

Литература

1. Загородний Н. В. Применение ривароскабана в ортопедии (по результатам исследований RECORD) // Эффективная фармакотерапия. Ревматология. Травматология. Ортопедия. – 2011; 2: 6–10.
2. Моисеев В. С. Ривароксабан – новый прямой ингибитор фактора Ха для приема внутрь // Клин. фарм. и терапия. – 2010; 9 (4): 2–7.
3. Caprini J., Hyers T. Compliance with antitrombotic guidelines // Manag. Care. – 2006; 15: 49–66.
4. Callahan J., Dorr L., Engh G. et al. Prophylaxis for thromboembolic disease: recommendations from American College of Chest Physicians- are they appropriate for orthopaedic surgery? // J. Arthroplasty. – 2005; 20 (3): 273–274.
5. Dahl O. Orthopaedic surgery as a model for drug development in thrombosis // Drugs. – 2004; 64 (1): 17–25.
6. Eriksson B., Borris L. Oral rivaroxaban for the prevention of symptomatic venous thromboembolism after elective hip and knee arthroplasty // J. Bone Joint. Surg. – 2009; 91 (5): 636–644.
7. Geerts W., Bergqvist D., Pineo G. Prevention of venous thromboembolism: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines // Chest. – 2008; 133: 381–453.
8. Graff J., Von Hentig N., Misselwitz F. Effects of the oral, direct Factor Xa inhibitor rivaroxaban on platelet-induced thrombin generation and prothrombinase activity // J. Clin. Pharmacol. – 2007; 47: 1398–1407.
9. Kakkar A., Brenner B., Dahl O., et al. Extended duration rivaroxaban versus short-term enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after total hip arthroplasty: a double-blind, randomised controlled trial // Lancet. – 2008; 372: 31–39.
10. Kubitz D., Becka M., Voith B. Safety, pharmacodynamics, and pharmacokinetics of single doses of BAY 59-7939, an oral, direct factor Xa inhibitor // Clin. Pharmacol. Ther. – 2005; 78: 412–421.
11. Lassen M. Rivaroxaban for thromboprophylaxis after total knee arthroplasty // N. Engl. J. Med. – 2008; 358: 2776–2785.
12. Turpie A. Rivaroxaban for thromboprophylaxis versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee arthroplasty (RECORD 4): randomised trial // Lancet. – 2009; 373 (9676): 1673–1680.

XARELTO IN THE PREVENTION OF THROMBOEMBOLISM IN PATIENTS WITH VENOUS PATHOLOGY DURING ENDOPROSTHETIC REPLACEMENT OF THE HIP OR KNEE JOINT

Professor V. Murylev^{1, 2}, MD; P. Elizarov¹, Candidate of Medical Sciences; Ya. Rukin¹, G. Kazaryan¹, A. Muzychenkov¹, B. Kalinsky²

11.M. Sechenov First Moscow State Medical University;
2Endoprosthesis Center, S.P. Botkin City Clinical Hospital

The use of Xarelto to prevent thromboembolic events after total endoprosthesis replacement of the joints demonstrated no fatal hemorrhages and the high efficacy of the drug in preventing postoperative thrombosis.

Key words: Xarelto, venous pathology, thrombotic events, endoprosthesis replacement of the joints.

ПЛЕВРАЛЬНЫЙ ВЫПОТ У БОЛЬНЫХ РАКОМ ЛЕГКОГО: НЕИНВАЗИВНАЯ И ИНВАЗИВНАЯ ДИАГНОСТИКА

А. Акопов, доктор медицинских наук, профессор,
В. Егоров, кандидат медицинских наук,
В. Варламов, доктор медицинских наук, профессор,
В. Чистяков, **И. Дейнега**, **М. Райд**, **А. Карлсон**, **И. Логинов**
НИИ пульмонологии СПбГМУ, Покровская больница,
Санкт-Петербург
E-mail: akopovand@mail.ru

Уточнены причины плеврального выпота у больных раком легкого, что чрезвычайно актуально для выбора метода лечения и определения прогноза. При сомнительных результатах предоперационного исследования именно видеоторакоскопия, как и диагностическая торакотомия должны являться последними и закономерными методами диагностики причин накопления плевральной жидкости у таких больных.

Ключевые слова: рак легкого, плевральный выпот, видеоторакоскопия.

Рак легкого – одна из самых частых причин плеврального выпота. Первичный рак легкого сопровождается опухолевым плевральным выпотом примерно в 10–15% наблюдений [2, 8]. В последние годы произошло существенное изменение в понимании прогностической роли метастатического поражения плевры при раке легкого. Если раньше наличие ипсилатерального по отношению к первичной опухоли карциноматоза плевры классифицировалось символом T4, то с 2009 г., согласно новой классификации, принятой Международным обществом по изучению рака легкого, – символом M1 а, т.е. рак легкого с карциноматозным плевральным выпотом следует расценивать не как местнораспространенный, а как диссеминированный опухолевый процесс [13]. Радикальное оперативное вмешательство при этом невозможно, а эффективность консервативного лечения крайне низка.

Если же выпот носит характер параканкрозного, т.е. не связан с вовлечением плевры в опухолевый процесс или представляет собой проявление сопутствующей патологии, то наличие такого выпота само по себе не может являться противопоказанием к выполнению радикальной операции. Так, однако, считают не все онкологи, нередко не уделяя должного внимания определению причины накопления жидкости в плевральной полости у больных раком легкого [3, 6, 9].

Клинических признаков, позволяющих с той или иной степенью определенности предполагать опухолевый или параканкрозный характер плеврального выпота у больных раком легкого, не существует. Одышка может быть связана как с вовлечением в опухолевый процесс плевры и накоплением большого количества жидкости в плевральной полости, так и с интоксикацией вследствие воспалительных изменений в легочной ткани и плевре. Поэтому на первый план выходит инструментальная, лабораторная

и хирургическая диагностика, оценка необходимости которой и явилась целью настоящей работы.

С 2002 по 2011 г. авторы наблюдали 120 больных раком легкого и односторонним ипсилатеральным плевральным выпотом. Мужчин было 84, женщин – 36, соотношение – 2,3:1,0. Средний возраст больных – 64,4 года.

У 56 больных имела место аденокарцинома легкого, у 64 – плоскоклеточный рак. По степени распространения первичной опухоли больные распределялись следующим образом: T1–19 больных, T2–44, T3–31, T4–26; по степени регионарного лимфогенного метастазирования: N0–39 больных, N1–56, N2–25. Опухоли классифицировали на основании предоперационного обследования у 28 больных, с учетом результатов видеоторакографии – у 54 и после торакотомии – у 38.

Всем больным, помимо общеклинических исследований, проводили рентгенографию и компьютерную томографию (КТ) грудной клетки, ультразвуковое исследование (УЗИ) плевральных полостей, фибробронхоскопию. Пункции плевральной полости осуществляли под местной анестезией, при необходимости – под УЗ-контролем. Полученную при пункции жидкость направляли для клинического, цитологического и по показаниям – для бактериологического исследования. Дифференциальная диагностика экссудатов и трансудатов осуществлялась на основании концентрации белка в плевральной жидкости (<20 г/л – трансудат, >30 г/л – экссудат, от 20 до 30 г/л – пограничные значения). Трансторакальную биопсию плевры «вслепую» не проводили. Отсутствие цитологических признаков карциноматоза плевры при исключении других признаков абсолютной нерезектабельности и неоперабельности было основанием для диагностической или лечебной операции. Видеоторакоскопические операции выполняли под эндобронхиальным наркозом с отдельной вентиляцией легких или под местной анестезией с использова-

нием видеосистемы и набора эндохирургических инструментов производства компаний Karl Storz и Eticon.

Плевральный выпот оценивали как злокачественный при наличии в жидкости комплексов опухолевых клеток, выявляемых при цитологическом исследовании, а также при наличии карциноматоза плевры, установленного при КТ или при макроскопической ревизии плевральной полости (интраоперационно). Выпот признавался параканкрозным только после интраоперационной (видеоторакоскопической или открытой) ревизии плевральной полости и при отсутствии признаков карциноматоза плевры.

У 49 (41%) пациентов при клинико-инструментальном исследовании или интраоперационно диагностирован карциноматоз плевры (1-я группа), а у 71 (59%) выпот расценен как параканкрозный (2-я группа).

Правосторонний рак легкого имел место в 67 (56%) наблюдениях, левосторонний – в 53 (44%). Центральный рак диагностирован у 70 (58%) больных, периферический – у 50 (42%). Выпот был массивным (более 1/3 гемиторакса) у 31 (26%) пациента, у 26 (84%) из них имел место карциноматоз плевры, у остальных 5 – эмпиема плевры параканкрозного характера.

Практически у всех пациентов с карциноматозным выпотом (1-я группа) диагностирована аденокарцинома легкого (у 47–96% из 49 больных). При аденокарциноме выпот был опухолевым в 47 (84%) наблюдениях из 56, а при плоскоклеточном раке – только у 2 (3%) из 64 больных.

У 103 пациентов наличие плеврального выпота установлено при рентгенологическом исследовании, а в 17 (14%) наблюдениях выпот оказался рентгенонегативным. У 6 больных этой группы наличие жидкости установлено при КТ, у 5 – при УЗИ органов брюшной полости как случайная находка, у 6 – только интраоперационно; у этих 6 больных выпот не был связан с карциноматозом плевры.

Из 114 больных, у которых выпот выявлен при клинико-инструментальном обследовании, пункции плевральной полости произведены 95. У 19 пациентов пункции не выполняли в связи с малым количеством жидкости в плевральной полости. При пункции выпот получен в 88 (92%) наблюдениях, а у 7 (8%) больных получить содержимое плевральной полости не удалось.

Из 88 больных, плевральная жидкость которых была подвергнута клиническому исследованию после плевральной пункции, экссудат имел место у 85 пациентов, трансудат – у 3 (3%). Все больные с трансудативным выпотом, т.е. с концентрацией белка в жидкости <20 г/л, были из 2-й группы. В плевральной жидкости 14 больных концентрация белка была в пределах 20–30 г/л, условно эта плевральная жидкость отнесена к экссудатам, у 4 из этих 14 пациентов при цитологическом исследовании выявлены опухолевые клетки, еще у 2 диагностирован карциноматоз плевры интраоперационно, а у 8 имели место очевидные клинические признаки параканкрозного воспалительного процесса.

В общей сложности у 29 (24%) больных из 120 выпот был геморрагическим, у 68 (57%) – серозным, а у 23 (19%) – гнойным. Интересно, что у 26 из 29 больных с геморрагическим выпотом жидкость была красного цвета, а у 3 пациентов геморрагический характер выпота установлен только по результатам цитологического исследования (количество эритроцитов – >5,0•10⁹/л). У 28 из 29 больных с геморрагическим выпотом имел место карциноматоз плевры, у 1 причиной накопления жидкости явилась, вероятнее всего, тромбоз эмболии мелких ветвей легочной артерии.

Таблица 1

Характер плевральной жидкости у пациентов с опухолевым и параканкрозным плевральным выпотом

Показатель	Группа	
	1-я (n=49)	2-я (n=71)
Геморрагический выпот	28 (57)	1 (1)
Серозный выпот	21 (43)	47 (66)
Гнойный выпот	0	23 (23)
Комплексы опухолевых клеток	28 из 48 (58)	0
pH<7,3	21 из 48 (44)	8 из 40 (20)

Примечание. Здесь и в табл. 2: в скобках указан процент.

Таблица 2

Сопоставление pH плевральной жидкости и информативности цитологической диагностики карциноматозного выпота

Показатель	pH<7,3 (n=21)	pH>7,3 (n=27)
Геморрагический характер выпота (n=28)	20 (71)	8 (29)
Наличие опухолевых клеток в выпоте (n=28)	19 (68)	9 (32)

В общей сложности комплексы опухолевых клеток выявлены при цитологическом исследовании у 28 больных, у 21 пациента 1-й группы опухолевый характер выпота установлен только интраоперационно. Цитологическое исследование на предоперационном этапе оказалось чувствительным у 58% больных (у 28 из 48, которым выполнялись плевральные пункции). При этом у больных 1-й группы чувствительность цитологического исследования геморрагического плеврального выпота оказалась существенно выше (у 20–71% из 28), чем серозного (у 8–38% из 21). Гнойный выпот во всех наблюдениях был параканкрозным.

Результаты исследования плеврального выпота представлены в табл. 1. Уровень рН плевральной жидкости <7,3 был отмечен почти у половины пациентов 1-й группы и только у 8 (20%) из 40–2-й. Этот показатель оказался важным для цитологической диагностики опухолевого выпота (табл. 2).

Из 21 пациента с карциноматозным выпотом и рН <7,3 у 19 (68%) при цитологическом исследовании выявлены опухолевые клетки, в то время как при рН >7,3 цитологическая диагностика была информативной только у 9 (33%) из 27 больных ($p < 0,05$). Геморрагический выпот при карциноматозе плевры также достоверно чаще имел место при уровне рН <7,3.

Оперативные вмешательства в общей сложности произведены 92 больным, из них видеоторакоскопия – 54, торакотомия – 38. Видеоторакоскопия выполнена под общим интубационным наркозом с раздельной вентилиацией легких в 30 наблюдениях, под общим внутривенным наркозом – у 9 больных (у всех – амбулаторно), под местной анестезией – у 15. Во всех наблюдениях диагноз был установлен или по результатам ревизии плевральной полости, или после патоморфологического исследования биоптатов плевры.

Представляется важным уточнение причины накопления плеврального выпота у больных 2-й группы. Однозначно ответить на этот вопрос представляется возможным не у всех больных. Так, не вызвала сомнений воспалительная этиология выпота у 52 больных раком легкого, осложнившимся ателектазом или деструкцией легочной ткани; у части из них, как отмечено выше, жидкость носила гнойный характер. У 1 больного имела место тромбоземболия легочной артерии, доказанная при ангиопульмонографии. Обширное метастатическое поражение лимфатических узлов средостения (N2) диагностировано у 15 больных, что вполне могло быть причиной накопления выпота в плевральной полости. У остальных 4 пациентов однозначно высказаться о причинах плеврального выпота не представляется возможным, при том что у 3 из них диагностирован транссудат, а очевидной системной патологии в процессе клинико-инструментального исследования выявлено не было.

Актуальность проблемы установления причины плеврального выпота при раке легкого не вызывает сомнений [1, 11]. Несмотря на то что многие авторы относят больных раком легкого, осложненным плевральным выпотом, к разряду неоперабельных, диссеминация опухоли по плевре обязательно должна быть доказана [13].

В представленном исследовании у 49 (41%) из 120 больных раком легкого плевральный выпот был связан с карциноматозом плевры, а у 71 больного носил параканкрозный характер, не связанный с вовлечением плевры в опухолевый процесс. При этом карциноматозный выпот практически всегда сопутствовал аденокарциному легкого и встречался при плоскоклеточном раке только в 2 (4%) наблюде-

ниях из 49. Параканкрозный плевральный синдром более характерен для плоскоклеточного рака, при котором чаще имеют место центральный рост, ателектаз легочной ткани, развитие обтурационной пневмонии.

Рутинное рентгенологическое исследование позволяет в большинстве наблюдений установить наличие плеврального выпота. Однако разрешающая способность этого метода невысока, диагностика выпота возможна только при содержании в плевральной полости не менее 100–400 мл жидкости [2]. Более информативна в диагностике выпота КТ, позволившая установить наличие рентгеногеморрагического выпота у 6 пациентов. Еще у 5 больных жидкость диагностирована случайно при УЗИ органов брюшной полости. Известно, что этот метод позволяет выявить в плевральной полости наличие даже небольшого количества выпота (до 10 мл) [2,9]. По-видимому, УЗИ грудной клетки с целью установления наличия плеврального выпота целесообразно включить в схему обследования больных раком легкого.

До настоящего времени основной метод определения характера выпота – цитологический. Чувствительность цитологического исследования в диагностике карциноматоза плевры составила 58% (у 28 из 48 больных). Информативность цитологической диагностики выше при геморрагическом характере выпота, а также зависит от уровня рН экссудата: чем ниже рН, тем выше информативность цитологического исследования, и наоборот. Кислая среда экссудата свидетельствует о длительном течении патологического процесса (как и геморрагический характер выпота), высокой скорости аккумуляции продуктов утилизации глюкозы, в первую очередь – лактата и карбоната, нарушении их элиминации из плевральной полости. Эти процессы коррелируют и с агрессивностью злокачественной опухоли [4, 10, 12].

Принципиально важно дифференцировать экссудат с транссудатом, когда речь идет об установлении причины накопления плевральной жидкости. Согласно данным литературы, от 3 до 10% злокачественных плевральных выпотов являются транссудатами [11]. Принято считать, что при экссудативном выпоте речь идет о патологии самой плевры, а при транссудативном – о системности патологического процесса. Однако такая логика дает ответы далеко не на все вопросы; в частности, непонятно, почему при системном патологическом процессе жидкость накапливается только в 1 плевральной полости. Возможно, критерии дифференциальной диагностики транссудатов и экссудатов нельзя считать вполне объективными. Принятые в мире критерии R. Light [9] достаточно сложны для применения, и зачастую полученные данные неочевидны. Исходя из собственного опыта, а также из представленных в работе результатов, авторы рекомендуют не проводить дифференциальную диагностику экссудатов и транссудатов только на основании биохимических тестов, а учитывать и клинические особенности пациента.

В исследовании не оценивалась концентрация в плевральной жидкости таких онкомаркеров, как раковый эмбриональный антиген, карбогидратный антиген 15–3, фрагмент цитокератина 19, раковый антиген 125. К сожалению, как свидетельствуют данные литературы, ни один из вышеперечисленных маркеров не обладает значимой диагностической ценностью, позволяющей рекомендовать его применение в клинической практике [6–8].

У 92 (77%) больных из 120 характер выпота был установлен только с помощью операции. Наиболее информативными методами диагностики карциноматоза плевры при раке легкого оказались видеоторакоскопия и торакотомия. В настоящее время именно видеоторакоскопическая ревизия и биопсия плевры являются стандартами диагностики плевральных выпотов [1, 5, 14]. При сомнительных результатах предоперационного исследования видеоторакоскопия и диагностическая торакотомия должны быть последними и закономерными методами диагностики причин накопления плевральной жидкости у больных раком легкого. У ряда больных диагностическая видеоторакоскопия может выполняться под местной анестезией, что позволяет использовать метод в амбулаторных условиях.

Литература

1. Порханов В.А. Видеоторакоскопические операции в диагностике и лечении заболеваний органов дыхания // Пробл. туберкулеза. – 1997; 6: 27–32.
2. Садовников А.А., Панченко К.И. Методы диагностики плевритов // Грудная и серд.-сосуд. хирургия. – 1996; 4: 60–62.
3. Ханин А.Л. Врачебные ошибки в ведении больных с заболеваниями плевры // Клин. мед. – 1999; 3: 20–22.
4. Чучалин А.Г. Плевра: патофизиологические и клинические аспекты // Пульмонология. – 1999; 1: 6–10.
5. Яблонский П.К., Пищик В.Г. Видеоторакоскопия в современной торакальной клинике // Вест. хирургии. – 2003; 1: 110–114.
6. Heffner J., Klein J. Recent advances in the diagnosis and management of malignant pleural effusions // Mayo Clin Proc. – 2008; 83: 235–250.
7. Kotyza J., Havel D., Vrzalová J. et al. Diagnostic and prognostic significance of inflammatory markers in lung cancer-associated pleural effusions // Int. J. Biol. Markers. – 2010; 25: 12–20.
8. Kremer R., Best L., Savulescu D. et al. Pleural fluid analysis of lung cancer vs benign inflammatory disease patients // Br. J. Cancer. – 2010; 102: 1180–1184.
9. Light R. Diagnostic principles in pleural disease // Eur. Respir. J. – 1997; 10: 476–481.
10. Light R. Tumor markers in undiagnosed pleural effusions // Chest. – 2004; 126: 1721–1724.
11. Neragi-Miandoab S. Malignant pleural effusion, current and evolving approaches for its diagnosis and management // Lung Cancer. – 2006; 54: 1–9.
12. Ozyurtkan M., Balci A., Cakmak M. Predictors of mortality within three months in the patients with malignant pleural effusion // Eur. J. Intern. Med. – 2010; 21: 30–34.
13. Rami-Porta R., Crowley J., Goldstraw P. The revised TNM lung cancer staging system for lung cancer // Ann. Thorac. Cardiovasc. Surg. – 2009; 15: 4–9.
14. Sakr L., Maldonado F., Greillier L. et al. Thoracoscopic assessment of pleural tumor burden in patients with malignant pleural effusion: prognostic and therapeutic implications // J. Thorac. Oncol. – 2011; 6: 592–597.

PLEURAL EFFUSION IN PATIENTS WITH LUNG CANCER: NONINVASIVE AND INVASIVE DIAGNOSIS

Professor A. Akopov, MD; V. Egorov, Candidate of Medical Sciences; Professor V. Varlamov, MD; V. Chistyakov, I. Deinega, M. Raid, A. Karlson, I. Loginov
Research Institute of Pulmonology, Acad. I.P. Pavlov Saint Petersburg State Medical University; Pokrovskaya Hospital, Saint Petersburg

The paper clarifies the causes of pleural effusion in patients with lung cancer, which is extremely urgent to choose a treatment and to determine prognosis. If the results of preoperative examination are ambiguous, it is video-assisted thoracoscopy, like diagnostic thoracotomy, that must be the last and appropriate methods for the diagnosis of pleural fluid accumulation in these patients.

Key words: lung cancer, pleural effusion, video-assisted thoracoscopy.

КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ МЕТАСТАЗОВ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В ЛЕГКИЕ

И. Андреяшкина¹, кандидат медицинских наук,

В. Плохов², доктор медицинских наук

¹Дорожная клиническая больница,

²Отделенческая клиническая больница на станции Волгоград I

E-mail: andreyashkina79@mail.ru

В работе представлены результаты клиничко-морфологической диагностики метастазов рака молочной железы в легкие и особенности тактики лечения.

Ключевые слова: рецепторный статус, рак молочной железы.

Лечение больных диссеминированным раком молочной железы (РМЖ) — одна из наиболее сложных проблем клинической онкологии. Это связано с биологической и кинетической неоднородностью заболевания, умеренной чувствительностью опухоли к химио- и гормонотерапии, отсутствием абсолютных признаков чувствительности и резистентности к современным противоопухолевым препаратам [2, 3, 5]. Однако многие вопросы планирования лечения и прогноза при диссеминированном РМЖ до сих пор остаются нерешенными. Метастатическое поражение легких при РМЖ чаще связано с гематогенным распространением процесса. Частота метастазирования в легкие и плевру при РМЖ составляет 29,4%. Особого внимания заслуживает характер метастазов РМЖ в легкие. По данным Н. Рыбаковой, выделяют 3 вида легочных метастазов: солитарные, единичные и множественные. Частота встречаемости солитарных метастазов, по данным разных авторов, составляет от 9 до 38,7%, что свидетельствует о склонности РМЖ давать ограниченные метастазы в легкие, что позволяет хирургам рассматривать вопрос об их оперативном лечении [1, 3, 4]. Однако множественные метастазы в легкие при РМЖ встречаются чаще — в 52–82% наблюдений.

Нами изучены особенности клиники, морфологического строения и диагностики у 230 больных РМЖ с легочными метастазами, находившихся на лечении в 1994–2004 г. Средний возраст больных составил 56,3 года, в том числе больных с солитарными метастазами — 57,6 года, с множественными метастазами — 49,2 года. Основные жалобы пациентов: боли в грудной клетке — у 18,3%, общая слабость — у 21,7%, одышка — у 11,3%, кашель сухой или с небольшим количеством мокроты — у 10,0%. В 29,2% случаев жалобы отсутствовали; изменения в легком были обнаружены только при рентгенологическом исследовании и носили ограниченный характер. В 64,0% случаев наблюдалось сочетание симптомов, чаще — с общей слабостью (при множественных очагах в легких и в случае метастатического плеврита). Всем больным провели комплексную диагностику: