше 300 мл в сутки в течение 6 и более дней характеризуются повышенным риском инфекционно-воспалительных осложнений вследствие не герметичности легочной ткани и длительности дренирования.
2. Метод автоматизированной обработки фотоизображения фации плевральной жидкости с помощью самообучающейся нейронной сети позволяет с высокой степенью достоверности дифференцировать злокачественный плевральный выпот от других заболеваний.
3. Декомпенсированная фоновая и коморбидная патология, возраст старше 60 лет, индекс коморбидности Чарлсона больше 8 и неблагоприятный прогноз заставляют ограничиться максимально консервативными лечебно-диагностическими мероприятиями при плевральных выпотах различной этиологии.
4. Индукция интраоперационного плевродеза инсуфляцией талька показана при злокачественных, нефрогенных, гепатогенных и кардиогенных плевритах. Индукция плевродеза смесью повидон-йода с концентрированным раствором глюкозы через плевральный дренаж эффективно купирует экссудацию при резистентных плевритах.
5. Панкреатогенный фрагментированный плеврит служит показанием к видеоторакоскопии с санацией плевральной полости. Интраплевральное введение октреотида через дренаж при высоких цифрах амилазы в экссудате способствует уменьшению экссудации.
6. Плевральные выпоты на фоне сердечно-сосудистой патологии и/или сахарного диабета возникают на фоне расстройства вазодилаторных механизмов регуляции сосудистого тонуса в эндотелиальном диапазоне.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При злокачественном плевральном выпоте и наличии коморбидного фона с показателями ECOG 3-4 балла и индексом Карновского менее 30-40% удаление экссудата должно проводиться только с помощью плевральных пункций или дренирования плевральной полости. При более высоких цифрах индексов возможна ВТС с плевродезом.
2. Видеоторакоскопия при злокачественных, гепатогенных, нефрогенных, кардиогенных плевральных выпотах на фоне декомпенсации функции органов целесообразно заканчивать индукцией плевродеза путем инсуффляции порошка талька.
3. При резистентных ПВ со сроком дренирования от 6 и более суток с объемом экссудации свыше 300 мл в день показан химический плевродез путем введения в дренаж смеси 10 мл раствора бетадина или йодопирона с 40 мл 40% раствора глюкозы с экспозицией 2 часа после предварительного обезболивания введением 50 мл 1% раствора лидокаина в дренаж за 20 минут до плевродеза.
4. При злокачественных плевральных выпотах среднего объема и низких функциональных показателях после эвакуации жидкости из плевральной полости через микродренаж и реэспансии легкого хороший эффект оказывает индукция плевродеза путем введения через этот же катетер смеси 10 мл повидон-йода с 40мл 40% глюкозы с последующим удалением микродренажа.
5. При панкреатогенном плеврите с высокими цифрами амилазы в выпоте при экссудации более 200 мл в первые сутки рекомендуется внутривнутриплевральное введение через дренаж раствора октреотида в количестве 200-400 мкг, разведенного в 40-50 мл 0,9% раствора натрия хлорида с последующим пережатием дренажа на два часа.

**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ**

CNN - convolutional neural network  
MRC - Medical Research Council  
SF -36 - The Short Form-36  
АД – артериальное давление  
АДА – аденозиндезаминаза  
АГ – артериальная гипертензия  
ВПВ-синдром – синдром верхней полой вены  
ВТС – видеоторакоскопия  
ГПП – главный панкреатический проток  
ЗПВ – злокачественный плевральный выпот  
ИБС – ишемическая болезнь сердца  
ИЦХ - иммуноцитохимия  
КББ – клапанный бронхоблокатор  
КЖ – качество жизни  
КТ - компьютерная томография  
ЛДГ - лактатдегидрогеназа  
МПК – медиастинальные панкреатогенные кисты  
МРТ – магнитно-резонансная томография  
НРС – нарушение ритма сердца  
ПВ – плевральный выпот  
ПП – плевральная пункция  
ПЖ – поджелудочная железа  
ПЭТ – позитронно-эмиссионная томография  
ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии  
УЗИ – ультразвуковое исследование  
ФБС – фибробронхоскопия  
ФВД – функция внешнего дыхания  
ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких  
ХСН – хроническая сердечная недостаточность  
ЧСС – частота сердечных сокращений  
ЧД – частота дыхания  
ЭКГ – электрокардиография  
ЭРХПГ - эндоскопическая ретроградная панкреатохолангиография  
Эхо-КГ – эхокардиография

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Абдуманонов А.А. Разработка компьютерной программы и алгоритмов автоматической морфометрии фации биожидкостей / А.А. Абдуманонов, М.Т. Ботиров, М.К. Карабаев // Журнал Новый взгляд. Международный научный вестник. – 2014. - № 6. – С.7-13.
2. Авдеев С.Н. Плевральные выпоты в интенсивной терапии / С.Н. Авдеев // Consilium Medicum. – 2009. – №2. – Прил. Хирургия. - С.16-22
3. Аденозиндезаминаза в комплексной диагностике различных форм внелегочного туберкулеза / О.Т. Титаренко и др. // Пробл. Туберкулеза и болезней легких. – 2006. - №11. - С. 14-18.
4. Аклеев А.А. Преемственность в изучении ВИЧ-инфекции в Южно-Уральском государственном медицинском университете / А.А. Аклеев, А.В. Аксенов, И.В. Красильникова и др. // Вестник совета молодых учёных и специалистов Челябинской области. – 2016. – Т. 2, №3. – С. 4-11.
5. Акопов А.Л. Плевральный выпот при раке легкого / А.Л. Акопов // Пульмонология. - 2001. - №4. - С.72-77.
6. Аксарин А. А. Несостоятельность швов культи бронха в хирургии рака легкого / А.А. Аксарин // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2014. – Т.9. – С. 33-36.
7. Амарантов Д.Г. Этиология, патогенез, клиника, диагностика и лечение эмпиемы плевры. Современные представления (обзор литературы) / Д.Г. Амарантов, А.В. Хоринко, П.В. Косарева // Вестник Уральской медицинской академической науки. - 2016. – Т. 58, №3. - С. 61-74.
8. Андюшкин А.И. Кристаллография биологических жидкостей (обзор литературы) / А.И. Андюшкин А.И., С.П. Сапожников, А.В. Карпунина // Вестник Чувашского Университета. – 2013. – №3. – С. 355–359.
9. Батыров Ф.А. Торакоскопия во фтизиохирургии / ФА. Батыров, К.Г. Жестков, М.В. Тошевилов // Эндоскопическая хирургия. - 2007. - Т. 13, № 1. - С. 18.

10. Белокосаждающая способность трихлоруксусной кислоты, этилового спирта и сульфата аммония / Д.В. Василенко, А.И. Маслов, Н.Д. Ерина и др. // Прикладные информационные аспекты медицины. – 2010. - Т.13, №1. – С. 3-7.
11. Беляков Н. А., Рассохин В. В. ВИЧ-инфекция в Санкт-Петербурге // ВИЧ/СПИД - информационно-аналитический бюллетень. - СПб.: Балтийский медицинский образовательный центр, 2012. - № 1. - 80 с.
12. Борисова О.В. Современные возможности цитологического метода при исследовании экссудатов из серозных полостей: дис. ... канд. мед. наук. М., 2010.
13. Борсуков А.В. Возможности использования метода клиновидной дегидратации в дифференциальной диагностике трансудата и экссудата при плевральном выпоте неясного генеза / А.В. Борсуков, И.А. Пискунова // Материалы I Национального конгресса терапевтов. - М.: Бионика, - 2006. – С. 28-29.
14. Вёрткин А.Л. Коморбидность / А.Л. Вёрткин, А.С. Скотников // Лечащий врач. – 2013. - № 6. – С. 66.
15. Видеоторакоскопический коллагеновый плевродез при злокачественном плевральном выпоте / А.Л. Акопов, В. В. Варламов, В. И. Егоров и др. // Терапевтический архив. – 2004. - №3. - С. 51-54.
16. Видеоторакоскопия в диагностике опухолевых плевритов / В.Н. Клименко, О.В. Чайка, В.В. Семиглазов и др. // Ученые записки СПбГМУ им. Акад. И.П. Павлова. - 2009. - Т.16. - №1. - С. 45-48.
17. Влияние различных вариантов хлоргексидин-диоксидиновой смеси на патогенную микрофлору / В.В. Булынин, В.А. Сырецких, Е.В. Бондаренко, Л.М. Дементьева // Научно-медицинский вестник Центрального Черноземья. - 2015. - № 61. - С. 98-101.
18. Возможности торакоскопии в диагностике и лечении синдрома плеврального выпота / В.В. Лищенко, Д.А. Зайцев, И.Е. Волков и др. // Вестник Ивановской медицинской академии. – 2010. - Т.15, №4. – С. 34-37.

19. Волченко Н.Н. Диагностика злокачественных опухолей по серозным экссудатам / Н.Н. Волченко, О.В. Борисова. - ГЭОТАР-Медиа, 2018. – 144 с.
20. Выпотные жидкости / В.В. Долгов, И.П. Шабалова, И.И. Миронова и др. - М., 2006. – 161 с.
21. Гафаров Д.А. Оценка индекса коморбидности Чарлсона у пациентов с фибрилляцией предсердий в зависимости от возраста / Д.А. Гафаров, Д.З. Кокошвили // Материалы Международной Научно-Практической Конференции МЦНС «Наука и Просвещение». – 2016. – С. 328–330.
22. Гендлин Г.Е. Хроническая сердечная недостаточность и риск онкологических заболеваний: существует ли взаимосвязь? / Г.Е. Гендлин, Е.Е. Рязанцева // Атмосфера. Новости Кардиологии. – 2013. - №4. – С. 21–24.
23. Глузман Д.Ф. Диагностическая иммуноцитохимия опухолей / Д.Ф. Глузман, Л.М. Скляренко, В.А. Надгорная, И.А. Крячок. - Киев, 2003. – 156 с.
24. Горохова Е.М. Плевриты / Е.М. Горохова. – М., 1978. – 18с.
25. Горячев А.Н. Компьютерная морфометрия фаций сыворотки крови при клиновидной дегидратации при экспериментальном диабете / А.Н. Горячев, С.А. Калашникова, В.В. Новочадов // Вестник новых медицинских технологий. – 2008. - Т. 15, №1. – С. 22-24.
26. Дифференциальная цитологическая диагностика плевральной жидкости при плевритах различной этиологии / О.В. Григоруц, С.В. Дударенко, В.Н. Эллиниди, Л.М. Базулина // Вестник Российской военно-медицинской академии. 2014. – Т.45, №1. – С. 99–104.
27. Евсина О.В. Качество жизни в медицине – важный показатель состояния здоровья пациента (обзор литературы) / О.В. Евсина // Личность в меняющемся мире: здоровье, адаптация, развитие. – 2013. - №1. – С. 119-133.
28. Ермолаева А.Г. Ошибки цитологической диагностики рака основных локализаций и пути их предупреждения: дис. ... канд. мед. наук. М., 1995.

29. Жестков К.Г. Роль и место талька в лечении злокачественного плеврита / К.Г. Жестков, Р.Т. Ядута // Хирургия. Журн. им. Н.И. Пирогова. – 2016. - №1, вып.2: Торакальная хирургия. – С. 40-44.
30. Игонин В.А. Дифференциальная диагностика плевральных выпотов / В.А. Игонин, А.А. Дмитращенко, М.И. Ахиев и др. // Клиническая медицина. – 2009. - №7. – С. 56-59.
31. Изюмов М.С. Сравнительная морфологическая оценка реакции плевральных листков и интерстициальной ткани легких в эксперименте у крыс на различные химические агенты / М.С. Изюмов, В.В. Булынин, А.М. Бобровских // Перспективы науки и образования. – 2018. – Т.2, № 2. - С. 262-266.
32. Изюмов М.С. Сравнительная морфологическая оценка эффективности плевродеза растворами перекиси водорода и тальком / М.С. Изюмов, В.В. Булынин, А.М. Бобровских // Вестник экспериментальной и клинической хирургии. - 2017. - Т. 10, № 2. - С. 123-129.
33. Изюмов М.С. Сравнительная морфологическая оценка эффективности плевродеза растворами натрия бикарбоната, хлоргексидина и 5-фторурацила / М.С. Изюмов, В.В. Булынин, А.М. Бобровских // Вестник новых медицинских технологий. - 2017. - № 3. - С. 98-108.
34. Ищенко Б.И. Лучевая диагностика для торакальных хирургов: руководство для врачей / Б.И. Ищенко, Л.Н. Бисенков, И.Е. Тюрин. – СПб.: ДЕАН, 2001. – 343 с.
35. Кайзер Н.С. Коморбидность ВИЧ-инфекции и вирусных гепатитов / Н.С. Кайзер // Вестник Совета Молодых Ученых и Специалистов Челябинской Области. – 2016. – Т. 4, №15. – С. 46–48.
36. Каминская Г.О. Сопоставление некоторых биохимических маркеров в плевральной жидкости при плевритах различной этиологии / Г.О. Каминская, Р.Ю. Абдуллаев, И.Э. Степанян // Туберкулез и болезни легких. – 2014. - №11. – С. 42-47

37. Карлсон Арулдас Современные возможности улучшения диагностики и лечения рецидивирующих плевральных выпотов: дис. ...канд. мед. наук: 14.01.17. / Карлсон Арулдас. - СПб., 2018. – 105 с.
38. Кароли Н.А. Коморбидность у больных ХОБЛ: место кардиоваскулярной патологии / Н.А. Кароли, А.П. Ребров // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2009. №4. – С. 9-16.
39. Климанова З.Ф. Изменения клеток мезотелиомы в плевральном экссудате / З.Ф. Климанова // Арх. пат. - 1971. - № 2. - С. 54-58.
40. Клименко В.Н. Опухолевые плевриты: современный взгляд на проблему / В.Н. Клименко, О.В. Иванов // Вестник хирургии им. И.И. Грекова. – 2014. - №2. – С. 114-117.
41. Коморбидная патология в клинической практике. Клинические рекомендации / Р.Г. Оганов, И.Н. Денисов, В.И. Симаненков и др. // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2017. – Т.16. - №6. – С. 5-56.
42. Косарев В. Поражения легких, обусловленные воздействием лекарственных средств / В. Косарев, С. Бабанов // Врач. – 2012.- №11. – С. 9-12.
43. Краевой С.А. Диагностика по капли крови. Кристаллизация биожидкостей. Книга 1. Кристаллизация сыворотки крови методом открытой капли (угловая дегидратация) / С.А. Краевой, Н.А. Колтовой Н.А. – М., 2014, с.26-27
44. Лазарев С.М. Лечение плевритов злокачественной этиологии с использованием видеоторакоскопии / С.М. Лазарев, Д.В. Алказ // Вестник хирургии им. И.И. Грекова. – 2012. - №6. - С. 22-26.
45. Лазарев С.М. Оценка хирургического лечения пациентов со злокачественным плевральным выпотом / С. М. Лазарев, А.В. Решетов, О.В. Какышева // Вестник хирургии им. И.И. Грекова. – 2013. - №3. – С. 32-38.
46. Лебедева В.В. Клинические особенности сочетанного течения ВИЧ-инфекции и вирусных гепатитов В и С / В.В. Лебедева, А.Е. Палагута, П.В. Лебедева // Успехи современного естествознания. – 2007. – №8. – С. 39.

47. Лечебная тактика при плевральном выпоте различного объема / Лищенко В.В. и др. // Пульмонология. – 2011. - №1. – с. 46-49.
48. Мак-Каллок У.С. Логическое исчисление идей, относящихся к нервной активности / У.С. Мак-Каллок, В. Питтс // Автоматы / Под ред. К. Э. Шеннона и Дж. Маккарти. — М.: Изд-во иностр. лит., 1956. — С. 363—384.
49. Максимов С.А. Морфология твердой фазы биологических жидкостей как метод диагностики в медицине / С.А. Максимов // Бюллетень Сибирской Медицины. – 2007. – №4. – С. 80–85.
50. Маринич Т.В. Применение метода клиновидной дегидратации биологических жидкостей в клинике внутренних болезней / Т.В. Маринич, А.В. Борсуков, И.А. Пискунова // Научно-практический медицинский журнал Медицинские вести регионов. – 2007. - №2
51. Маскелл Н.А. Рекомендации Британского торакального общества (BTS) по обследованию взрослых больных с односторонним плевральным выпотом / Н.А. Маскелл, Р. Дж. Бутланд // Пульмонология. – 2006. - №2. - С. 13-26.
52. Наумова Л.А. Коморбидность: механизмы патогенеза, клиническое значение / Л.А. Наумова Л.А., О.Н. Осипова // Современные проблемы науки и образования [Электронный ресурс] – 2016. – № 5. Режим доступа: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=25301> (дата обращения: 11.01.2019).
53. Недомолкина С.А. Взаимовлияние ХОБЛ и сахарного диабета 2 типа: факторы риска и механизмы развития / С.А. Недомолкина, О.В. Великая, В.И. Золоедов, Т.М. Черных // Современные проблемы науки и образования [Электронный ресурс]. – 2016. – № 2. Режим доступа <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=24165> (дата обращения: 14.01.2019).
54. Николаева О. Д. Эффективность лечения пациентов с туберкулезом легких в сочетании с заболеваниями органов пищеварения / О.Д. Николаева // Укр. Мед. Часопис. - 2005. – Т.47, № 3. - С. 19-21.

- 55.Новик А.А. Руководство по исследованию качества жизни в медицине. 2-е издание/ под ред. Акад. РАМН Ю.Л. Шевченко / А.А. Новик, Т.И. Ионова. - М.: ЗАО «Олма Медиа Групп», - 2007. - 320 с.
- 56.Овчаренко С.И. Плевральный выпот: вопросы диагностики / С. И. Овчаренко, Е.А. Сон // Справочник поликлинического врача. – 2009. - №2.- С. 31-36
- 57.Оценка эффективности нового ультразвукового метода количественного определения жидкости в плевральной полости / В.В. Базылев, Р.М. Бабуков, А.М. Фаткабратова, Ф.Л. Бартош // Медицинская визуализация. - 2018. - №1. - С. 52-56.
- 58.Панкреатогенное поражение плевры и легкого / И.В. Маев, Д.Т. Дичева, Е.В. Жилиев, Т.А. Бурагина // Consilium Medicum. – 2009. – Т.11, №3. – С. 27-31.
- 59.Панкреатогенный плеврит как осложнение хронического рецидивирующего панкреатита с формированием свища / А.И. Киселев, И.И. Данциг, Г.С. Сабурова, Э.А. Синявский // Вестн. хир. - 2009. - №2. – С. 101-102.
- 60.Плаксин С. А. Химический плевродез тальком, бетадином и глюкозой в лечении резистентных плевральных выпотов / С.А. Плаксин, Е.Г. Шаршавина // Известия Самарского научного центра РАН. - 2014. - №5. – С.1301-1304.
61. Плевральные выпоты. Учебное пособие / С.Б. Шустов, В.Л. Баранов, Б.Б. Удальцов и др. – СПб.: ВМедА, 2006. – 96 с.
- 62.Плевральные осложнения панкреатита / А.А. Акимов, С.Н. Стяжкина, А.А. Валинуров и др. // Здоровье и образование в XXI веке. - 2018. - №3.
- 63.Плевральный выпот у больных раком легкого: неинвазивная и инвазивная диагностика / А. Акопов, В. Егоров, В. Вардамов и др. // Врач. - 2011. - №12. – С. 59-62.
- 64.Плеврит в практике интерниста: учеб.пособие для студентов/ сост.: Л.В. Бурухина, А.Е. Ширинкина; Пермь, 2011. -111 с.
- 65.Повзун А.С. Коморбидность у пациентов с ревматоидным артритом / А.С. Повзун // Материалы Всероссийской Научно-Практической Конференции. – 2008. - № 78. – С. 132.

- 66.Подгурская Е.П. Современный взгляд на особенности плевральных выпотов различного генеза / Е.П. Подгурская // Клиническая медицина. – 2008. - №5. - С. 61-63.
- 67.Попкова А.С. Коморбидность сахарного диабета типа II и хронической обструктивной болезни легких / А.С. Попкова // Вестник последипломного медицинского образования. - 2016. - № 4.- С.50-55.
- 68.Пульмонология: нац. Руководство: крат. Изд. / под. Ред. А.Г. Чучалина, - М.; ГЭОТАР-Медиа, 2016. - 782с.
- 69.Розенштраух Л.С. Рентгенодиагностика плевритов / Л.С. Розенштраух, М.Г. Виннер. - М., 1968.
- 70.Роль коморбидной патологии в хирургии / С. Н. Стяжкина, К.В. Журавлев, А.В. Леднева и др. // International Journal of Applied and Fundamental Research. – 2017. - №8. – С. 27–29.
- 71.Скворцова Е.С. Инфильтративный туберкулез легких, язвенная болезнь желудка и ВИЧ-инфекция (коморбидность и мультиморбидность заболеваний) / Е.С. Скворцова, Е.А. Бородулина // Туберкулез и Болезни Легких. – 2016. – Т. 94, №12. – С. 62–66.
- 72.Собенников В.С. Соматизация и психосоматические расстройства: монография / В.С. Собенников, Ф.И. Белялов. – Иркутск: РИО ИГИУВа, 2010. – 230 с.
73. Способ лечения плевропульмональных осложнений у больных панкреонекрозами. Патент РФ на изобретение №20041387 / И Н Климович, Г И Жидовинов, И Ф Ярошенко и др // Бюл ФИПС - 2006. - №31 - С 24-25.
- 74.Субботин В.М. Спонтанный разрыв пищевода. Клиника, диагностика, лечение / В.М. Субботин, С.А. Плаксин С.А. // Вестник хирургической гастроэнтерологии. - 2013. - № 2. - С. 30-34.
- 75.Тарасов В.А. Дифференциальная диагностика и лечение плеврального выпота: учебное пособие / В.А. Тарасов, И.В. Львов, Ю.К. Шаров, М.К. Калеченков. - Изд-во СПбМАПО, 2008. - с. 1-36

76. Тареев Е.М. Поражение легких при системных васкулитах / Е.М. Тареев, В.А. Насонова // Сов. мед. – 1957. – №8. С. 3 - 8.
77. Трахтенберг А.Х. Возможности видеоторакоскопии в онкологической клинике / А.Х. Трахтенберг, В.В. Соколов, О.В. Пикин // Российский онкологический журнал. – 2007. – № 4. – С. 7–12.
78. Трефильева Е.И. Эндоскопическая диагностика заболеваний верхних отделов желудочно-кишечного тракта у больных на поздних стадиях ВИЧ-инфекции с активной формой туберкулеза легких: Автореф. . канд. мед. наук. - М., 2012. - 24 с.
79. Ультразвуковое исследование в дифференциальной диагностике плевритов / А.Н. Лотов, Л.В. Успенский, Ю.В. Павлов, И.М. Королева // Хирургия. – 2000. – №2. – С. 41-45.
80. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению туберкулезного плеврита / Н.Л. Карпина Н.Л., И.А. Васильева, С.Н. Скорняков и др. – М., 2014. – 33 с.
81. Федоров И.В. Осложнения эндоскопической хирургии / И.В. Федоров, Е.И. Сигал, М.В. Бурмистров. - Казань, 2017, с.230-241.
82. Фенотипический анализ лимфоцитов плеврального экссудата у больных плевритами различной этиологии / Г.В. Диденко, Т.В. Ванеева, Г.А. Космиади и др. // Проблемы туберкулеза и болезней легких. – 2003. – №8. – С. 47-49.
83. Филиппов В.М. Кристаллографический метод исследования мочи / В.М. Филиппов, Т.Н. Полишко // [Электронный ресурс]. – 2007. Режим доступа [http://www.rusnauka.com/20\\_PRNiT\\_2007/Medecine/23884.doc.htm](http://www.rusnauka.com/20_PRNiT_2007/Medecine/23884.doc.htm). (Дата обращения 14.02.2019).
84. Фурса Е.В. Торакоскопические и мини-инвазивные операции в лечении туберкулеза / Е.В. Фурса, К.Г. Жестков, О.В. Ловачева // Туберкулез сегодня: материалы VII Российского съезда фтизиатров. - 2003. - С. 318-319.

85. Хирургическое лечение рака легкого, осложненного параканкрозными воспалительными изменениями / Л.Н. Бисенков, С.А. Шалаев, И.М. Кузнецов и др. // Вестник Хирургии имени И.И. Грекова. – 2006. – Т.165, №3. – С. 11–14.
86. Ховасова Н.О. Оптимизация лечения коморбидных состояний терапевтического профиля у хирургических больных: автореф. канд. мед. наук. – М., 2012 - 24 с.
87. Ходош Э.М. Этиология плеврального выпота: диагностический алгоритм / Э.М. Ходош // Пульмонология. – 2008. – Т.5. – С. 114-118.
88. Хроническая ишемия почек как причина плеврального выпота / А.Л. Акопов, Д.В. Семенов, А.В. Карев и др. // Пульмонология. – 2008. - Т.2. - С. 126-127.
89. Цепаев Г.Н. Эндоскопическая диагностика и тактика лечения экссудативного плеврита: автореф.канд.дис. / Г.Н. Цепаев; Пермь, 1999. - 28с.
90. Черных А.В. Рак лёгкого осложненный параканкрозом: подходы к диагностике и тактика лечения / А.В. Черных // Науч. – мед. вестн. Центрального Черноземья: ежеквартальный науч. – практ. журн. - 2009. - №37. – С.56-63.
91. Шабалин В.Н. Фундаментальные основы самоорганизации биологических жидкостей / В.Н. Шабалин, С.Н. Шатохина, В.В. Шабалин // Функциональная морфология биологических жидкостей. Материалы III Всероссийской научно-практической конференции. – Москва, 2004.
92. Шатохина С.Н. Морфология биологических жидкостей - новое направление в клинической медицине / С.Н. Шатохина, В.Н. Шабалин // Альманах Клинической Медицины. – 2003. - №6. – С. 404–420.
93. Ширинкина А.Е. Оптимизация методов диагностики и лечения туберкулезного экссудативного плеврита: дис. ...канд. мед. наук. – СПб., 2007.
94. Эндоскопическая торакальная хирургия / А.М. Шулутко и др. – М.: Медицина, 2006.
95. Ядута Р.Т. Лечение метастатического плеврита: критерии выбора хирургической тактики / Р.Т. Ядута, К.Г. Жестков, Б.Г. Барский // Врач скорой помощи. - 2015. - № 1. - С. 23-26.

96. Яицкий Н.А. Хирургическое лечение рака легкого, осложненного плевральным выпотом / Н.А. Яицкий // Вестник хирургии им. И.И. Грекова. – 2012. – №6. – с. 19-21.
97. A case of mediastinal pancreatic pseudocyst successful with somatostatin analogue / H. Suga, O. Tsuruta, Y. Okabe et al. // The Kurume Medical Journal. – 2005. – Vol. 52, №4. – P. 161-164.
98. A Five-Year Study of Intrapleural Fibrinolytic Therapy in Loculated Pleural Collections / M.S. Barthwal, V. Marwah, M. Chopra et al. // Indian J Chest Dis Allied Sci. – 2016. Vol. 58, №1. – P. 17-20.
99. A randomized comparison of indwelling pleural catheter and doxycycline pleurodesis in the management of malignant pleural effusions / J.B. Jr. Putnam, R.W. Light, R.M. Rodriguez et al. // Cancer. – 1999. – Vol.86, №10. – P. 1992-9.
100. A retrospective study of 157 hospitalized cats with pancreatitis in a tertiary care center: clinical, imaging and laboratory findings, potential prognostic markers and outcome / R. Nivy, A. Kaplanov, S. Kuzi et al. // J. Vet. Intern. Med. – 2018. – Vol.32, №6. – P. 1874-1885.
101. A study of loculated tuberculous pleural effusions treated with intrapleural urokinase / C. Viedma, M.J. Lorenzo Dusa, A. González-Molinab, J.L. Sanchis Aldása // Respiratory Medicine. – 2006. – Vol. 100, №11. – P. 2037 – 2042.
102. ACC/AHA guidelines for perioperative cardiovascular evaluation for noncardiac surgery // Circulation. - 1996. - V. 93. - P. 1280 – 1317.
103. Afessa B. Pleural effusions and pneumothoraces in AIDS / B. Afessa // Curr. Opin. Pulm. Med. – 2001. – Vol.7, №4. – P. 202-9.
104. Ajmera A.V. Mediastinal extension of pancreatic pseudocyst: a case with review and management guidelines // A. V. Ajmera, T.A. Judge // Am. J. Ther. – 2012. – Vol. 19, №5. – P. 152-156.
105. Amyloidosis presenting as bilateral transudative pleural effusions with normal cardiac investigations: a case report / J.H. Briggs, W.G. Singleton, M.M. Burke et al. // Cases J. – 2009. – Vol. 21, №2. – P. 6963.

106. An observational study on safety and efficacy of povidone-iodine for pleurodesis in cancer patients / A. Makkar, S. Patni, A. Khan et al. // *South Asian J Cancer*. – 2018. – Vol.6, №2. – P. 79–80.
107. Anatomic pathways of peripancreatic fluid draining to mediastinum in recurrent acute pancreatitis: visible human project and CT study [Электронный ресурс] / H. Xu, X. Zhang, A. Christe et al. // *PLoS One*. – 2013. Vol. 8, №4. – P. e62025. – Режим доступа <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0062025>. – (Дата обращения 21.05.2018.)
108. Associations of microvascular dysfunction with cardiovascular outcomes: The cardiac, endothelial function and arterial stiffness in ESRD (CERES) cohort / A. Ayer, C. Mills, C. Donovan et al. // *Hemodial Int*. – 2019. - Vol. 23, №1. – P. 58-68.
109. Avci E. Important Biomarkers that Play a Role in the Chronic Obstructive Pulmonary Disease Process / E. Avci, G.A. Avci // *J Med Biochem*. – 2018. – Vol. 37, №1. – P. 46-53.
110. Backpropagation Applied to Handwritten Zip Code Recognition, Neural Computation / B. LeCun, J.S. Boser, D. Denker et al. // *Winter*. – 1989. – Vol. 1, №4. – P. 541-551.
111. Bardia A. Mediastinal pancreatic pseudocyst with acute airway obstruction / A. Bardia, N. Stoikes, N.W. Wilkinson et al. // *Journal of Gastrointestinal Surgery*. – 2006. – Vol. 10, №1. – P. 146-150.
112. Bartlett J.G. Medical Management of HIV Infection / J. G. Bartlett, J. E. Gallant, P. A. Pham // *Valent Publ*. – 2012. – P. 528.
113. Bernardi E. A. Endothelial function in COPD is in an intermediate position between healthy subjects and coronary artery disease patients and is related to physical activity / E.A. Bernardi, C. Merlo, A. Cogo // *Lung*. – 2018. Vol.196, №6. – P. 669-672.
114. Bhatnagar R. Treatment of complicated pleural effusions in 2013 / R. Bhatnagar, N.A. Maskell // *Clin Chest Med*. – 2013. – Vol. 34. – P. 47-62.

115. Boyle B. A. Recent advances in the management and treatment of GI and hepatic diseases associated with HIV: Part I // *AIDS Read.* - 2001. - Vol. 11, № 7. - P. 354-363.
116. BTS guideline for the investigation and management of malignant pleural mesothelioma [электронный ресурс] / I. Woolhouse, L. Bishop, L. Darlison et al. // *BMJ Open Respiratory Research.* - 2018. - Vol. 5, №1. - Режим доступа: <https://bmjopenrespres.bmj.com/content/5/1/e000266>. - (Дата обращения: 02.03.2019).
117. BTS guidelines for the management of malignant pleural effusions / G. Antunes, E. Neville, J. Duffy et al. // *Thorax.* - 2003. - Vol. 58, №2. - P. 29-38.
118. Buysens P. Multiscale Convolutional Neural Networks for Vision-Based Classification of Cells / P. Buysens, A. Elmoataz, O. Lézoray // *Computer Vision – ACCV 2012 Lecture Notes in Computer Science.* - 2013. - P. 342–352.
119. Cameron A.E.P. // *Eur. J. Surg.* — 1998. — V. 164, N 4 (Suppl.). — P. 33—35. Gossot D., Aidan K., Cattan P., Grozier F. // *Surg. Endosc.* — 1998. — V. 12, N 5. — P. 526.
120. Can ultrasound guidance reduce the risk of pneumothorax following thoracentesis? / A. Perazzo, P. Gatto, C. Barlascini et al. // *J Bras Pneumol.* - 2013. - Vol. 40, №1. - P. 6-12.
121. Cardiac compromise due to pancreatic mediastinal pseudocyst / M.H. Tan, G. Kirk, P. Archibold P. et al. // *European Journal of Gastroenterology & Hepatology.* - 2002. - Vol. 14, №11. - P. 1279-1282.
122. Chang Y.C. Thoracoscopic drainage of ascending mediastinitis arising from pancreatic pseudocyst / Y.C. Chang, C.W. Chen // *Interactive CardioVascular and Thoracic Surgery.* - 2009. - Vol. 9, №1. - P. 144-145.
123. Chemocauterization with trichloroacetic acid in congenital and recurrent tracheoesophageal fistula: a minimally invasive treatment / Y. Lelonge, F. Varlet, P. Varela et al. // *Surg Endosc.* - 2016. - Vol. 30, №4. - P. 1662-6.

124. Chen Y. Novel treatment for chylothorax after esophagectomy with 50% glucose pleurodesis / Y. Chen, C. Li, L. Xu // *Ann. Vasc. Surg.* - 2010. – Vol. 24, №5. – P. 694. e9-13.
125. Chronic obstructive pulmonary disease and cerebrovascular diseases: functional and clinical aspect of comorbidity / B.I. Geltser, I.G. Kurpatov, V.N. Kotelnikov et al. // *Ter Arkh.* – 2018. – Vol. 90, №3. – P. 81-88.
126. Chrysanthis M.G. Autofluorescence videothoracoscopy in exudative pleural effusions: preliminary results / M.G. Chrysanthis, J.P. Janssen // *Eur. Respir J.* – 2005. – V.26, № 6. – P.989–92.
127. Cobanoglu U. A novel approach for preventing recurrence of malign pleural effusion: early phase pleurodesis / U. Cobanoglu, O. Kemik, S. Celik, F. Sayir // *Arch Med Sci.* – 2018. – Vol.14, №6. – P. 1404-1415.
128. Co-morbidity contributes to predict mortality of patient with chronic obstructive pulmonary disease / A.R. Antonelli Incalzi, L. Fuso, M. DeRosa et al. // *Eur Respir J.* – 1997. – Vol. 10, №12. – P. 2794-800.
129. Competence in pleural procedures / P. Carlucci, M. Trigiani, P.A. Mori et al. // *Panminerva Med.* – 2018. – Vol. 4. – P. 31-36.
130. Contemporary Concise Review 2018: Lung cancer and pleural disease / F.M. Conway, J.L. Garner, C.M. Orton et al. // *Respirology.* – 2019. – P. 1-8.
131. Cost-effectiveness of indwelling pleural catheter compared with talc in malignant pleural effusion / J.A.P. Olfert, E.D. Penz, B.J. Manns et al. // *Respirology.* – 2016. – Vol. 22, №4. – P. 1-7.
132. Current practices in the management of malignant pleural effusions: a survey among members of the European Society of Thoracic Surgeons / M. Scarcia, E. Caruanab, L. Bertolaccini et al. // *Interact CardioVascular and Thoracic Surgery.* - 2017. – Vol. 24, №3. – P. 414-417.

133. D'Agostino H.P. Physiology, Pleural Fluid / H.P. D'Agostino, M.A. Edens // StatPearls Publishing. – 2019. [электронный ресурс] <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30020725> (дата обращения 02.02.2019.).
134. Das S.K. A study of comparison of efficacy and safety of talc and povidone iodine for pleurodesis of malignant pleural effusions / S.K. Das, S.K. Saha, A. Das et al. // J. Indian Med. Assoc. – 2008. - Vol.106, №9. - P. 589-590, 592.
135. Defining comorbidity: implications for the understanding of health and health services / J.M. Valderas, B. Starfield, B. Sibbald et al. // Ann. Fam. Med. – 2009. – Vol. 7, №4. – P. 357–363.
136. Derivation and validation of a CT scan scoring system for discriminating malignant from benign pleural effusions / J.M. Porcel, M. Pardina, S. Bielsa et al. // Chest. – 2015. – Vol. 147, №2. – P. 513-519.
137. Desai N. R. Diagnosis and management of malignant pleural effusions: State of the art in 2017 / N. R. Desai, H. Lee // J. Journal of Thoracic Disease. – 2017. – Vol. 9, №7. – P. S1111–S1122.
138. Development and validation of response markers to predict survival and pleurodesis success in patients with malignant pleural effusion (PROMISE): a multicohort analysis / I. Psallidas, N.I. Kanellakis, S. Gerry et al. // The Lancet Oncology. – 2018. Vol. 19. №7. – P. 930-939.
139. Dexamethasone for Parapneumonic Pleural Effusion: A Randomized, Double-Blind, Clinical Trial / A. Tagarro, E. Otheo, F. Baquero-Artigao et al. // J Pediatr. – 2017. – Vol. 185. – P. 117-123.
140. Dhebri A.R. Nonsurgical management of pancreaticopleural fistula / A.R. Dhebri, N. Ferran // Journal of the pancreas. – 2005. – Vol. 6, №2. – P. 152-61.
141. Diagnostic value of medical thoracoscopy for undiagnosed pleural effusions / R.L. Chen, Y.Q. Zhang, J. Wang et al. // Exp Ther Med. – 2018. – Vol. 16, №6. – P. 4590-4594.
142. Direct-acting antiviral agents improved nephrotic syndrome associated with refractory pleural effusion and ascites caused by hepatitis C virus-related

- nephropathy: a case report / M. Yamato, K. Arai, H. Takatori et al. // *Nihon Shokakibyō Gakkai Zasshi*. – 2017. – Vol.114, №6. – P. 1031-1038.
143. Does Sericin, as a Novel Pleurodesis Agent, Have Higher Effectiveness Compared to Talcum Powder, Doxycycline, and Silver Nitrate Pleurodesis? [Электронный ресурс] / A. Yazicioglu, S. Uysal, T. Sahinoglu et al. // *Arch Bronconeumol*. – 2018. – Режим доступа <http://www.archbronconeumol.org/en-linkresolver-does-sericin-as-novel-pleurodesis-S0300289618303600>. – (Дата обращения 01.02.2019.).
144. Drescher R. Mediastinal pancreatic pseudocyst with isolated thoracic symptoms: a case report / R. Drescher, O. Koster // *Lukas Journal of Medical Case Reports*. – 2008. – Vol. 2, №1. – P. 180.
145. Duysin B.X. How i explore a pleural disease? / B.X. Duysin, J.L. Corhay, D. Nguyen, R. Louis // *Rev. Med. Liege*. – 2008. – Vol. 63, №10. – P. 615-623.
146. EACTS expert consensus statement for surgical management of pleural empyema // M. Scarcia, U. Abah, P. Solli et al. // *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. – 2015. – Vol. 48, №5. – P. 642-53.
147. Effect of an indwelling pleural catheter vs chest tube and talc pleurodesis for relieving Dyspnea in patients with malignant pleural effusion / H.E. Davies, E.K. Mishra, B.S. Kahan et al. // *JAMA*. – 2012. – Vol.307, № 22. – P. 2383–9.
148. Effect of an Indwelling Pleural Catheter vs Talc Pleurodesis on Hospitalization Days in Patients With Malignant Pleural Effusion: The AMPLE Randomized Clinical Trial / R. Thomas, E.T.H. Fysh, N.A. Smith et al. // *The Journal of the American Medical Association*. – 2017. – Vol. 318, №19. – P. 1903–1912.
149. Efficacy and cost of video-assisted thoracoscopic partial pleurectomy versus talc pleurodesis in patients with malignant pleural mesothelioma (MesoVATS): an open-label, randomised, controlled trial / R.C. Rintoul, A.J. Ritchie, J.G. Edwards et al.; MesoVATS Collaborators // *Lancet*. – 2014. – Vol. 384, №9948. – P. 1118-27.

150. Efficacy and safety of Indwelling pleural catheters in management of hepatic hydrothorax: a systematic review of literature / M. A. Baig, M. B Majeed, B.M. Attar et al. // *Cureus*. – 2018. Vol. 10, №8. – P. 3110.
151. Efficacy of sonographic and biological pleurodesis indicators of malignant pleural effusion (SIMPLE): protocol of a randomised controlled trial [электронный ресурс] / I. Psallidas, H.E.G. Piotrowska, A. Yousuf et al. // *BMJ Open Respiratory Research*. – 2017. – Vol. 4, №1. – P. e000225. - Режим доступа <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5708313/>. – (Дата обращения 01.03.2018).
152. Endoscopic management of pancreatic duct disruption with large mediastinal pseudocyst / V. Ortiz, M.N. Yousaf, T. Muniraj et al. // *VideoGIE*. – 2018. – Vol. 3, №5. – P. 162-165.
153. Endoscopic management of pancreatic pseudocyst atypical locations / D.K. Bhasin, S.S. Rana, M. Nanda et al. // *Surgical Endoscopy and Other Interventional Technique*. – 2010. – Vol. 24, №5. – P. 108.
154. Endoscopic ultrasound-guided transesophages drainage of mediastinal pancreatic pseudocyst / A. Saftoiu, T. Ciurea, D. Dumitrescu, Z. Stoica // *Endoscopy*. – 2006. – Vol. 38, №5. – P. 538-539.
155. Evaluation and management of pancreaticopleural fistula / Y. Tajima, R. Tsutsumi, T. Kuroki et al. // *Surgery*. – 2006. – Vol. 140, №5. – P. 773-778.
156. Extended Clavien-Dindo classification of surgical complications: Japan Extended Clavien - Dindo classification of surgical complications: Japan Clinical Oncology Group postoperative complications criteria / H. Katayama, Y. Kurokawa, K. Nakamura et al. // *Surgery Today*. – 2015.
157. Ferreiro L. Diagnosis and Management of Pleural Transudates / L. Ferreiro, J.M. Porcel, L. Valdés // *Arch Bronconeumol*. – 2017. – Vol. 53, №11. – P. 629-636.
158. Ferreiro L. Management of Parapneumonic Pleural Effusion in Adults / L. Ferreiro, M.E. San José, L. Valdés // *Arch Bronconeumol*. – 2015. - Vol. 51, №12. – P. 637-46.

159. Fontecha Ortega M. Pleural Effusion: A Rare Manifestation of Sarcoidosis / M. Fontecha Ortega, S.J. Rodríguez Álvarez, J.L. García Satué // Arch Bronconeumol. – 2017. – Vol. 53, №3. – P. 170-171.
160. Fortin M. Procedures performed during hospitalizations for malignant pleural effusions: data from the 2012 National Inpatient Sample / M. Fortin, N. Taghizadeh, A. Tremblay // Respiration. – 2018. – Vol. 95, №4. – P. 228-234.
161. Froudarakis M.E. Medical thoracoscopy: the green shapes of grey / M.E. Froudarakis // Chest. – 2015. – Vol. 147, №4. – P. 869–71.
162. Froudarakis M.E. Pleural effusion in lung cancer: more questions than answers / M.E. Froudarakis // Respiration. – 2012. Vol. 83, №5. – P.367–76.
163. Genc O. The long-term morbidity of pleuroperitoneal shunts in the management of recurrent malignant effusions / O. Genc, M. Petrou, G. Ladas, P. Goldstraw // Eur J Cardiothorac Surg. – 2000. – Vol. 18, №2. – P.143-6.
164. Genetic profiling of putative breast cancer stem cells from malignant pleural effusions [Электронный ресурс] / V. Tiran, S. Stanzer, E. Heitzer et al. // PLoS ONE. – 2017. – Vol. 12, №4. – P. e0175223. – Режим доступа <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0175223>. - (Дата обращения 21.05.2018.).
165. Gilart J. L. F. Pleurodesis in the treatment of pneumothorax and pleural effusion / J. L. F. Gilart // Monaldi Archives for Chest Disease. – 2013. – Vol. 79, №2. – P. 81–86.
166. Godazandeh, G. Pleurodesis with povidone-iodine as an effective procedure in management of patients with malignant pleural effusion / G. Godazandeh, N.H. Qasemi et al. // Thorac. Dis. – 2013. – Vol. 5, №2. – P.141-144.
167. Goodfellow I., Bengio Y., Courville A. Deep learning.: MIT Press, 2017.
168. Grijalva C.G. Emergence of parapneumonic empyema in the USA / C.G. Grijalva, Y. Zhu , J.P. Nuorti, M.R. Griffin // Thorax. – 2011. – Vol. 66, №8. – P. 663-8.

169. Groot V. How to measure comorbidity: a critical review of available methods / V. Groot, H. Beckerman, G.J. Lankhorst, L.M. Bouter // *J Clin Epidemiol.* - 2003. – Vol. 56, №3. - P. 221-9.
170. Halder P. Isolated mediastinal pseudocyst of the pancreas / P. Halder, K.C. Mandal, B. Debnath, S. Mukherjee // *Indian Pediatrics.* – 2018. – Vol. 55, №3. – P. 251-253.
171. Hashemzadeh, S. Pleurodesis by erythromycin, tetracycline, Aerosil tm 200, and erythromycin plus Aerosil tm 200 in a rat model: a preliminary study / S. Hashemzadeh, K. Hashemzadeh, K. Mamaghani et al. // *Daru.* - 2012. - Vol. 20, №1. - P. 79.
172. Hepatic hydrothorax: clinical review and update on consensus guidelines / R.K. Al-Zoubi, M. Abu Ghanimeh, A. Gohar et al. // *Hosp. Pract.* – 2016. – Vol. 44, №4. – P. 213-223.
173. Hillerdal G. Yellow nail syndrome: treatment with octreotide / G. Hillerdal // *Clin Respir J.* – 2007. – Vol.1, №2. – P. 120-1.
174. Hou F. Effectiveness and Safety of Pleurodesis for Hepatic Hydrothorax: A Systematic Review and Meta-Analysis / F. Hou, X. Qi, X. Guo // *Dig Dis Sci.* – 2016. – Vol. 61, №11. – P. 3321-3334.
175. Ibrahim I. M. Povidone-iodine pleurodesis versus talc pleurodesis in preventing recurrence of malignant pleural effusion / I.M. Ibrahim, A.L. Dokhan, A. El-Sessy, M. F. Eltaweel // *Journal of Cardiothoracic Surgery.* – 2015. - Vol. 10, №1.
176. Important prognostic factors for survival in patients with malignant pleural effusion / M.M. Zamboni, C.T. da Silva, R. Baretta et al. // *BMC Pulm Med.* – 2015. – Vol. 15. – P. 29.
177. Incidence and risk factors of iatrogenic pneumothorax after thoracentesis in emergency department settings / H. Y. Cho, B.S. Ko, H.J. Choi et al. // *Journal of Thoracic Disease.* – 2017. – Vol.9, №10. – P. 3728–3734.

178. Indwelling tunneled pleural catheters for refractory hepatic hydrothorax in patients with cirrhosis: a multicenter study // S. Shojaee, N. Rahman, K. Haas et al. // *Chest*. – 2019. – Vol. 155, №3. – P. 546-553.
179. Influence of HIV virus in the hospital stay and the occurrence of postoperative complications classified according to the Clavien-Dindo classification and in comparison, with the Charlson Comorbidity Index in patients subjected to urologic and general surgery operations. Our preliminary results / D. Dimitroulis, G. Karaolani, I. Katafigiotis et al. // *Arch Ital Urol Androl*. – 2017. – Vol. 89, №2. – P. 125-129.
180. Interferon gamma for diagnosing tuberculous pleural effusions / S. Wongtim, U. Silachamroon, K. Ruxrungham, V. Udompanich // *Thorax*. – 1999. – Vol.54, №10. – P. 921-924.
181. Intrapleural fibrinolysis for the treatment of indwelling pleural catheter-related symptomatic loculations: a multicenter observational study / R. Thomas, F. Piccolo, D. Miller et al. // *Chest*. – 2018. – Vol. 148, №3. – P. 746-751.
182. Involvement of Oxidative Stress in COPD / C. Marginean, M.S. Popescu, M. Vladaia et al. // *Curr Health Sci J*. – 2018. – Vol. 44, №1. – P. 48-55.
183. Kadam U.T. Clinical multimorbidity and physical function in older adults: a record and health status linkage study in general practice / U.T. Kadam U.T., P.R. Croft; North Staffordshire GP Consortium Group // *Fam Pract*. – 2007. - Vol. 24, №5. – P. 412-9.
184. Kara M. The use of single incision thoracoscopic pleurectomy in the management of malignant pleural effusion / M. Kara, S. Alzafer, E. Okur, S. Halezeroglu // *Acta Chir Belg*. – 2013. – Vol. 113, №4. – P. 270-4.
185. Koppurapu V. A review of the management of complex para-pneumonic effusion in adults / V. Koppurapu, N. Meena // *J Thorac Dis*. – 2017. – Vol.9, №7. – P. 2135-2141.

186. Krochmal R. Patient evaluation for rapid pleurodesis of malignant pleural effusions / R. Krochmal, C. Reddy, L. Yarmus et al. // *Journal of Thoracic Disease*. – 2016. – Vol. 8, №9.
187. Kuźdżał J. Talc powder vs doxycycline in the control of malignant pleural effusion: a prospective, randomized trial / J. Kuźdżał, K. Sładek, D. Wąsowski et al. // *Med Sci Monit*. – 2003. – Vol. 9, №6. – P. 154-9.
188. Lai C.C. Diseases caused by nontuberculous mycobacteria in Asia / C.C. Lai, P.R. Hsueh // *Future Microbiol*. – 2014. – Vol. 9. – P. 93-106.
189. Large pancreatic pseudocyst penetrating into posterior mediastinum / A.R. Markowski, E. Brodalka, K. Guzinska-Ustymowicz et al. // *Pol Przegl Chir*. – 2017. Vol. 89, №4. – P. 41-47.
190. Lepus C.M. Updates in Effusion Cytology / C.M. Lepus // *Surg Pathol Clin*. – 2018. – Vol. 11, №3. – P. 523–544.
191. Li S. Respiratory manifestations of yellow nail syndrome: report of two cases and literature review / S. Li, H. Huang, K. Xu, Z.J. Xu // *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi*. – 2018. – Vol. 41, №3. – P. 201-206.
192. Light R.W. Parapneumonic effusions and empyema / R.W. Light // *Proc Am Thorac Soc*. – 2006. – Vol. 3, №1. – P. 75-80.
193. Light R.W. *Pleural disease*. 3<sup>rd</sup> ed. Baltimore: Williams & Wilkins: 1995.
194. Local anaesthetic thoracoscopy: British Thoracic Society pleural disease guideline 2010 / N.M. Rahman, N.J. Ali, G. Brown et al. // *Thorax*. – 2010. – Vol. 65, №2. – P. 1154-60.
195. MacEachern P. Pleural controversy: pleurodesis versus indwelling pleural catheters for malignant effusions / P. MacEachern, A. Tremblay // *Respirology*. – 2011. – Vol. 16, №5. – P. 747–54.
196. Magnetic resonance imaging and magnetic resonance cholangiopancreatography for diagnosis and pre-interventional evaluation of a fluid thoracic mass / A. Geier, F. Lammert, C. Garton et al. // *European Journal of Gastroenterology and Hepatology*. – 2003. – Vol. 15, №4. – P. 429-431.

197. Malignant pleural effusion and algorithm management / K. Zarogoulidis, P. Zarogoulidis, K. Darwiche et al. // *Journal of Thoracic Disease*. – 2013. – Vol. 5, №4. – P. 3–9.
198. Malignant pleural effusion: from bench to bedside / I. Psallidas, I. Kalomenidis, J.M. Porcel et al. // *European Respiratory Review*. – 2016. – Vol. 25, №140. - P. 189-198.
199. Malignant pleural effusions: review of treatment and our experience / L. Bertolaccini, C. Zamprogna, L. Barberis et al. // *Rev Recent Clin Trials*. – 2007. – Vol. 2, №1. – P. 21-5.
200. Malignant Pleural Mesothelioma: evaluation with CT, MR imaging, and PET / Z.J. Wang, G.P. Reddy, M.B. Gotway et al. // *Radiographics*. – 2004. – Vol. 24. – P. 105-19.
201. Management of benign pleural effusions using indwelling pleural catheters: a systematic review and meta-analysis / M. Patil, S.S. Dhillon, K. Attwood et al. // *Chest*. – 2017. – Vol. 151, №3. – P. 626-635.
202. Management of malignant pleural effusion associated with trapped lung syndrome / R.A. Qureshi, S.L. Collinson, R.J. Powell et al. // *Asian Cardiovasc Thorac Ann*. – 2008. – Vol.16, №2. – P. 120-3.
203. Management of malignant pleural effusion: a cost-utility analysis / M. Shafiq, K.D. Frick, H. Lee et al. // *J Bronchology Interv Pulmonol*. – 2015. – Vol. 22, №3. – P. 215-25.
204. Management of malignant pleural effusion: challenges and solutions / E. Penz, K. Watt, C.A. Hergott et al. // *Cancer Manag Res*. – 2017. – Vol. 9. – P. 229-241.
205. Management of malignant pleural effusions / American Thoracic Society // *Am J Respir. Crit. Care Med*. – 2000. – Vol. 162. – P. 1987-2001.
206. Management of Malignant Pleural Effusions. An Official ATS/STS/STR Clinical Practice Guideline / D.J. Feller-Kopman, C.B. Reddy, M.M. DeCamp et al. // *Am J Respir Crit Care Med*. – 2018. – Vol.198, №7. – P. 839-849.

207. Marchetti G.P. 100 years of thoracoscopy: historical notes / G.P. Marchetti, V. Pinelli, G.F. Tassi // *Respiration*. – 2011. Vol. 82, №2. – P. 187–92.
208. Markussen H. Health-related quality of life as predictor for mortality in patients treated with long-term mechanical ventilation / H. Markussen, S. Lehmann, R.M. Nilsen, G.K. Natvig // *BMC Pulm Med*. – 2019. – Vol. 19, №11. – P. 13.
209. Martinez-Ordaz J.L. Surgical treatment of pancreatic pseudocysts / J.L. Martinez-Ordaz, C. Toledo-Toral, N. Franco-Guerrero et al. // *Cirugia y Cirujanos*. – 2016. – Vol. 84, №4. – P. 288-291.
210. McCracken D.J. Malignant pleural effusions: management options / D.J. McCracken, J.M. Porcel, N.M. Rahman // *Semin Respir Crit Care Med*. – 2018. – Vol. 39, №6. – P. 704-712.
211. Meadiastinal pancreatic pseudocysts / K. Dąbkowski, A. Białek, M. Kukla et al. // *Clinical Endoscopy*. – 2017. – Vol. 50, №1. – P.76-80.
212. Mediastinal pancreatic pseudocyst - a case report and review of the literature / R. Gupta, J.C. Munoz, P. Garg et al. // *MedGenMed*. – 2007. – Vol. 9, №2. – P. 8.
213. Mediastinal pancreatic pseudocyst with pancreatic pleural effusion / M. Sasajima, H. Kawai, Y. Suzuki et al. // *KyobuGeka*. – 2017. – Vol. 70, №6. – P. 426-429.
214. Mediastinal Pseudocyst: Varied Presentations and management—Experience from a Tertiary Referral Care Centre in India / D. Segamalai, A.R. Abdul Jameel, N. Kannan et al. // *HPB Surgery*. – 2017. – P. 1-7.
215. Meriggi F. Malignant pleural effusion: still a long way to go / F. Merriggi // *Rev Recent Clin Trials*. – 2019. – Vol. 14, №1. – P. 4-10.
216. Mishra S.K. Mediastinal pseudocyst in acute on chronic pancreatitis / S.K. Mishra, P.K. Jain, S. Gupta // *Assoc. Physicians India*. – 2016. – Vol. 64, №3. – P. 80-81.
217. Moorthy N. Pancreaticopleural fistula and mediastinal pseudocyst – unusual presentation of acute pancreatitis / N. Moorthy, A. Raveesha, K. Prabhakar // *Annals of Thoracic Medicine*. -2007. – Vol.2, №3. – P. 122-123.

218. Mortality from HIV and TB coinfections is higher in Eastern Europe than in Western Europe and Argentina / D.N., HIV/TB Study Writing Group // AIDS. - 2009. - Vol. 23, №18. -P. 2485-2495.
219. Multimorbidity in general practice: prevalence, incidence, and determinants of co-occurring chronic and recurrent diseases / M. Akker, F. Buntinx, J.F. Metsemakers et al. // J. Clin. Epidemiol. - 1998. - Vol. 51. - P. 367- 375.
220. Murthy V. Medical thoracoscopy and its evolving role in the diagnosis and treatment of pleural disease / V. Murthy, J.L. Bessich // J Thorac Dis. – 2017. – Vol. 9, №2. – P. 1011-1021.
221. Mycobacterial infections in a large Virginia hospital, 2001-2009 / G. Satyanarayana, S.K. Heysell, K.W. Scully, E.R. Houpt // BMC Infect Dis. – 2011. – Vol. 11. – P. 113.
222. Neragi-Miandoab S. Malignant pleural effusion, current end evolving approaches for its diagnosis and management / S. Neragi-Miandoab // Lung Cancer. – 2006. – Vol. 54. – P. 1-9
223. Neto J.D. Efficacy and safety of iodopovidone pleurodesis in malignant pleural effusions / J.D. Neto, S.F. de Oliveira, S.P. Vianna // Respirology. – 2010. – Vol. 15, №1. – P. 115–118.
224. Nishiwaki M. Pancreaticopleural fistula resulting in formation of mediastinal pseudocysts / M. Nishiwaki, C. Mizuno, M. Mizuno, T. Shima // Intern Med. – 2018.
225. Nonmalignant Pleural Effusions: A Prospective Study of 356 Consecutive Unselected Patients / S.P. Walker, A.J. Morley, L. Staddon et al. // Chest. – 2017. – Vol. 151, №5. – P. 1099-1105.
226. Non-tuberculous mycobacterial pleurisy: an 8-year single-centre experience in Taiwan / C.C. Shu, L.N. Lee, J.T. Wang JT et al. // Int J Tuberc Lung Dis. – 2010. – Vol. 14. – P. 635-641.
227. Olah A. Cardiac tamponade as a complication of pseudocyst in chronic pancreatitis / A. Olah, A.S. Nagy, I. Racz, M.E. Gamal // Hepatogastroenterology. – 2002. – Vol. 49, № 44. – P. 564-566.

228. Olden A.M. Treatment of malignant pleural effusion: PleuRx catheter or talc pleurodesis? a cost-effectiveness analysis / A.M. Olden, R.J. Holloway // *Palliat Med.* – 2010. – V. 13; №1. – P. 59–65.
229. Omer A. Mediastinal extension of a pancreatic pseudocyst / A Omer, E. Engelman, J. McClain // *Radiol Case Rep.* – 2018. – Vol. 13, №6. – P. 1192-1194.
230. Optimal management of malignant pleural effusions (results of CALGB 3012) / T.L. Demmy, L. Gu, J.E. Burkhalter et al. // *J Nat Comp Canc Netw.* – 2012. – Vol. 10. – P. 975–82.
231. Optimizing management of pancreaticopleural fistulas / M. Wronski, M. Slodkowski, W. Cebulski et al. // *World Journal of Gastroenterology.* – 2011. – Vol. 17, №42. – P. 4696-4703.
232. OPTIMUM: a protocol for a multicentre randomised controlled trial comparing outpatient talc slurry via indwelling pleural catheter for malignant pleural effusion vs usual inpatient management [Электронный ресурс] / P. Sivakumar, A. Douiri, A. West, A. et al. // *BMJ Open.* – 2016. – Vol. 6, №10. – P. e012795. – Режим доступа <https://bmjopen.bmj.com/content/6/10/e012795>. – (Дата обращения 06.07.2018.)
233. Ouchikov A. VATS in diagnostic and treatment of malignant pleural mesothelioma on the occasion of advanced pleural mesothelioma / A. Ouchikov, A. Yankulov, G. Paskalev // *Khirurgiia (Sofia).* – 2007. – Vol. 62, №4. – P. 23-26.
234. Pancreatic mediastinal pseudocyst presenting as a posterior mediastinal mass with recurrent pleural effusions: a case report and review of the literature / V. Karamouzos, D. Karavias D, D. Siagris et al. // *Journal of Medical Case Reports.* – 2015. – Vol. 9, №1. – P. 110-117.
235. Pancreatico-pleural fistula - from diagnosis to management. A case report / C. Mihai, M. Floria, R. Vulpoi et al. // *J Gastrointestin Liver Dis.* – 2018. – Vol. 27, №4. – P. 465-469.
236. Pancreaticopleural fistula / T. Ali, N. Srinivasan, V. Le et al. // *Pancreas.* – 2009. – Vol.38, №1. – P.26-31.

237. Pancreaticopleural fistula: a rare cause of pleural empyema / W. Vanderbruggen, V. Dhooghe, B. Bracke, V. Hartman et al. // *Acta Chir Belg.* – 2018. – Vol. 2. – P. 1-4.
238. Para- and Postpneumonic Pleural Empyema: Current Treatment Strategies in Children and Adults / M. Ried, J. Graml, C. Großer et al. // *Zentralbl Chir.* – 2015. – Vol.140, №1. – P. 22-8.
239. Peripheral endothelial function is positively associated with maximal aerobic capacity in patients with chronic obstructive pulmonary disease / A.W. Vaes, M.A. Spruit, J. Theunis et al. // *Respir Med.* – 2018. – Vol. 142. – P. 41-47.
240. Pillow [Электронный ресурс]. URL: <https://pillow.readthedocs.io/en/5.1.x/> (дата обращения: 03.05.2018).
241. Pleurisy Caused by Mycobacterium abscessus in a young patient with dermatomyositis : a case report and brief review of the literature / S. Noguchi, K. Hanami, H. Miyata et al. // *Intern Med.* – 2018. – Vol. 57, №7. – P. 997–1002.
242. Pleurodesis: A comparison of two sclerosing agents for pleural effusions in Mozambique / I. Figueiredo, A. Cossa, A. Hassane et al. // *Journal of Thoracic Disease.* – 2017. – Vol. 9, №9. – P. 3132–3137.
243. Pleuroparenchymal sarcoidosis - a recognised but rare manifestation of disease / S. Walker, N. Adamali, N. Bhatt et al. // *Respiratory Medicine Case Reports.* – 2018. – Vol. 23. – P. 110-114.
244. Porcel J. M. Usefulness of the British Thoracic Society and the American College of Chest Physicians guidelines in predicting pleural drainage of non-purulent parapneumonic effusions / J.M. Porcel, M. Vives, A. Esquerda, A. Ruiz // *Respir Med.* – 2006. – Vol. 100, №5. – P. 933-7.
245. Porcel J.M. Diagnostic performance of adenosine deaminase activity in pleural fluid: a single-center experience with over 2100 consecutive patients / J.M. Porcel, A. Esquerda, S. Bielsa // *Eur J Intern Med.* – 2010. – Vol. 21. – P.419–423.

246. Porcel J.M. Minimally invasive treatment of complicated parapneumonic effusions and empyemas in adults / J.M. Porcel // *Clinical Respiratory Journal*. – 2018. – Vol. 12, №4. – P. 1361–1366.
247. Predictors of talc slurry pleurodesis success in patients with malignant pleural effusions / P.S. Santos, M.A. Marques, C. Cruz et al. // *Revista Portuguesa de Pneumologia*. – 2017. – Vol. 23, №4. – P. 216–220.
248. Prevalence and prognostic role of right ventricular involvement in stress-induced cardiomyopathy / G. Finocchiaro, Y. Kobayashi, E. Magavern et al. // *J Card Fail*. - 2015. – Vol. 21, №5. – P. 419-425.
249. Prevalence of microvascular and endothelial dysfunction in the nonculprit territory in patients with acute myocardial infarction / F. Díez-Delhoyo, E. Gutiérrez-Ibañes, R. Sanz-Ruiz et al. // *Circ Cardiovasc Interv*. – 2019. - Vol.12, №2. – P. e007257.
250. Quint L.E. Thoracic complications and emergencies in oncologic patients / L.E. Quint // *Cancer Imaging*. - 2009. - Vol. 9. - P. 75-82.
251. Rapid pleurodesis is an outpatient alternative in patients with malignant pleural effusions: a prospective randomized controlled trial / S. Özkul, A. Turna, A. Demirkaya et al. // *J Thorac Dis*. – 2014. – Vol. 6, №12. – P. 1731-5.
252. Recommendations of diagnosis and treatment of pleural effusion update / V.V. Garrido, E.C. Viedma, A.F. Villar et al. // *Arch Bronconeumol*. – 2014. – Vol. 50, №6. - P. 235-49.
253. Refractory Hepatic Hydrothorax in the Absence of Ascites as a First Sign of Cirrhosis / K. Aloreidi, M. Gedela, G. Wabwire et al. // *S. D. Med*. – 2018. – Vol. 71, №4. – P. 168-170.
254. Role of blind closed pleural biopsy in the management of pleural exudates / M.F. Pereyra, E. San-Jose, L. Ferreiro et al. // *Can Respir J*. – 2013. – Vol. 20. – P. 362-6.
255. Role of medical thoracoscopy in the treatment of tuberculous pleural effusion / Y. Xiong, X. Gao, H. Zhu et al. // *J Thorac Dis*. – 2016. – Vol. 8, №1. – P. 52-60.

256. Rosenberg A.L. Patients readmitted to ICUs: a systematic review of risk factors and outcomes / A.L. Rosenberg, C. Watts // *Chest*. – 2000. – Vol. 118, №2. -P. 492-502.
257. Sadat U. Mediastinal extension of a complicated pancreatic pseudocyst: case report and literature review / U. Sadat, A. Jah, E. Huguet // *Journal of Medical Case Reports*. – 2007. – Vol. 1, №1. – P. 12.
258. Sarcoidosis with pleural effusion as the presenting symptom / E. Rivera, Y. Gesthalter, P. Vardelaan et al. // *J Bronchology Interv Pulmonol*. – 2018. – Vol. 25, №2. – P. 148-151.
259. Sarcoidosis related pleural effusion: 6 case reports and literatures review / F. Wang, Z. Tong, Z. Wang et al. // *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi*. – 2015. - Vol. 38, №2. – P. 99-104.
260. Sears C.R. DNA repair as an emerging target for COPD-lung cancer overlap / C.R. Sears // *Respir Investig*. – 2019. – Vol. 57, №2. – P. 111-121.
261. Shebl E. Parapneumonic, pleural effusions and empyema thoracis / E. Shebl, M. Paul // *StatPearls* [Электронный ресурс]. URL: <https://www.statpearls.com/>. -(Дата обращения: 02.03.2019).
262. Sin D.D. Why are patients with chronic obstructive pulmonary disease at increased risk of cardiovascular diseases? The potential role of systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease / D.D. Sin, S.F. Man // *Circulation*. – 2003. – Vol. 107, №11. – P. 1514-9.
263. Srour N. Use of indwelling pleural catheters for cardiogenic pleural effusions / N. Srour, R. Potechin, K. Amjadi // *Chest*. – 2013. – Vol. 144, №5. – P. 1603-1608.
264. Suárez P.M. Pleurodesis in the treatment of pneumothorax and pleural effusion / P.M. Suárez, J.L. Gilart // *Monaldi archives for chest disease J*. – 2013. – Vol.79, №2. – P. 81-86.

265. Successful treatment of mediastinal pancreatic pseudocyst by pancreatic head resection / T. Belágyi, A. Issekutz, A. Paukovics et al. // *Journal of the pancreas*. - 2008. – Vol. 9, №3. - P. 346-349.
266. Tay C.M. Diagnosis and management of pancreaticopleural fistula / C.M. Tay, S.K. Chang // *Singapore Medical Journal*. – 2013. – Vol. 54. – P. 190-194.
267. The effect of iodopovidone versus bleomycin in chemical pleurodesis / R. Bagheri, M. Noori, M. Rajayi et al. // *Asian Cardiovasc Thorac Ann*. – 2018. – Vol. 26, №5. – P. 382-386.
268. The Efficacy of VATS and Intrapleural Fibrinolytic Therapy in Parapneumonic Empyema Treatment / O. Samancilar, T.I. Akçam, S.O. Kaya et al. // *Ann Thorac Cardiovasc Surg*. – 2018. – Vol. 24, №1. – P. 19-24.
269. The interplay between inflammation, coagulation and endothelial injury in the early phase of acute pancreatitis: clinical implications / P. Dumnicka, D. Maduzia, P. Ceranowicz et al. // *Int J Mol Sci*. – 2017. – Vol. 18, №2.
270. The value of exfoliative cell cytology in the diagnosis of exudative pleural effusions / C. Tetikkurt, N. Yılmaz, S. Tetikkurt et al. // *Monaldi Arch Chest Dis*. – 2018. – Vol. 88, №3. – P. 944.
271. Thoracoscopic chemically induced pleurodesis in the treatment of malignant pleural effusion / P.A. Habal, N.A. Omran, K.B. Jankovičová et al. // *Onkologie*. – 2014. – Vol. 8. - № 1. – P. 35-38.
272. Three cases of mediastinal pancreatic pseudocysts / E. Matsusue, Y. Fujihara, K. Maeda et al. // *ActaRadiol Open*. – 2016. – Vol. 5, №6.
273. Ultrasound guidance reduces pneumothorax rate and improves safety of thoracentesis in malignant pleural effusion: report on 445 consecutive patients with advanced cancer / L. Cavanna, P. Mordenti, R. Bertè et al. // *World J Surg Oncol*. - 2014. – Vol. 12. – P. 139.
274. Usefulness of Medical Thoracoscopy in the Management of Pleural Effusion Caused by Chronic Renal Failure / S. Colella, F. Fioretti, C. Massaccesi et al. // *J Bronchology Interv Pulmonol*. – 2017. – Vol. 24, №4. – P. 285-289.

275. Walker S. Current best practice in the evaluation and management of malignant pleural effusions / S. Walker, A.C. Bibby, N.A. Maskell // *Ther Adv Respir Dis.* – 2017. – Vol. 11, №2. – P. 105-114.
276. Walker S. Identification and management of pleural effusions of multiple aetiologies / S. Walker, N. Maskell // *Curr Opin Pulm Med.* – 2017. – Vol. 23, № 4. – P. 339-345.
277. Wang S.J. Sequential invasions of pancreatic pseudocysts in pancreatic tail, hepatic left lobe, caudate lobe, and spleen / S.J. Wang, J.J. Chen, C.S. Changchien // *Pancreas.* – 1993. – Vol. 8. – P. 133–136.
278. White R.H. The Epidemiology of venous thromboembolism / R.H. White // *Circulation.* - 2003. - Vol. 107. - P. 4-8.
279. Wilsher M. L. Medical thoracoscopy in the diagnosis of unexplained pleural effusion / M. L. Wilsher, A. G. Veale // *Respirology.* -1998. - Vol. 3, № 2. - P. 77-80.