



Общероссийская общественная организация
«РОССИЙСКОЕ ОБЩЕСТВО
ФТИЗИАТРОВ»

**Федеральные клинические рекомендации
по диагностике и лечению
туберкулезного плеврита**

МОСКВА – 2014

"Согласовано"

Главный внештатный специалист
фтизиатр Минздрава России,
профессор, д.м.н.

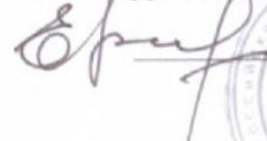

 И.А. Васильева

"Утверждаю"

Президент РОФ

Директор ФГБУ «ЦНИИТ» РАМН,

член-корр. РАМН, профессор, д.м.н.

 В.В. Ерохин


Федеральные клинические рекомендации по
диагностике и лечению туберкулезного плеврита

"Медицинские профессиональные некоммерческие организации разрабатывают и утверждают клинические рекомендации (протоколы лечения) по вопросам оказания медицинской помощи"

Статья 76. п.2 Федерального закона Российской Федерации от 21 ноября 2011г.

№ 323-ФЗ "Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации"

A 15.6. Туберкулезный плеврит, подтвержденный бактериологически и гистологически

Туберкулез плевры	}	подтвержденный (ая)
Туберкулезная эмпиема		бактериологически и гистологически

A16.5. Туберкулезный плеврит без упоминания о бактериологическом или гистологическом подтверждении

Туберкулез плевры	}	БДУ (без упоминания о бактериологическом или гистологическом подтверждении).
Туберкулезная (ый)		
- эмпиема		
- плеврит		

B20.0 Болезнь, вызванная ВИЧ, с проявлениями микобактериальной инфекции.

Коллектив авторов

Васильева И.А., профессор, д.м.н.

Амансахедов Р.Б., к.м.н.

Багдасарян Т.Р., к.м.н.

Багиров М.А., д.м.н.

Варин А.А., к.м.н.

Викторова И.Б., к.м.н.

Евгущенко Г.В., к.м.н.

Егоров Е.А., к.м.н.

Зими́на В.Н., д.м.н.

Карпина Н.Л., д.м.н.

Колпакова Т.А., профессор, д.м.н.

Комиссарова О.Г., профессор, д.м.н.

Краснов В.А., профессор, д.м.н.

Лепеха Л.Н., профессор, д.б.н.

Мотус И.Я., д.м.н.

Попов Е.В. к.м.н.

Садовникова С.С., д.м.н.

Самойлова А.Г., к.м.н.

Скорняков С.Н., профессор, д.м.н.

Степанян И.Э., профессор, д.м.н.

Ханин А.Л., профессор, к.м.н.

Черноусова Л.Н., профессор, д.б.н.

Черных Н.А., к.м.н.

Эргешов А.Э., профессор, д.м.н.

Оглавление

1. Методология.....	7
2. Определения и аббревиатуры.....	9
3. Патогенез и морфология туберкулезного плеврита.....	10
4. Клинические проявления туберкулезного плеврита.....	11
5. Диагностика туберкулезного плеврита.....	12
5.1. Обследование пациента с поражением плевры в учреждениях ПМСП.....	12
5.2. Обследование пациента с поражением плевры в противотуберкулезном учреждении.....	13
6. Дифференциальная диагностика туберкулезного плеврита.....	17
7. Лечение туберкулезного плеврита.....	18
7.1. Химиотерапия.....	18
7.2. Патогенетическое лечение.....	19
7.3. Физиотерапия.....	20
7.4. Хирургическое лечение.....	20
Приложение 1. Диагностический алгоритм при синдроме плеврального выпота.....	21
Список литературы.....	22

1. Методология.

Методы, использованные для сбора/селекции доказательств:

поиск в электронных базах данных.

Описание методов, использованных для сбора/селекции доказательств:

доказательной базой для рекомендаций являются публикации, вошедшие в Кокрановскую библиотеку, базы данных EMBASE и MEDLINE. Глубина поиска составила 39 лет.

Методы, использованные для оценки качества и силы доказательств:

- Консенсус экспертов;
- Оценка значимости в соответствии с рейтинговой схемой (схема прилагается).

Рейтинговая система для оценки силы рекомендаций

Уровни доказательств	Описание
1++	Высококачественный мета-анализ, систематический обзор рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), или крупное РКИ с очень низкой вероятностью возникновения систематической ошибки, результаты которых могут быть экстраполированы на соответствующую российскую популяцию
1+	РКИ с невысокой вероятностью возникновения систематической ошибки, результаты которых могут быть экстраполированы на соответствующую российскую популяцию
2++	<ul style="list-style-type: none">• Высококачественный систематический обзор исследований когортных исследований или исследований случай-контроль.• Высококачественное когортное исследование или исследование случай-контроль с очень низкой вероятностью возникновения систематической ошибки
2+	<ul style="list-style-type: none">• Когортное исследование или исследование случай-контроль либо контролируемое исследование без рандомизации с невысокой вероятностью возникновения систематической ошибки, результаты которых могут быть экстраполированы на соответствующую российскую популяцию• РКИ с очень низкой или невысокой вероятностью возникновения систематической ошибки, результаты которых не могут быть экстраполированы на соответствующую российскую популяцию
3	<ul style="list-style-type: none">• Описание серии случаев• Неконтролируемое исследование
4	Мнение экспертов

Методы, использованные для анализа доказательств:

- Обзоры опубликованных мета-анализов;
- Систематические обзоры с таблицами доказательств.

Описание методов, использованных для анализа доказательств:

При отборе публикаций, как потенциальных источников доказательств, использованная в каждом исследовании методология изучается для того, чтобы убедиться в ее валидности. Результат изучения влияет на уровень доказательств, присваиваемый публикации, что в свою очередь влияет на силу вытекающих из нее рекомендаций.

Методологическое изучение базируется на нескольких ключевых вопросах, которые сфокусированы на тех особенностях дизайна исследования, которые оказывают существенное влияние на валидность результатов и выводов.

На процессе оценки, несомненно, может сказываться и субъективный фактор. Для минимизации потенциальных ошибок каждое исследование оценивалось независимо, т.е. по меньшей мере, двумя независимыми членами рабочей группы. Какие-либо различия в оценках обсуждались уже всей группой в полном составе. При невозможности достижения консенсуса, привлекался независимый эксперт.

Таблицы доказательств:

таблицы доказательств заполнялись членами рабочей группы.

Методы, использованные для формулирования рекомендаций:

консенсус экспертов.

Для оценки силы рекомендаций мы использовали шкалу доказательности, разработанную Шотландским агентством SIGN и модифицированную Российским обществом специалистов доказательной медицины.

Шкала уровней доказательности клинических рекомендаций:

Сила	Описание
А	Высококачественный мета-анализ, систематический обзор или РКИ, оцененные как 1++, с очень низкой вероятностью возникновения систематической ошибки, результаты которых могут быть экстраполированы на соответствующую российскую популяцию и демонстрирующие устойчивость результатов
В	Группа доказательств, включающая результаты исследований, оцененные как 2++ (высококачественный систематический обзор когортных исследований или исследований случай – контроль) с очень низкой вероятностью возникновения систематической ошибки или 1+ (РКИ с невысокой вероятностью возникновения систематической ошибки), результаты которых могут быть распространены на соответствующую российскую популяцию и демонстрирующие общую устойчивость результатов
С	Группа доказательств, включающая результаты исследований, оцененные, как 2+ (когортное исследование или исследование случай-контроль либо контролируемое исследование без рандомизации с невысокой вероятностью возникновения систематической ошибки), результаты которых могут быть экстраполированы на соответствующую российскую популяцию и демонстрирующие общую устойчивость результатов
D	Доказательства уровня 3 или 4

Индикаторы доброкачественной практики (Good Practice Points – GPPs):

Рекомендуемая доброкачественная практика базируется на клиническом опыте членов рабочей группы по разработке рекомендаций.

Экономический анализ:

Анализ стоимости не проводился, и публикации по фармакоэкономике не анализировались.

Метод валидации рекомендаций:

- Внешняя экспертная оценка;
- Внутренняя экспертная оценка

Основные рекомендации:

Сила рекомендаций (A-D), уровни доказательств (1++, 1+, 2++, 2+, 3, 4) и индикаторы доброкачественной практики – good practice points (GPPs) приводятся при изложении текста рекомендаций.

2. Определения и аббревиатуры

Синдром плеврального выпота – клинический симптомокомплекс, характеризующийся накоплением в плевральной полости жидкости, имеющей различное происхождение и свойства.

Гидроторакс – синдром накопления в плевральной полости жидкости, характер которой должен быть определен после уточняющего дообследования и лабораторного исследования жидкости: экссудат, транссудат, гемоторакс и т.д.

Плеврит – инфекционно-воспалительное поражение листков плевры различной этиологии, сопровождающееся накоплением выпота в плевральной полости.

Транссудат (ТР) – жидкость в плевральной полости с уровнем белка < 20 г/л, удельным весом (плотностью) < 1015 , отрицательной реакцией Ривальта.

Экссудат (ЭК) – воспалительный выпот, для которого характерны следующие критерии: уровень белка ≥ 30 г/л, удельный вес (плотность) ≥ 1015 , положительная проба Ривальта.

Серозный экссудат: прозрачная желтая или слегка мутная жидкость с лейкоцитозом не более $10,0 \times 10^9$ /л. Клеточный состав зависит от остроты плеврита и его этиологии.

Гнойный экссудат: нейтрофильный мутный жидкий или вязкий экссудат белого, серого или зелёного цветов, с гнилостным запахом или без него с количеством лейкоцитов $> 15,0 \times 10^9$ /л.

Геморрагический: окрашенная кровью жидкость; вязкость и консистенция зависят от количества крови в экссудате. Количество эритроцитов $< 10 \times 10^9$ /л $> 5,0 \times 10^9$ /л. Лейкоцитоз и клеточный состав соответствует серозному экссудату.

Неопределённый экссудат: при нейтрофильном лейкоцитозе $> 10,0 \times 10^9$ /л, но $< 15,0 \times 10^9$ /л. Характер экссудата необходимо уточнить после получения результата исследования на микрофлору и повторного торакоцентеза: при «стерильном» и прозрачном выпоте, сохранении показателей цитоза на прежних цифрах, экссудат расценивается как серозный; при инфицированном и/или мутном экссудате и низких показателях уровня глюкозы ($< 3,33$ ммоль/л) и (или) pH ($< 7,2$ ммоль/л, соответственно) в плевральной жидкости – как гнойный.

Критерии Лайта (R. W. Light) - дополнительные критерии, применяемые для разграничения экссудата и транссудата: 1) соотношение белка в плевральной жидкости и сыворотке крови $> 0,5$; 2) соотношение лактатдегидрогеназы (ЛДГ) в плевральной жидкости и сыворотке крови $> 0,6$; 3) уровень ЛДГ в плевральной жидкости превышает $2/3$ величины верхней границы нормального уровня в сыворотке крови.

Туберкулезный экссудативный плеврит – острое, подострое, хроническое или рецидивирующее туберкулезное воспаление плевры, характеризующееся накоплением экссудата в плевральной полости. Туберкулезный плеврит может протекать изолированно и быть единственным клинико-рентгенологическим проявлением туберкулезной инфекции, а может сочетаться с туберкулезом других локализаций (легочных и/или внелегочных).

Изолированный плевральный выпот – форма выпота, при которой в легких и средостении не выявляются патологические изменения при адекватном рентгенологическом исследовании (прямая и боковая классическая рентгенотомография, СКТ).

Фибринозный (ФП), или адгезивный плеврит – тип плеврита, при котором происходит отложение фибрина, развиваются фибринозные наложения на плевральных листках, в плевральной полости свободной жидкости не определяется.

Эмпиема плевры - это ограниченное или диффузное воспаление висцеральной и париетальной плевры, протекающее с накоплением гноя в плевральной полости. Туберкулезная эмпиема плевры развивается при распространенном казеозном поражении плевры, а также в результате перфорации каверны или субплеврально расположенных

очагов.

Пиопневмоторакс – это синдром, развивающийся при различных по этиологии и патогенезу заболеваниях легких (деструктивные формы туберкулеза легких, абсцесс и гангрена легкого), характеризующийся наличием гноя и воздуха в плевральной полости с развитием тяжелого воспалительного процесса на всей поверхности плеврального покрова. При рентгенологическом исследовании выявляется четкая линия раздела между воздухом и жидкостью.

Гемоторакс - скопление в плевральной полости крови, возникающее при ранениях, травмах, повреждениях сосудов при медицинских манипуляциях (осложнения и ятрогения), при спонтанном пневмотораксе, опухолях легких, аномалиях сосудов легких малого и большого круга (мальформация, аневризмы). Соотношение гематокрита в выпоте к крови более 50%, количество эритроцитов $>10,0 \times 10^9/\text{л}$.

ВТС - витеоторакоскопия

КУМ – кислотоустойчивые микобактерии

ЛЧ – лекарственная чувствительность.

ЛДГ - лактатдегидрогеназа

МБТ - микобактерии туберкулеза.

МГМ – молекулярно-генетические методы

МЛУ - множественная лекарственная устойчивость – устойчивость к сочетанию изониазида и рифампицина независимо от наличия устойчивости к другим противотуберкулезным препаратам.

НТМБ – нетуберкулезные микобактерии

ОК – опухолевые клетки

ПБП – пункционная биопсия плевры

ПМСП – первичная медико-санитарная помощь.

ПТТ - противотуберкулезная терапия.

ПЦР – полимеразная цепная реакция.

СГКС – системные глюкокортикостероиды

СКТ – спиральная компьютерная томография.

ТБ - туберкулез.

ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии

ШЛУ - широкая лекарственная устойчивость - сочетанная устойчивость к изониазиду, рифампицину, фторхинолону и канамицину и/или амикацину и/или капреомицину, независимо от наличия устойчивости к другим противотуберкулезным препаратам.

3. Патогенез и морфология туберкулезного плеврита.

Туберкулезный плеврит может быть проявлением, как первичного, так и вторичного периода развития туберкулезной инфекции. Выделяют два вида поражения плевры при туберкулезе: параспецифическое (аллергический плеврит) и специфическое (собственно туберкулез плевры).

Параспецифический (аллергический) плеврит возникает вследствие гиперсенсibilизации организма в ответ на туберкулезную инфекцию. При таком варианте специфические изменения в плевре отсутствуют, так как это неспецифический ответ на гиперсенсibilизацию антигенами микобактерий туберкулеза. Параспецифический плеврит (фибринозный, или сухой и экссудативный) чаще встречается при первичном туберкулезе у детей и подростков. Это редкий вариант туберкулезного плеврита и для него характерна динамичность: быстрое исчезновение проявлений плеврита без остаточных изменений на фоне адекватной противотуберкулезной терапии и назначения противовоспалительных препаратов.

При **туберкулез плевры (специфическом поражении плевры)** морфологическим субстратом являются туберкулезные бугорки на висцеральной или париетальной плевре, которые чаще возникают вследствие ретроградной лимфогематогенной диссеминации микобактерий, реже - при гематогенной диссеминации. Плевра отличается высокой сенсibiliзацией к антигенам МБТ, поэтому в ответ на попадание микобактерий возникает выраженная ответная реакция, что сопровождается накоплением экссудата и отложением фибрина в плевральной полости.

Патоморфологические изменения в плевре, характерные для специфического плеврита:

- диссеминация с образованием множественных туберкулезных бугорков на париетальной и висцеральной плевре;
- формирование более крупных очагов, развитие казеозного некроза в образовавшихся очагах;
- развитие спаечного процесса и облитерация плевры при «естественном выздоровлении»: жидкость перестает накапливаться, когда происходит «слипание», висцеральной и париетальной плевры и облитерация плевральной полости.

При субплевральном расположении легочного поражения (очаги, инфильтрат и/или каверна) возможен контактный переход специфического процесса на плевру.

Эмпиема плевры развивается при распространенных деструктивных формах туберкулеза (фиброзно-кавернозный туберкулез, казеозная пневмония, диссеминированный туберкулез) в результате перфорации в плевральную полость казеозных масс. Контактный путь развития туберкулезной эмпиемы характерен для больных ВИЧ-инфекцией.

4. Клинические проявления туберкулезного плеврита.

Клиническая картина туберкулезного плеврита многообразна и тесно связана с особенностями туберкулезного воспаления в плевральной полости и легких. В зависимости от характера плеврального содержимого выделяют фибринозный (сухой) плеврит и экссудативный плеврит.

4.1. Фибринозный плеврит.

Фибринозный плеврит может быть самостоятельной формой заболевания в качестве начальной стадии экссудативного плеврита и (или) сочетаться с различными формами туберкулеза легких, туберкулезом внутригрудных лимфоузлов, реже – с внеторакальными локализациями ТБ (урогенитальным, костно-суставным и др.).

Морфологическим субстратом этой формы плеврита является туберкулезное воспаление преимущественно в париетальной плевре с последующим расстройством циркуляции плевральной жидкости, но экссудации в плевральную полость не происходит. Дальнейшее развитие патологического процесса приводит к организации фибрина и образованию в некоторых участках сращений между висцеральным и париетальным листками плевры.

Ведущими клиническим проявлением при фибринозном плеврите является боль, связанная с актом дыхания, поворотами, наклонами туловища в стороны. Болевой синдром усиливается при наклоне в противоположную от поражения плевры сторону, при аускультации можно услышать шум трения плевры. Нередко пациентов беспокоит сухой кашель, возникающий рефлекторным путем за счет раздражения рецепторов плевры.

4.2. Экссудативный плеврит.

Начало заболевания может быть острым или подострым. Характерно наличие боли в грудной клетке на стороне поражения, которая уменьшается при накоплении жидкости. Выраженность синдрома воспалительной интоксикации варьирует от умеренной до значительной, температура – от субфебрильной до высокой. Тяжесть одышки напрямую зависит от объема плеврального выпота. При аускультации на стороне поражения

определяется ослабление дыхания. Экссудат при туберкулезном плеврите чаще серозный, реже – геморрагический.

5. Диагностика туберкулезного плеврита

Основаниями подозревать поражение плевры являются следующие жалобы: боль в грудной клетке при дыхании, шум трения плевры или резкое ослабление дыхания на стороне выпот при аускультации.

Рентгенологическими признаками, свидетельствующими о вероятном поражении плевры являются: гомогенное затемнение с косой верхней границей, гомогенное затемнение, прилежащее широким основанием к грудной клетке, диафрагме или средостению, утолщение плевры, нечеткость купола диафрагмы, сглаживание реберно-диафрагмального синуса, линзообразное гомогенное затемнение в проекции междолевой щели, наличие диастаза между листками плевры или утолщение плевральных листков.

•	Первичное обследование пациента с поражением плевры проводится в учреждениях ПМСП.
---	---

5.1. Обследование пациента с поражением плевры в учреждениях ПМСП.

При обращении пациента с жалобами и/или при выявлении рентгенологической картины, характерными для поражении плевры, пациент должен быть обследован в учреждениях ПМСП с применением следующих методов:

- рентгенография органов грудной клетки (обзорные рентгенограммы в прямой и боковой (ых) проекциях). Изменения на прямой рентгенограмме, как правило, появляются при наличии в плевральной полости не менее 200 мл жидкости. Однако на латеральной рентгенограмме органов грудной клетки (рентгенограмма в положении на «большом» боку) можно выявить уже 50 мл жидкости по появлению тупого заднего косто-диафрагмального угла. Выполнение латерограммы оправдано только при невозможности проведения УЗИ плевральной полости.

- УЗИ плевральной полости;
- УЗИ органов брюшной полости по показаниям;
- СКТ органов грудной клетки и/или брюшной полости по показаниям.

лабораторный диагностический минимум :

1. клинический анализ крови, мочи, обследования на ВИЧ-инфекцию;
2. исследования мокроты на КУМ 3-хкратно;
3. при наличии изменений в легких - общий анализ мокроты, посев мокроты на флору, исследование мокроты на опухолевые клетки.

•	Плевральная пункция с исследованием плевральной жидкости является обязательной и выполняется в оптимальной точке, установленной при УЗИ плевральной полости или при полипозиционной рентгеноскопии.
•	Во время плевральной пункции проводится максимальная эвакуация жидкости, но не более 1500 мл за одну манипуляцию.

Жидкость, полученная при плевральной пункции, должна быть направлена на следующие виды исследований:

- исследование физических свойств (количество, цвет, характер, прозрачность, цитоз и его формула, относительная плотность, проба Ривальта);
- цитологическое исследование окрашенных препаратов с обязательной цитогаммой и исследованием на опухолевые клетки;

- биохимическое исследование (определение белка, уровня глюкозы, рН, амилазы, ЛДГ);
- микробиологическое исследование (микроскопия с окраской на КУМ);
- бактериологическое исследование на неспецифическую микрофлору.

При обследовании пациента в учреждениях ПМСП должны быть решены следующие задачи:

- исключены или подтверждены острые состояния, требующие неотложной помощи: гемоторакс, эмпиема плевры, плеврит при тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА), синдром Дресслера, острая абдоминальная патология;
- при сочетании плеврального выпота и инфильтрации в легком должен быть проведен курс адекватной антимикробной терапии вероятной пневмонии с последующей оценкой клинико-рентгенологической динамики;
- необходимо доказать и документировать рентгенологическими методами наличие или отсутствие патологии в легком и/или средостении.

•	При подтверждении наличия в плевральной полости трансудата пациент не подлежит обследованию и лечению в условиях противотуберкулезного учреждения и должен быть направлен в стационар общелечебной сети для дальнейшего лечения и наблюдения.
---	--

При выявлении экссудата необходимо проведение обследования, направленного на верификацию его генеза.

•	При изолированном плеврите его туберкулезная этиология должна быть подтверждена обнаружением возбудителя в плевральной жидкости (методом микроскопии, посева, МГМ) и/или туберкулезных гранулем в материале биоптата плевры.
•	При наличии патологических изменений в легких и/или средостении туберкулезная этиология плеврита считается доказанной при верификации туберкулезной природы изменений в легочной ткани и/или средостении.

Ситуации, когда показан перевод в учреждения фтизиатрической службы для уточнения диагноза:

1. при обнаружении в мокроте, экссудате или другом материале КУМ, а также при выявлении других признаков, характерных для туберкулеза легких или внеторакального туберкулеза;
2. при сочетании изолированного серозного экссудативного плеврита и синдрома воспалительной интоксикации;
3. при выявлении серозного экссудативного плеврита у больных ВИЧ-инфекцией;
4. при отсутствии положительной динамики после проведенной адекватной антимикробной терапии предполагаемой пневмонии, осложненной плевритом (в случае наличия инфильтрата в легком);
5. при выявлении диссеминированного поражения легких при отсутствии аргументов в пользу септической пневмонии, диффузного заболевания соединительной ткани, метастатического поражения легких и других нетуберкулезных заболеваний.

5.2. Обследование пациента с поражением плевры в противотуберкулезном учреждении.

С целью верификации генеза плеврита в противотуберкулезной учреждении проводится углубленное обследование пациента с применением неинвазивных и инвазивных методов диагностики.

- Рентгенография органов грудной клетки в прямой и боковой (ых) проекциях для уточнения объема и локализации поражения плевры, а так же для оценки состояния легочной ткани и средостения.

- В случае обнаружения патологии в легких и/или средостении дальнейшая дифференциальная диагностика проводится исходя из выявленного рентгенологического синдрома в легких и/или средостении.

- УЗИ плевральной полости для оценки распространенности, характера поражения плевры (свободная или осумкованная жидкость, локальное утолщение плевры) и установления оптимальной точки для проведения плевральной пункции и/или пункционной биопсии плевры.

- УЗИ органов брюшной полости выполняется при дифференциальной диагностике туберкулеза органов брюшной полости и забрюшинного пространства, первичной опухоли или метастатического поражения внутренних органов.

- СКТ органов грудной клетки проводится с целью уточнения характера изменений легких и/или средостения (в том числе перед планируемыми инвазивными вмешательствами) после максимального удаления плеврального выпота.

- Плевральная пункция является обязательной при обследовании пациента с экссудативным плевритом.

- Оптимальная точка для плевральной пункции устанавливается при УЗИ или рентгеноскопии. При пункции необходимо эвакуировать максимальное количество жидкости, однако не более 1500 мл за одну манипуляцию, с проведением ее комплексного лабораторного исследования (определение цитоза с формулой, удельного веса, биохимического состава, исследование аденозиндезаминазы, реакции Ривальта, исследования на микрофлору и обязательного исследования на КУМ/МБТ стандартными методами).

- В случаях невозможности разграничения экссудата и трансудата необходимо воспользоваться дополнительными критериями Лайта.

- При выявлении эмпиемы или пиопневмоторакса лечебно-диагностические мероприятия должны проводиться в условиях отделения торакальной хирургии противотуберкулезного учреждения.

- Важно помнить, что при туберкулезе количество и внешний вид экссудата, содержание в нем фибрина и клеточный состав в значительной степени зависят от характера морфологических изменений в плевре. Клеточный состав плеврального выпота при туберкулезе может меняться: в течение первой недели – нейтрофильный, на 2-3-й неделях заболевания – лимфоцитарный; позже – после повторных пункций и попадания крови в плевральную полость – он может стать эозинофильным.

- Туберкулинодиагностика с использованием внутрикожной пробы Манту с 2 ТЕ PPD-L, проба с аллергеном туберкулезным рекомбинантным в стандартном разведении (белок CFP10-ESAT6 0,2 мкг) или IGRA-тест. При оценке результатов кожных проб диагностическое значение будут иметь выраженная положительная и гиперергическая реакции.

- Фибробронхоскопия (ФБС) с комплексом биопсий и/или исследованием бронхоальвеолярной лаважной жидкости проводится по показаниям, которые определяются изменениями в легких и/или средостении на рентгенограммах или СКТ ОГК.

- ФБС не играет самостоятельной роли в дифференциальной диагностике при отсутствии патологических изменений в легких и/или средостении.

• Рентгенологическое исследование органов грудной клетки (классическая
--

	рентгенография или СКТ) должно проводиться после максимального удаления плеврального выпота.
--	---

В	При массивном плевральном выпоте (до II-IV ребра), смещении средостения и дыхательной недостаточности эвакуация жидкости должна производиться в день госпитализации.
----------	---

Методы этиологической диагностики туберкулеза.

Для правильной постановки диагноза и назначения адекватных схем химиотерапии в лабораториях противотуберкулезных учреждений применяется следующая диагностическая схема:

1. Выявление возбудителя (микроскопия, посев и ПЦР как минимум из двух образцов мокроты и/или плеврального выпота до начала химиотерапии). Достаточным основанием для этиологического подтверждения диагноза «туберкулез» может быть выявление микобактерий туберкулезного комплекса хотя бы в одном образце.

1.1 Классические микробиологические методы

1.1.1 Метод окраски по Цилю-Нельсену (обязательно)

1.1.2 Люминесцентная микроскопия (в лабораториях при количестве исследований 30 и более в день).

1.1.3. Культивирование и идентификация *M. tuberculosis* с использованием как минимум двух разных по составу питательных сред (плотных - обязательно, жидких – настоятельно рекомендуется).

1.2 Молекулярно-генетические методы (биочиповая, стриповая, картриджная технологии, ПЦР в режиме реального времени).

2. Дифференциация МБТ от НТМБ.

2.1. По особенностям роста культуры (скорость роста, пигментообразование) и биохимическим тестам (обязательно).

2.2. При культивировании на жидких питательных средах проводится тестирование на контаминацию (микроскопия культуры с окраской по Цилю-Нельсену и посев на кровяной агар). Принадлежность к микобактериям туберкулезного комплекса подтверждается молекулярными методами.

2.3. Молекулярные (иммунохроматографический тест, генетические методы ПЦР IS6110, стриповая технология, протеомный масс-спектрометрический анализ).

3. Определение лекарственной чувствительности (ЛЧ) возбудителя. В случае выявления устойчивости к изониазиду или рифампицину дважды молекулярно-генетическими методами, исследование лекарственной чувствительности к этим препаратам не должны дублироваться методом посева. Определение лекарственной устойчивости к препаратам резервного ряда проводятся после выявления ЛУ/МЛУ при проведении ТЛЧ к препаратам основного ряда. При двукратном подтверждении устойчивости возбудителя к ПТП любыми методами, в дальнейшем исследование к этим препаратам может не проводиться.

3.1. Фенотипические методы - культивирование МБТ в присутствии противотуберкулезных препаратов.

3.1.1. На плотных средах методом абсолютных концентраций по числу выросших колоний.

3.1.2. На плотных средах методом абсолютных концентраций с применением нитратредуктазного теста.

3.1.3. На жидких средах - ВАСТЕС MGIT 960 методом пропорций.

3.2. Молекулярно-генетические методы – выявление специфических мутаций, связанных с резистентностью к определенным препаратам.

3.2.1 Определение лекарственной чувствительности МБТ к препаратам основного ряда (биочиповая, стриповая, картриджная технологии, ПЦР в режиме реального времени).

3.2.2 Определение лекарственной чувствительности МБТ к препаратам второго ряда (биочиповая, стриповая технологии).

Биопсийные методы дифференциальной диагностики плевритов.

1. Игловая (пункционная) биопсия плевры (ПБП), или чрескожная биопсия плевры, имеет важное значение в диагностике гранулематозных и опухолевых поражений плевры. Она выполняется пациентам с экссудативным плевритом неясного генеза при неинформативности цитологического исследования экссудата и подозрении на туберкулез или злокачественное поражение плевры. В случаях высокой вероятности туберкулеза пункционную биопсию плевры можно проводить одновременно с первой плевральной пункцией.

Оптимальная точка для ПБП устанавливается по УЗИ или рентгеноскопии. При ПБП проводится взятие 3-5 кусочков из разных участков плевры с последующим цитологическим, гистологическим и микробиологическим исследованиями (микроскопия, посев на микобактерии туберкулеза, определение ЛЧ МБТ микробиологическими и/или молекулярно-генетическими методами).

В	Всегда необходимо проводить исследование МГМ и посев биоптата плевры на МБТ независимо от сроков проведения биопсии
----------	--

2. Торакоскопия. Вопрос о проведении торакоскопии рассматривается в тех случаях, когда другие менее инвазивные исследования не позволяют установить диагноз.

В	Торакоскопия применяется, когда менее инвазивные методики (торакоцентез с комплексным исследованием плеврального выпота, чрескожная пункционная биопсия плевры) не позволяют установить этиологию поражения плевры.
----------	--

- Варианты торакоскопии при дифференциальной диагностике плевритов: классическая торакоскопия и видеоторакоскопия.

- Выбор характера торакоскопии зависит от технического оснащения операционного блока медицинского учреждения.

В	Диагностический материал, полученный при торакоскопии, подлежит обязательному цитологическому, гистологическому и микробиологическому исследованиям (микроскопия на КУМ, молекулярно-генетическая детекция МБТ, посев на МБТ, определение ЛЧ молекулярно-генетическими и микробиологическими методами).
----------	--

При неопределенном ответе морфолога (неспецифическое воспаление) или невозможности выполнения биопсийного исследования, а также при категорическом отказе пациента от инвазивных манипуляций необходимо проводить дифференциальную диагностику поражений плевры, исходя из имеющихся клинико-рентгенологических и лабораторных данных.

Вероятность туберкулезного генеза плеврита высока в следующих ситуациях:

- при изолированном (без поражения легких) серозном экссудативном плеврите преимущественно лимфоцитарного характера с признаками осумкования;

- при выявлении плеврита у пациента молодого возраста, который имел (имеет) контакт с больными туберкулезом и (или) болел туберкулезом ранее;
- при выявлении плеврита у пациента с ВИЧ-инфекцией вне зависимости от уровня иммуносупрессии;
- при гиперэргической внутрикожной пробе Манту с 2 ТЕ PPD-L и пробе с аллергеном туберкулезным рекомбинантным в стандартном разведении (белок CFP10-ESAT6 0,2 мкг).

Окончательный диагноз туберкулезного плеврита устанавливается на основании прямых (абсолютных) или совокупности косвенных признаков специфической этиологии поражения плевры.

Прямые (абсолютные) признаки ТБ плеврита:

- обнаружение МБТ в экссудате;
- обнаружение казеозного некроза, специфической гранулемы или возбудителя в биоптате плевры;
- достоверные признаки активного туберкулеза внутригрудных лимфоузлов, легких, бронхов.

Косвенные признаки ТБ плеврита:

- указание на контакт с больным ТБ;
- гиперэргическая реакция на пробу Манту или диаскинтест;
- постепенное начало заболевания или наличие продромального периода до острых клинических проявлений;
- массивный серозный, преимущественно лимфоцитарный (у больных ВИЧ-инфекцией – лимфоцитарный или лимфоцитарно-нейтрофильный) выпот;
- отсутствие патологических изменений в легочной ткани;
- отсутствие эффекта от терапии антибиотиками широкого спектра действия;
- склонность к формированию плевральных сращений, осумкованию жидкости.

•	Диагноз туберкулезного плеврита на основании косвенных признаков может быть установлен при высокой вероятности туберкулезного плеврита и исключении других поражений плевры, и (или) отказе пациента от биопсийных исследований.
•	При изолированном массивном серозном плеврите с лимфоцитарным характером экссудата у лиц молодого возраста (до 30 лет) возможно установление диагноза на основании косвенных признаков без проведения биопсии.
•	До установления природы поражения плевры нельзя назначать системные глюкокортикостероиды.

6. Дифференциальная диагностика туберкулезного плеврита.

Критерии дифференциальной диагностики наиболее частых заболеваний, сопровождающихся поражением плевры.

Генез плеврита	Критерии
Парапневмонический	Наличие инфильтрата в легком, документированного данными рентгенологического исследования; его рассасывание или значительное уменьшение после 10-12 дней адекватной антимикробной терапии с прекращением экссудации в плевральную полость.
Злокачественный	Цитологическое или гистологическое подтверждение:

	обнаружение ОК (в экссудате и/или мокроте) или опухолевой ткани по данным ПБП, верификация первичного рака или отдаленных метастазов.
Кардиогенный (левожелудочковый)	Клинические и функциональные признаки хронической сердечной недостаточности (ХСН) у пациента с патологией сердечнососудистой системы (ИБС, нарушения ритма, кардиомиопатии) с наличием преимущественно двустороннего выпота; эффективность адекватной терапии ХСН.
Плеврит при остром панкреатите	
Синдром Дресслера	Эозинофильный экссудативный плеврит +/-перикардит у больных в острый или подострый периоды инфаркта миокарда
Плеврит при ТЭЛА	Клиника ТЭЛА (боль в груди, одышка, кровохарканье) у пациента с факторами риска (тромбофлебит, флеботромбоз вен нижних конечностей и малого таза, длительная иммобилизация, послеоперационный период, злокачественные новообразования, прием оральных контрацептивов), подтверждение ТЭЛА при СКТ-ангиографии.

Диагностический алгоритм при синдроме плеврального выпота приведен в Приложении.

7. Лечение туберкулезного плеврита

Лечение больных туберкулезным плевритом складывается из адекватной противотуберкулезной терапии и удаления плеврального экссудата. Кратность плевральных пункций зависит от скорости накопления экссудата. Внутриплевральное введение медикаментов при серозном плеврите не рекомендуется.

7.1 Химиотерапия

Противотуберкулезная химиотерапия у пациентов с туберкулезным плевритом проводится с учетом лекарственной чувствительности возбудителя в соответствии с действующими Федеральными клиническими рекомендациями по диагностике и лечению туберкулеза органов дыхания (2014 г.).

Режимы химиотерапии и комбинации противотуберкулезных препаратов

Режим	Фазы	
	Интенсивной терапии	Продолжения терапии

I	2-3 H R/Rb ¹ Z E	4 ² H R/4 H R E 5 ³ H R E 12 ⁴ H R/Rb ¹ /12 H R/Rb ¹ E [Z] 6 ⁵ H R/Rb E [Z]
II	3 Km/Am[Cm]R/Rb ¹ Z Lfx [Mfx] [E] [Pto/Eto]	6 R Z Lfx [Mfx] [E] [Pto/Eto] 9 ⁵ R/Rb ¹ Z Lfx [Mfx] [E] [Pto/Eto]
III	2-3 H R/Rb ¹ Z E	4 ² H R 5 ³ H R E 9 ⁴ H R/Rb E [Z] 6 ⁵ H R/Rb ¹ E [Z]
IV	8 CmLfx Z Cs/Trd Pto/Eto PAS [Km/Am] [E] [Mfx] [Bq]	12-18 Lfx Z Cs/Trd Pto/Eto PAS [E] [Mfx]
V	8 Cm Mfx [Lfx] Z Cs/Trd PAS Bq Lzd [E] [Pto/Eto] [Amx Imp Mp]	12-18 Mfx [Lfx] Z Cs/Trd PAS [Lzd] [E] [Pto/Eto] [Amx Imp Mp]

Сокращения: H – изониазид, R – рифампицин, Rb – рифабутин, Z – пиразинамид, E – этамбутол, Km – канамицин, Am – амикацин, Pto – протионамид, Eto – этионамид, Cm – капреомидин, Lfx – левофлоксацин, Mfx – моксифлоксацин, Cs – циклосерин, Trd – теризидон, PAS – аминосалициловая кислота, Lzd – линезолид, Amx – амоксициллин с клавулановой кислотой, Imp – имипенем с циластатином, Mp – меропенем.

Рифампицин может быть заменен на рифабутин при наличии лекарственных взаимодействий рифампицина с антиретровирусными препаратами.

² При туберкулезе органов дыхания для впервые выявленных больных.

³ При туберкулезе органов дыхания для больных из групп «после прерывания курса химиотерапии», «рецидив туберкулеза» или прочие случаи повторного лечения.

⁴ При туберкулезном менингите, костно-суставном туберкулезе и генерализованном туберкулезе.

⁵ При сочетании туберкулеза с ВИЧ-инфекцией

7.2 Патогенетическое лечение.

Цель патогенетической терапии при туберкулезном плеврите - ликвидация явлений воспаления и предупреждение формирования выраженных фиброзно-склеротических изменений плевры. Выбор средств патогенетической терапии туберкулезного плеврита определяется фазой туберкулезного процесса: плевральная экссудация, рассасывание экссудата, фиброзно-склеротические изменения

1. **Системные глюкокортикостероиды (СГКС)** применяются при массивной экссудации с быстрым накоплением выпота (преднизолон 15-30 мг/сутки, в течение 7-14 дней с последующим снижением дозы по 5 мг каждые 7 дней). Общий курс терапии СГКС -1-1,5 месяца. При туберкулезном плеврите СГКС терапия противопоказана при: отсутствии сведений о ЛЧ МБТ; отсутствии адекватной противотуберкулезной терапии в соответствии с данными ТЛЧ; гнойном характере выпота, наличии у пациента

потенциального источника кровотечения. С особой осторожностью следует назначать СГКС препараты у больных ВИЧ-инфекцией при выраженной иммуносупрессии.

2. **Нестероидные противовоспалительные препараты** (индометацин, диклофенак, мелоксикам, ибупрофен и др.) назначаются при умеренно выраженной экссудации плевральной жидкости или в продолжение противовоспалительной терапии после курса СГКС.

В	СГКС назначаются только на фоне проведения адекватного режима химиотерапии в соответствии с данными ТЛЧ МБТ.
С	Противопоказания к плановому назначению СГКС при туберкулезном плеврите: <ul style="list-style-type: none"> – отсутствие сведений о ЛЧ МБТ – отсутствие адекватной противотуберкулезной терапии в соответствии с данными ТЛЧ – гнойный характер экссудата – наличие у пациента потенциального источника кровотечения

7.3. Физиотерапевтическое лечение.

Физиотерапевтические методы при туберкулезном плеврите оказывают противовоспалительное и гипосенсибилизирующее воздействие.

Курс физиотерапевтического лечения можно начинать через 1,5 – 2 месяца от начала адекватной химиотерапии и через 7-10 дней после прекращения накопления экссудата в плевральной полости, когда объем экссудата составляет менее 100 мл. Противопоказаниями к назначению физиотерапии являются гнойный характер экссудата и отсутствие адекватной ПТТ.

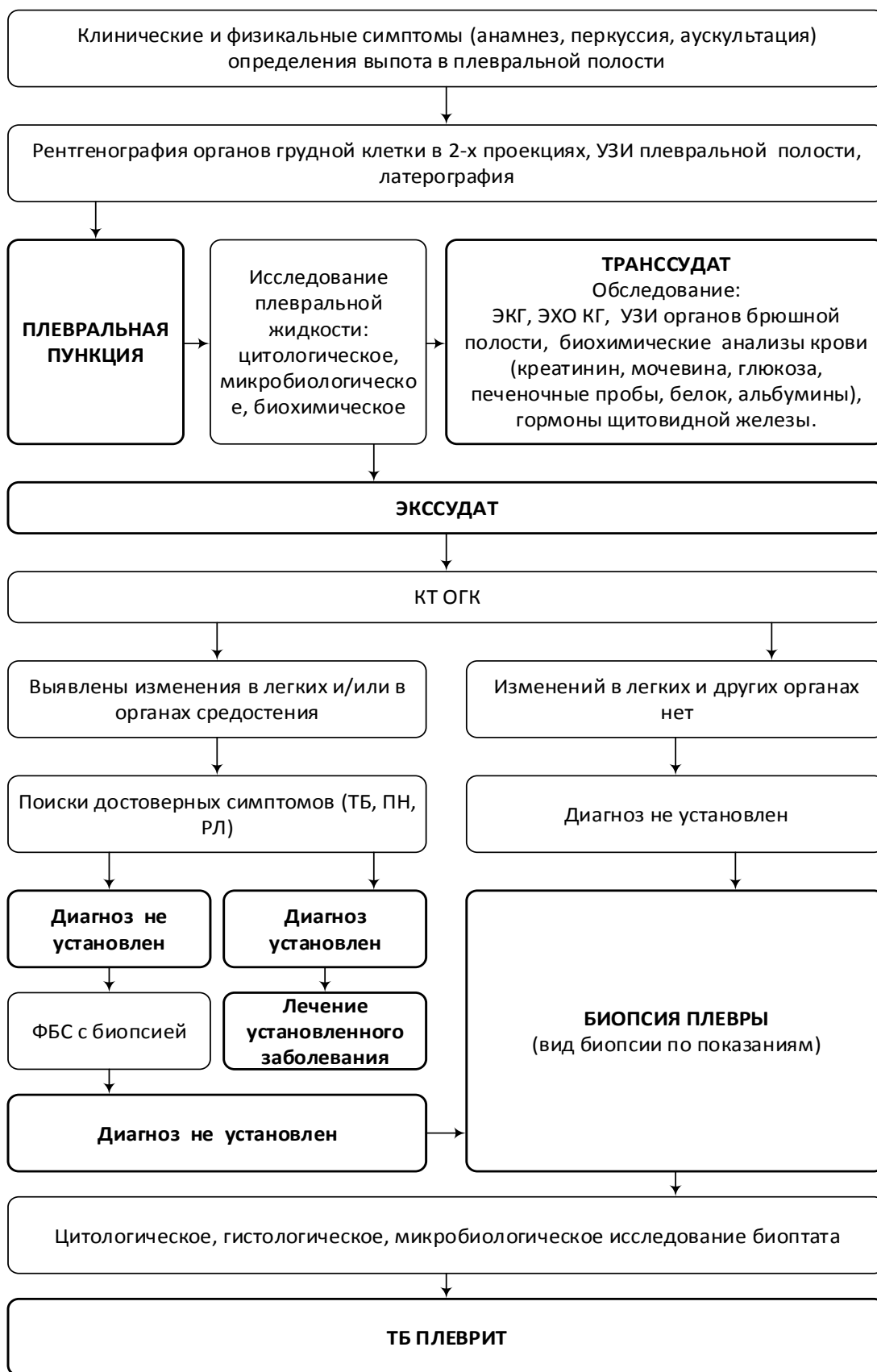
Д	Курс физиотерапевтического лечения можно начинать через 1,5 – 2 месяца от начала адекватной химиотерапии и через 7-10 дней после прекращения накопления экссудата в плевральной полости, когда объем экссудата составляет менее 100 мл.
С	Противопоказания к назначению физиотерапии: <ul style="list-style-type: none"> - гнойный характер экссудата - отсутствие адекватной ПТТ

* необходимо указать методы ФТ

7.4. Хирургическое лечение туберкулезного плеврита.

Проводится при развитии осумкованного плеврита, эмпиемы (острой и хронической) и при адгезивном плеврите. Используются методики дренирования плевральной полости, торакоскопической санации и, реже, декорткации легкого.

Диагностический алгоритм при синдроме плеврального выпота



Примечание к алгоритму: неспецифическое воспаление по данным биопсии – признается неинформативным и требует повторной биопсии с применением дополнительных окрасок.