

УДК 616.25-006.6-03

ХИМИЧЕСКИЙ ПЛЕВРОДЕЗ В ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОВ СО ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ И ТРАНССУДАТИВНЫМИ ПЛЕВРАЛЬНЫМИ ВЫПОТАМИ

А.А. Егай, Б.Х. Бебезов, А.Т. Казакбаев, А.А. Двумаров

Плевральный выпот (ПВ) – это патологическое скопление жидкости между листками плевры, являющееся результатом нарушения местных и/или системных факторов. ПВ является осложнением более 80 различных заболеваний, в том числе злокачественных новообразований, заболеваний легких, почек, печени, сердца, органов желудочно-кишечного тракта и диффузных заболеваний соединительной ткани. В данной статье представлена информация об основных причинах скопления жидкости, традиционных способах лечения и возможности применения химического плевродеза. Химический плевродез – это процедура, направленная на облитерацию плевральной полости путем интравитальной введения различных химических агентов (тальк, тетрациклин, йодповидон и др.). Основными состояниями, при которых используется химический плевродез, являются злокачественный ПВ и спонтанный пневмоторакс. В историческом аспекте изучение данного вопроса длится уже более века, так как не существует единого мнения о механизме и выборе плевросклерозанта. В данном обзоре рассмотрены наиболее распространенные агенты для плевродеза, возможные побочные эффекты, эффективность, безопасность, а также возможность его применения при транссудативных ПВ. Несмотря на широкую осведомленность данного вопроса в мировой практике, поиск наиболее эффективного и безопасного способа химического плевродеза до сих пор является актуальным вопросом.

Ключевые слова: плевральный выпот; злокачественный плевральный выпот; транссудативный плевральный выпот; плевродез; йодповидон; нитрат серебра.

ӨПКӨ ЧЕЛИНИН КӨНДӨЙҮНДӨГҮ ЗАЛАЛДУУ ЖАНА ТРАНССУДАТИВТҮҮ СУЮКТУГУ БАР БЕЙТАПТАРДЫ ДАРЫЛООДОГУ ХИМИЯЛЫК ПЛЕВРОДЕЗ

А.А. Егай, Б.Х. Бебезов, А.Т. Казакбаев, А.А. Двумаров

Өпкө челинде суюктун топтолушу – бул жергиликтүү жана/же системалык факторлорунун бузулушунун натыйжасында чыккан өпкөнүн чел кабыгынын катмарларынын ортосундагы суюктуктун патологиялык топтолушу. Өпкө челинде суюктун топтолушу 80ден ашык ар кандай оорулардын, анын ичинде зыяндуу шишиктердин, өпкө, бөйрөк, боор, жүрөк, ичеги-карын оорулары органдарынын жана тутумдаштыргыч ткандардын ооруларынын кабылдап кетүүсү. Бул макалада суюктуктун топтолушунун негизги себептери, дарылоонун салттуу ыкмалары жана химиялык плевродезди колдонуу мүмкүнчүлүгү тууралуу маалымат берилет. Химиялык плевродез – өпкө чел кабыгына ар түрдүү химиялык агенттерди киргизүү менен өпкө көңдөйүн облитерациялоого багытталган процедура (тальк, тетрациклин, повидон йод ж.б). Химиялык плевродезди колдонуунун негизги шарттары - өпкөнүн чел кабыгынын залалдуу шишиги жана стихиялуу пневмоторакс. Тарыхый аспектте плевросклерозантты тандоо механизми жана тандоосу боюнча бирдиктүү пикир жок болгондуктан, бул маселени изилдөө бир кылымдан ашык убакыттан бери уланып келе жатат. Бул сереп салууда плевродез үчүн эң көп таралган агенттерди, мүмкүн болгон терс таасирлерди, натыйжалуулукту, коопсуздукту жана транссудативдүү өпкөнүн чел кабыгында суунун топтолушунда колдонуу мүмкүнчүлүгүн талкуулайт. Бул маселе дүйнөлүк практикада кеңири маалым болгондуктан карабастан, химиялык плевродездин эң эффективдүү жана коопсуз ыкмасын издөө дагы эле актуалдуу маселе бойдон калууда.

Түйүндүү сөздөр: өпкө челинде суюктун топтолушу; өпкөнүн чел кабыгынын залалдуу шишик; өпкө челинде транссудативдүү суюктун топтолушу; плевродез; йод повидон; күмүш нитраты.

CHEMICAL PLEURODESIS IN THE MANAGEMENT OF PATIENTS WITH MALIGNANT AND TRANSUDATIVE PLEURAL EFFUSIONS

A.A. Egai, B.Kh. Bebezov, A.T. Kazakbaev, A.A. Dvumarov

Pleural effusion (PE) is a pathological accumulation of fluid between the pleural layers, resulting from a violation of local and/or systemic factors. PE is a complication of more than 80 different diseases, including malignant neoplasms, diseases of the lungs, kidneys, liver, heart, organs of the gastrointestinal tract and diffuse diseases of the connective tissue. This article provides information on the main causes of fluid accumulation, traditional methods of treatment and the possibility of using chemical pleurodesis. Chemical pleurodesis is a procedure applied to create the symphysis between the parietal and visceral pleura by intrapleural administration of various chemical agents (talc, tetracycline, iodopovidone, etc.). The major conditions treated with chemical pleurodesis are malignant PE and spontaneous pneumothorax. Although the history of chemical pleurodesis began over a century ago, detailed data on the mechanisms of action of sclerosing agents are highly incomplete. This review discusses the most common agents for pleurodesis, possible side effects, effectiveness, safety, and the possibility of its use in transudative PE. Despite the wide awareness of this issue in world practice, the search for the most effective and safe method of chemical pleurodesis is still a live issue.

Keywords: pleural effusion; malignant pleural effusion; transudative pleural effusion; pleurodesis; iodopovidone; silver nitrate.

Введение. Плевральный выпот (ПВ) – это скопление жидкости в плевральной полости, которое происходит под влиянием различных факторов, нарушающих баланс между её образованием и абсорбцией. ПВ является симптомом примерно 80 различных патологических состояний [1]. Для врача торакального профиля наибольший интерес представляют транссудативный плевральный выпот, резистентный к терапии основного заболевания, и неподдающийся радикальному лечению опухолевый плеврит.

Злокачественное поражение плевры встречается в 50 % случаев онкологических заболеваний IV стадии и является второй по частоте причиной экссудативного ПВ после парапневмонического выпота. Накопление жидкости в плевральной полости при таких состояниях, как застойная сердечная недостаточность, цирроз печени и нефротический синдром, является показателем декомпенсации и тяжелого течения заболевания, на их долю приходится 57,5 % ПВ [2–4].

Появление транссудативного плеврального выпота возникает под влиянием системных факторов: снижение онкотического давления плазмы крови (цирроз печени и нефротический синдром), повышение градиента гидростатического давления в капиллярах париетальной и висцеральной плевры (застойная сердечная недостаточность), попадание асцитической жидкости через дефекты диафрагмы [5]. Экссудат, в свою

очередь, образуется под влиянием местных факторов: повышение проницаемости сосудов в результате воспалительной реакции, обструкция лимфатических отверстий париетальной плевры, увеличение отрицательного давления в плевральной полости вследствие ателектаза доли или всего легкого [6].

Традиционно считается, что лечение больных с плевральными выпотами заключается в лечении их основного заболевания, но при таких состояниях, как опухолевый плеврит, цирроз печени, хроническая почечная недостаточность, сердечная недостаточность помощь оказывается только паллиативно. Медикаментозное лечение заключается в коррекции онкотического давления плазмы, компенсации сердечной недостаточности, введении диуретических средств [7].

При наличии клиники дыхательной недостаточности и/или резистентности к лекарственной терапии ПВ подлежит хирургической коррекции. Пункция плевральной полости является эффективным способом купирования одышки и увеличения толерантности к физическим нагрузкам, но несет в себе определенный риск осложнений. J.R. Milanez de Campos и соавт. (2000 г.) подтвердили тот факт, что эвакуируемый вместе с жидкостью белок ведет к опосредованному снижению онкотического давления плазмы крови, что приводит к «порочному кругу» образования ПВ [8]. Торакоцентез также сопряжен с определенным риском возникновения

таких осложнений, как пневмоторакс, внутриплевральное кровотечение, плевропульмональный шок; многократные пункции увеличивают этот риск в разы, что ставит вопрос о дренировании плевральной полости. По мнению F. Rodriguez-Panadero и соавт. (2012 г.), постановка дренажной трубки ведет к неконтролируемой потере жидкости, а вместе с ней белковых фракций и электролитов, что приводит к невозможности её удаления в виду постоянной экссудации [9]. Еще в 2001 г. S. Romero-Candeira и соавт., анализируя содержание белка в плевральной жидкости у пациентов с сердечной недостаточностью, установили, что на фоне приема диуретических средств происходит реабсорбция безбелковой части жидкости и, как следствие, возрастает концентрация белка, что дает ложноположительный результат в сторону воспалительного характера жидкости [10]. J.M. Porcel и соавт. (2004 г.) в своих исследованиях установили, что более чувствительным методом для дифференцировки трансудата от экссудата является уровень мозгового натрийуретического пептида в плевральной жидкости [11].

Химический плевродез – это один из способов воздействия на плевральные листки различными веществами с целью их асептического воспаления с последующей облитерацией плевральной полости. Последние десятилетия плевродез широко применяется у пациентов со злокачественным плевральным выпотом, имеющих положительный эффект от терапевтического торакоцентеза, и у пациентов со спонтанным пневмотораксом [9, 12–14]. Результаты рандомизированных клинических исследований по данным Кокрановской библиотеки приведены в таблице 1 [15]. Наиболее распространенными являются порошкообразный тальк, производные тетрациклина, антинеопластические препараты, однако отсутствие производства данных препаратов в нашей стране делает их дорогостоящими и зачастую недоступными для наших пациентов [16]. Перспективными с этой точки зрения являются менее популярные, но не менее эффективные препараты: нитрат серебра, йодповидон, перекись водорода [17, 18].

Тальк. В мировой практике наибольшее распространение получил порошкообразный

тальк в виду своей высокой эффективности и доступности. В большинстве западных стран изготавливается медицинский тальк для внутриплеврального введения, очищенный от асбеста. Применение же других форм талька, согласно исследованиям F. Montes и соавт. (2003 г.), способно привести к его экстраплевральному распространению [19]. Отсутствие производства специализированного талька для плевродеза, делает этот способ малодоступным в нашей стране.

Производные тетрациклина – второй, наиболее применяемый склерозирующий агент [20]. В опросе Lee и соавт. (2003 г.) производные тетрациклина стали веществом выбора в 25,8 % случаев индукции плевродеза [20]. P.B. Walker-Renard и соавт. (1994 г.), проведя обзор 11 докладов, включающих 359 пациентов, отметили эффективность тетрациклина только в 67 % [21]. Dikensoy и соавт. (2005 г.) продемонстрировали, что комбинированное применение половинчатых доз тетрациклина и талька эффективнее, чем их раздельное использование [22]. Парентеральные формы тетрациклина, применяемые для плевродеза, недоступны в нашей стране.

Йодповидон (Бетадин) для плевродеза применяется в концентрации 10 % 20 мл в сочетании с 80 мл 40%-го р-ра глюкозы. В экспериментальных исследованиях L.R. Teixeira (2013 г.) вводимый через дренаж йодповидон вызывал в плевральной полости кроликов ранний воспалительный эффект при минимальных системных реакциях и не оказывал влияние на функцию щитовидной железы [23]. Эффективность этого метода в лечении злокачественных плевритов составляет 84–92 % при минимальных побочных эффектах [17].

Нитрат серебра стал предметом изучения в качестве агента для плевродеза, использовавшегося Spengler, еще в начале XX века, но от него было решено отказаться в пользу тетрациклина в виду выраженного болевого синдрома и массивной экссудации. Последующие исследования F.S. Vargas и соавт. на кроликах показали, что в качестве вещества для плевродеза низкая концентрация нитрата серебра (0,5 %) была эффективнее тетрациклина (35 мг/кг) и талька (400 мг/кг) [24, 25]. Вышеописанные побочные

Таблица 1 – Результаты РКИ по оценке эффективности средств для плевродеза по данным Кокрановской библиотеки

Автор исследования, год	Вещество	Дозировка	Эффективность, %
Rintoul, 2014 Margaritora, 2007 Debeljak, 2006 Stefani, 2006 Tan, 2006	Тальк	2,5–10 г	59,6–100
Paschoalini, 2005 Terra, 2015	Нитрат серебра	90–180 мг	90–100
Freitas, 2005 Antunes, 2003 Martinez–Moragon, 1997 Emad, 1996 Vilanueva, 1994	Тетрациклин	20 мг/кг	50–92
Yoshida, 2007 Emad, 1996	Блеомицин	60 МЕ	68,5–89,5
Olivares–Torres, 2002	Йодповидон	20 мл 10%-го раствора	64–96
Du, 2013 Zhao, 2009 Ishida, 2006	Цисплатин	100 мг/м ²	35–50
Yoshida, 2007 Ishida, 2006 Luh, 1992	ОК-432	4–14 мг	53–88,5
Antunes, 2003	Интерферон	3 × 06 МЕ	62–100

эффекты были связаны с высокой концентрацией этого агента. Исследования показали, что применение 0,5%-го раствора нитрата серебра при злокачественном плеврите было эффективно в 96 % случаев [24, 25].

Применение 6%-го раствора перекиси водорода в эксперименте М.С. Изюмова и соавт. (2017) на крысах со спонтанным пневмотораксом показало хорошие результаты. Перекись водорода, по сравнению с тальком, вызывает морфологически подтвержденную, более быструю адгезию листков плевры при минимальной эксудативной реакции [18].

Цитокины. Роль данных нерастворимых пептидов широко исследуется в последние годы. Не обошло стороной и внутриплевральное применение таких цитокинов, как трансформирующий ростовой фактор бета (ТРФ-β) и интерлейкин-2 (ИЛ-2). Как показали исследования I. Kalomenidis и соавт. (2005 г.) на кроликах, использование ТРФ-β в качестве агента для плевродеза вызывает более быструю облитерацию

плевральной полости в сравнении с тальком и производными тетрациклина [26]. Другое влияние цитокинов на различные болезни плевры было отмечено в работах Y.C.G. Lee и соавт., которые установили, что внутриплевральное введение интерлейкина-2, активируя естественные киллеры, ведет к лизису опухолевых клеток, тем самым уменьшая ПВ [27]. Данное свойство интерлейкина-2 нашло своё подтверждение в работе М.Б. Бычкова (2013 г.) у пациентов с опухолевым плевритом. Так, регрессия плеврального выпота была достигнута в 80 % случаев [28]. Использование интерлейкина-2 в лечении пациентов с опухолевым плевритом станет доступным в нашей стране только после начала его промышленного выпуска.

Влияние всех вышеописанных склерозантов при транссудативных ПВ является вопросом малоизученным, в публикациях представлены лишь единичные клинические случаи. А.Л. Акопов и соавт. (2017), изучая этот вопрос на 7 пациентах с циррозом печени, осложненным

транссудативным ПВ, добились положительного эффекта у 6 пациентов, применив в качестве вещества для плевродеза цитостатический препарат Блеомицин [29]. Рекомендуемой дозой блеомицинового плевродеза является 60 мг (4 флакона), цена данного метода в нашей стране составляет около 250\$, что делает его неподходящим в качестве рутинного способа, поиск которого и является приоритетной задачей.

Выводы.

Несмотря на большое количество исследований различных видов химических агентов для индукции плевродеза, поиск наиболее эффективного, доступного и безопасного метода до сих пор считается вопросом дискуссий.

Ранее в Кыргызской Республике процедуры плевродеза были единичными и их эффективность вызывала большое сомнение. Изучение различных методик химического плевродеза, оценка их эффективности и безопасности, особенно при транссудативных плевральных выпотах, является вопросом актуальным и перспективным для исследования.

Литература

1. *Karkhanis V.S., Joshi J.M.* Pleural effusion: diagnosis, treatment, and management // *Open Access Emerg Med.* 2012. Vol. 22. № 4. P. 31–52.
2. *Incekara F.O., Tikici S.K., Nomenoglu H.* Pleural Effusions // *Insights in Chest Diseases.* 2018. Vol. 1. P. 1–7.
3. *Bhatnagar R., Maskell N.* The Modern Diagnosis and Treatment of Pleural Effusions // *BMJ.* 2015. P. 26–30.
4. *Feller-Kopman D., Light R.* Pleural Disease // *The New England Journal of Medicine.* 2018. № 378:740. P. 51.
5. *Huang P.M., Chang Y.L., Yang C.Y.* The morphology of diaphragmatic defects in hepatic hydrothorax: thoracoscopic finding // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2005. Vol. 130. P. 141–145.
6. *Porcel J.M., Light R.W.* Pleural effusions // *Dis Mon.* 2013. Vol. 59. P. 29–57.
7. *Moore K.P., Wong F., Gines P.* The management of ascites in cirrhosis: report on the consensus conference of the International Ascites Club // *Hepatology.* 2003. Vol. 38. P. 258–266.
8. *Milanez de Campos J.R., Filho E.A. et al.* Thoracoscopy and talc poudrage in the management of hepatic hydrothorax // *Chest.* 2000. Vol. 118. P. 13–17.
9. *Rodriguez-Panadero F., Montes-Worboys A.* Mechanisms of pleurodesis // *Respiration.* 2012. Vol. 83. P. 91–98.
10. *Romero-Candeira S., Fernandez C., Martin C.* Influence of diuretics on the concentration of proteins and other components of pleural transudates in patients with heart failure // *Am. J. Med.* 2001. Vol. 110. P. 681–686.
11. *Porcel J.M., Vives M., Cao G. et al.* Measurement of probrain natriuretic peptide in pleural fluid for the diagnosis of pleural effusions due to heart failure // *Am. J. Med.* 2004. Vol. 6. P. 417–420.
12. *Мухеев А.В.* Аспекты хирургического лечения пациентов со спонтанным пневмотораксом / А.В. Мухеев, М.А. Баскевич // *Наука молодых. Eruditio Juvenium.* 2013. № 4. С. 44–51.
13. *Яблонский П.К.* Протоколы оказания помощи пациентам со спонтанным пневмотораксом / П.К. Яблонский. СПб., 2013. С. 42.
14. *Soult M.C.* Thoracic ultrasound can predict safe removal of thoracostomy tubes / M.C. Soult, J.N. Collins, T.J. Novosel et al. // *J. Trauma Acute Care Surg.* 2014. Vol. 77. № 2. P. 256–261.
15. *Clive A.O., Jones H.E., Bhatnagar R., Preston N.J., Maskell N.* Interventions for the management of malignant pleural effusions: a network meta-analysis // *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2016. Issue 5. Art. № CD010529.
16. *Колесник А.П.* Современные аспекты лечения экссудативного плеврита опухолевого генеза / А.П. Колесник, А.В. Каджоян, В.А. Кузьменко // *Клінічна хірургія.* 2016. № 11. С. 71–73.
17. *Плаксин С.А.* Химический плевродез тальком, бетадином и глюкозой в лечении резистентных плевральных выпотов / С.А. Плаксин, Е.Г. Шаршавина // *Известия Самарского научного центра Российской академии наук.* 2014. Т. 16. № 5. С. 1301–1304.
18. *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. P. 123–129.
19. *Montes F., Ferrer J., Villarino M.A., Baeza B.* Influence of talc dose on extrapleural talc dissemination after talc pleurodesis // *Am. J. Respir. Crit. Care.* 2003. Vol. 168. P. 348–355.
20. *Lee Y.C., Baumann M.H., Maskell N.A. et al.* Pleurodesis practice for malignant pleural effusions in five English-speaking countries: survey of pulmonologist // *Chest.* 2003. Vol. 124. P. 2229–2238.
21. *Walker-Renard P.B., Vaughan L.M., Sahn S.A.* Chemical pleurodesis for malignant pleural

- effusions // *Ann. Intern. Med.* 1994. Vol. 120. P. 56–64.
22. *Dikensoy O., Zhu Z., Donnelly E. et al.* Combination therapy with intrapleural doxycycline and talc in reduced doses is effective in producing pleurodesis in rabbits // *Chest.* 2005. Vol. 128. P. 3735–3742.
23. *Teixeira L.R.* Effectiveness and safety of iodopovidone in an experimental pleurodesis model / L.R. Teixeira, F.S. Vargas, J. Puka et al. // *Clinics (San Paulo)*. 2013. Vol. 68. № 4. P. 557–562.
24. *Vargas F.S., Teixeira L.R., Silva L.M.M.F. et al.* Comparison of silver nitrate and tetracycline as pleural sclerosing agents in rabbits // *Chest.* 1995. Vol. 108. P. 1080–1083.
25. *Vargas F.S., Teixeira L.R., Vaz M.A.C. et al.* Prospective randomized trial of silver nitrate vs talc slurry in pleurodesis for symptomatic malignant pleural effusions // *Chest.* 2005. Vol. 128. P. 684–689.
26. *Kalomenidis I., Guo Y., Lane K.B. et al.* Transforming growth factor-beta 3 induces pleurodesis in rabbits and collagen production of human mesothelial cells // *Chest.* 2005. Vol. 127. P. 1335–1340.
27. *Lee Y.C.G., Light R.W.* Cytokines in pleural diseases: textbook of pleural diseases. 2003. Chapter 6. P. 63–89.
28. *Бычков М.Б.* Современные подходы к лечению больных опухолевым плевритом, резистентным к системной терапии / М.Б. Бычков, К.С. Титов, В.А. Горбунова [и др.] // *Российский онкологический журнал.* 2013. № 3. С. 4–8.
29. *Акопов А.Л.* Химический плевродез Блеомицином у пациентов с трансудативным плевральным выпотом при печеночной недостаточности / А.Л. Акопов, А. Карлсон, С.Д. Горбунков [и др.] // *Вестник хирургии.* 2017. Т. 176. № 3. С. 52–55.