

PLEUROS SKYSČIO IŠTYRIMAS. Ar toli pajudėjome nuo Laito kriterijų?

Giedrė Cincilevičiūtė

Vilniaus universiteto Krūtinės ligų, imunologijos ir alergologijos klinika
VšĮ Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikų Pulmonologijos ir alergologijos centras

Ivadas. Pleuros skystis gaminamas parietalinės ir visceralinės pleuros mikrokraujagyslių ir rezorbuojamas parietalinės pleuros limfagyslių. Skystis pleuros ertmėje kaupiasi sutrikus pausiausvyrai tarp jo gamybos ir reabsorbcijos. Žinoma daugiau nei 100 skysčio kaupimosi pleuros ertmėje priežasčių. Pirmas žingsnis, tiriant skysčio kaupimosi priežastį, atsakyti, ar pleuros punktatas transudatas, ar eksudatas. Esant eksudatui, reikalingas tolesnis skysčio ištyrimas.

Transudato ir eksudato diferencinė diagnostika. Daugiau kaip prieš 30 metų pasiūlyti Laito (*angl. Light's criteria*) kriterijai iki šių dienų naudojami transudato ir eksudato diferencinei diagnostikai (1 lentelė). Laito kriterijai, diagnozuojant eksudatą, pasižymi dideliu jautrumu – 98 proc., tačiau specifiskumas – 83 proc. Porcel ir kolegų atlikto tyrimo duomenimis, remiantis Laito kriterijais, pacientams, sergantiems širdies nepakankamumu ir vartojantiems diuretikus, penktadaliu atvejų buvo klaidingai diagnozuotas eksudatas. Jeigu pacientas vartoja diuretikus, rekomenduojama apskaičiuoti albumino gradientą: iš serumo albumino atimamas punktato albuminas, jeigu skirtumas >12 g/l, punktatas – transudatas. Albumino gradieno specifiskumas – 92 proc., jautrumas – 87 proc. Atlikti kiti tyrimai, kurių metu tirtas pleuros punktato ir serumo

bilirubino santykis ($>0,6$ – eksudatas), pleuros punktato cholesterolis (>60 mmol/l – eksudatas), tyrimų jautrumas ir specifiskumas buvo panašus kaip Laito kriterijų. Tiriama kiti biocheminiai žymenys: kraujagyslių endotelio augimo faktorius (*angl. vascular endothelial growth factor (VEGF)*), angiogenezės ir kraujagyslių pralaidumo mediatorius ir pastebėta, kad eksudate jo koncentracija dukart didesnė nei transudate. Naviko nekrozės faktoriaus alfa (*angl. tumor necrosis factor alpha (TNF- α)*) koncentracija padidėja esant vėžiniam arba infekciniam pleuritui. Tirti ir kiti žymenys: kreatinkinazė, šlapimo rūgštis, šarminė fosfatazė, tačiau atliktų tyrimų duomenys neparodė pranašumo, lyginant su Laito kriterijais, todėl nerekomenduojami.

Kardiogeninės kilmės skysčio pleuros ertmėje diagnostika. Dažniausia transudato priežastis – širdies nepakankamumas. Atliktos studijos duomenimis, 28 proc. atvejų kardiogeninės kilmės skystis pleuros ertmėje buvo klaidinai įvertintas kaip eksudatas pacientams, vartojusiems diuretikus. Smegenų natrio uretinis peptidas (*angl. brain natriuretic peptide (BNP)*) ir jo skilimo produktas NT-pro-BNP tiriama diagnozuojant širdies nepakankamumą. Tyrimų duomenimis, NT-pro-BNP pasižymi didesniu jautrumu ir specifiskumu nei Laito kriterijai diagnozuojant kardiogeni-

1 lentelė. Laito kriterijai

	Transudatas	Eksudatas
Punktato baltymas/serumo baltymas	$<0,5$	$>0,5$
LDH, VV/l	<200	>200
Punktato LDH/serumo LDH	$<0,6$	$>0,6$

Santrumpos: LDH – laktato dehidrogenazė. Jei bent vienas iš Laito kriterijų teigiamas, pleuros ertmės skystis – eksudatas.

nės kilmės transudatą. Nepaisant to, reikalingi tikslesni tyrimai fiziologiniams NT-proBNT pokyčiams įvertinti, esant inkstų nepakankamumui, vyresniam amžiui. Įvertinus tyrimo kainą, NT-proBNP tyrimas rekomenduojamas kaip rezervinis įtariant klinikinį kardiogeninės kilmės transudatą, kai pagal kitus kriterijus diagnozuojamas eksudatas.

Eksudato diferencinė diagnostika. Dažniausios eksudato priežastys: infekcija, neoplazija, tuberkuliozė. Diferencijuojant eksudatą, įprastai atliekami citologinis, mikrobiologinis, biocheminiai tyrimai.

Pleuros skysčio vaizdas. Ankstesnių tyrimų duomenimis, 47 proc. atvejų kraujingas pleuros punktas būdingas maligniniam pleuritui, tačiau, atlikus daugiau tyrimų, reikšmingo skirtumo nerasta. Pieną primenantis skystis būdingas chilotoraksui arba pseudochilotoraksui, chilotoraksas patvirtinamas atlikus pleuros punktato trigliceridų tyrimą, jeigu trigliceridų >110mg/dl – skystis chilozinis. Rudos spalvos skystis būdingas amebinei, juodos – *Aspergillus* infekcijai.

Pleuros skysčio ląstelinė sudėtis. Neutrofilinis arba limfocitinis pleuros punktas vadinamas, kai minėtos ląstelės sudaro >50 proc. punktato ląstelių, jeigu eozinofilai sudaro >10 proc., skystis eozinofilinis, jeigu nė vieno iš šių kriterijų nėra, skystis vertinamas kaip nespecifinis. Neutrofilai vyrauja esant ūminei infekcijai, dažniausiai parapneumoniniam pleuritui, podiafragminiam pūliniui, rečiau – plaučių arterijos trombinei embolijai. Lėtinio pleurito atveju punktate vyrauja limfocitai, dažniausios priežastys – tuberkuliozė ir neoplazija. Eozinofilinis pleuros skystis dažniausiai pasireiškia pleuros ertmėje esant oro arba kraujo.

Pleuros punktato citologinio tyrimo jautrumas, diagnozuojant maligninį pleuritą – 40–87 proc. ir skiriasi priklausomai nuo vėžio tipo. Citologinio tyrimo trūkumai: ne visada galima nustyti naviko morfologinį tipą, reaktyvaus mezotelio arba mezotelio-

mos ląsteles galima klaidingai įvertinti kaip adekarcinomos ląsteles. Imunocitocheminis tyrimas svarbus maligninio pleurito diagnostikai, morfologiniam verifikavimui. Pleuros punktas centrifuguojamas, atliekamas ląstelių blokas histologiniam tyrimui. *Asswasaksakul* ir kolegų atlikto tyrimo duomenimis, citologinio pleuros punktato tyrimo jautrumas – 48,7 proc., tačiau, kartu atliekant ir imunocitocheminį tyrimą, jautrumas padidėjo iki 57,2 proc. Didžiausias citologinio tyrimo jautrumas esant kiaušidžių, plaučių, krūties adenokarcinomai, mažiausias – esant kitiems plaučių navikams ir mezoteliomai. Esant hematologiniam vėžiui – citologinio tyrimo jautrumas 40 proc. Didžiojoje Britanijoje atliktas tyrimas, kurio metu pasiūlytas ištyrimo algoritmas, įtariant hematologinės kilmės maligninį pleuritą. Esant limfocitiniam pleuros punktatiui ir klinikiniam onkohematologinės ligos požymiams, rekomenduojamas limfocitų tipavimas. Atliktos analizės duomenimis, limfocitų tipavimo jautrumas – 80 proc., specifškumas – 100 proc. Vėžio žymenų tyrimas pleuros punktate dėl mažo jautrumo nerekomenduojamas.

Punktato uždegiminiai žymenys. C-reaktyvusis baltymas (CRB) – tai ūminės fazės uždegimo žymuo, pastebėta, kad CRB koncentracija didesnė esant nepiktybinės kilmės pleuritui. Diagnozuojant parapneumoninį pleuritą, jautrumas – 93,7 proc., specifškumas – 76,5 proc. Vėlesnių tyrimų duomenimis, CRB jautrumas siekia beveik 100 proc. diferencijuojant prapneumoninį nuo maligninio arba tuberkuliozinio pleurito. Interleukinas-8 (IL-8) kartu su CRB gali padėti diferencijuojant komplikuoatą ir nekomplikuoatą parapneumoninį uždegimą. Atliktas prospektyvusis tyrimas, kurio metu tirti pleuros punktato biocheminiai žymenys ir nustatyta, kad padidėjęs adenozinodeamozės (ADA) ir sumažėjęs CRB žymuo būdingas tuberkuliozei ir atvirkščiai – sumažėjęs ADA ir padidėjęs CRB būdingas parapneumoniniam pleuritui. Nepaisant turimų duomenų, reikalingi papildomi tyrimai prieš

rekomenduojant brangių biologinių žymenų atlikimą kasdienėje klinikinėje praktikoje.

Pleuros tuberkuliozė. Pleuros punktate tiriant Cylio-Nilseno (*Ziehl-Neelson*) būdu rūgščiai atsparių bakterijų aptinkama retai – iki 5 proc. atvejų, pasėlio Levenšteino-Jansešno (*Lowenstein-Jensen*) terpėje jautrumas siekia 35 proc. Kadangi pleuros punktate rūgščiai atsaprios bakterijos aptinkamos itin retai, tiriami įvairūs biocheminiai žymenys: ADA, gama interferonas (IFN- γ), pasižymi dideliu jautrumu ir specifiskumu, tačiau jų padidėjimas galima esant maligniniam arba parapneumoniniam pleuritui. Tiriami kiti žymenys - IL6, leptinas, lizocimas, įvertinus tyrimų jautrumo ir specifiskumo rezultatus bei kainą, naudojimas kasdienėje klinikinėje praktikoje šiuo metu nepatvirtintas.

Sisteminės jungiamojo audinio ligos ir kolangozės. Reumatinių ligų sukeltam skysčio kaupimuisi pleuros ertmėje citologinio, biocheminių tyrimų rodikliai dažniausiai panašūs kaip ir kitos kilmės eksudacinių pleuritų. Reumatoidinio faktoriaus koncentracija daž-

niausiai artima serumo koncentracijai, todėl diagnostinė vertė maža. Reumatinių ląstelių aptikimas pleuros punktate – nespecifiškas požymis. Antinuklearinių antikūnų padidėjimas taip pat mažai specifiškas diagnozuojant sisteminę raudonąją vilkligę ir gali būti padidėjęs esant vėžiniam pleuritui. Komplemento padidėjimas būdingas sisteminei raudonajai vilkligei ir reumatoidiniam artritui, tačiau dėl mažo specifiskumo atliekamas retai.

Apibendrinimas. Nuo Laito kriterijų, pasiūlytų 1970 m., nauji pleuros punktato transudato ir eksudato diferencinės diagnostikos žymenys pranašumo neparodė. Esant širdies nepakankamumui, dažnai klaidingai diagnozuojamas eksudatas, todėl NT-proBNP žymuo gali turėti klinikinės naudos. Diagnozuojant maligninį pleuritą imunocitocheminis tyrimas, padidėja jautrumas, tačiau dažnai vėžiniam pleuritui patvirtinti reikia didesnės chirurginės intervencijos atliekant torakoskopiją ir biopsiją. Įtariant hematologinės kilmės pleuritą, rekomenduojamas limfocitų tipavimas, kuris pasižymi dideliu jautrumu ir specifiskumu.

Literatūra

1. Hassan T, Al-Alawi M et al. Pleural Fluid Analysis: Standstill or a Work in Progress? *Pulmonary Medicine* Volume 2012(4): 716235.
2. Dixon G, Bhatnagar R et al. A Prospective Study to Evaluate a Diagnostic Algorithm for the Use of Fluid Lymphocyte Subset Analysis in Undiagnosed Unilateral Pleural Effusions. *Respiration*. 2018; 95(2): 98–105.
3. Arnold DT, De Fonseca D et al. Investigating unilateral pleural effusions: the role of cytology. *Eur Respir J*. 2018; 8: 52(5).
4. Assawasaksakul T, Boonsarngsuk V et al. A comparative study of conventional cytology and cell block method in the diagnosis of pleural effusion. *J ThoracDis*. 2017; 9(9): 3161–3167.
5. Light RW, Macgregor MI, et al. Pleural effusions: the diagnostic separation of transudates and exudates. *Annals of Internal Medicine*. 1972; 77(4): 507–513.