

ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ХИМИЧЕСКОГО ПЛЕВРОДЕЗА ЙОДПОВИДОНОМ В ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОВ С ПЛЕВРАЛЬНЫМИ ВЫПОТАМИ РАЗЛИЧНОЙ ЭТИОЛОГИИ

Егай А.А.¹, Бебезов Б.Х.¹

¹ КРСУ им. Б.Н. Ельцина «Киргизско-Российский Славянский университет им. Б.Н. Ельцина», Бишкек, e-mail: dyusha.92@gmail.com

Истории химического плевродеза более века, однако по сей день продолжается поиск идеального вещества. Плевродез, направленный на облитерацию плевральной полости, главным образом применяется при рецидивирующем течении плеврального выпота (ПВ) и пневмоторакса. Целью исследования стала оценка эффективности и безопасности применения йодповидона в качестве плевросклерозанта при ПВ различной этиологии. Проведен анализ лечения 47 пациентов, причиной ПВ в 25 случаях (54%) стали хронические заболевания печени, сердца и почек, а в 22 случаях (46%) - злокачественное заболевание. Всем пациентам было произведено дренирование плевральной полости, через 48-72 часа производился рентгенологический контроль. При полном расправлении легкого через дренаж вводилось 20 мл 10% раствора йодповидона. Были отмечены минимальные побочные явления в виде болевых ощущений и температурной реакции. Дренаж был удален после уменьшения объема отделяемой жидкости до 100 мл. Эффективным плевродез оказался в 41 случае из 47, что составило 87,2%. Таким образом, введение йодповидона с целью индукции плевродеза при ПВ различной этиологии может успешно применяться в практике врача торакального профиля.

Ключевые слова: плевральный выпот, транссудат, асцит, плевродез, йодповидон.

EFFICACY AND SAFETY OF IODPOVIDONE CHEMICAL PLEURODESIS IN TREATMENT OF PATIENTS WITH PLEURAL EFFUSIONS OF DIFFERENT ETIOLOGY

Egai A.A.¹, Bebezov B.H.¹

¹ KRSU "Kyrgyz-Russian Slavic university named after B.N. Yeltsin", Bishkek, e-mail: dyusha.92@gmail.com

The history of chemical pleurodesis is more than a century, however, the search for the perfect agent continues to this day. Pleurodesis, aimed at obliterating the pleural cavity, is mainly used in case of recurrent pleural effusion (PE) and pneumothorax. The aim of the study was to evaluate the efficacy and safety of iodpovidone as a pleurosclerosant in PE of various etiologies. The analysis of the treatment of 47 patients was carried out, the cause of PE in 25 cases (54%) was chronic diseases of the liver, heart and kidneys, and in 22 cases (46%) was a malignant disease. All patients underwent insertion of chest tube, followed by X-ray control after 48-72 hours. When the lung was fully expanded, 20 ml of a 10% solution of iodpovidone was injected through the tube. There were minimal side effects in the form of pain and temperature reactions. The tube was removed after reducing the volume of fluid less than 100 ml. Pleurodesis was effective in 41 out of 47 cases, which amounted to 87.2%. Thus, the introduction of iodpovidone for the induction of pleurodesis in PE of various etiologies can be successfully used in the practice of a thoracic doctor.

Keywords: pleural effusion, transudate, ascites, pleurodesis, iodpovidone.

Химический плевродез (ХП) – это процедура, направленная на создание сращения между париетальной и висцеральной плеврой, тем самым нивелируя наличие плевральной полости. Данный способ лечения успешно применяется в качестве предупреждения рецидива спонтанного пневмоторакса и накопления ПВ. Эффект адгезии плевральных листков достигается двумя основными способами: 1) физический, включающий прямое воздействие физических факторов на внутреннюю поверхность грудной клетки и на поверхность легкого; 2) химический, или медикаментозный, данный способ заключается в интраплевральном введении различных химических агентов с целью индукции асептического воспаления с

последующим образованием плевральных спаек [1]. ХП получил повсеместное распространение благодаря своей малой инвазивности, так как для его осуществления достаточно установить катетер или дренаж в плевральную полость, через который будет введен плевросклерозант и осуществляться контроль за количеством отделяемой жидкости. Как было сказано выше, ХП показал эффективность в лечении рецидивирующих плевральных выпотов и рецидивирующего спонтанного пневмоторакса. В последнем случае индукция плевродеза способна окончательно предупредить развитие эпизода спонтанного пневмоторакса в будущем. В случае рецидивирующего или рефрактерного ПВ плевродез является симптоматическим лечением, не решающим основную причину накопления жидкости в плевральной полости.

Основными причинами рецидивирующего ПВ являются злокачественное поражение листков плевры, печеночный гидроторакс, застойная сердечная недостаточность, хроническая болезнь почек [2]. Злокачественный плевральный выпот (ЗПВ) является второй по частоте причиной экссудативного ПВ, уступая только парапневмоническому выпоту, который в отличие от первого редко требует проведения процедуры торакоцентеза [3]. Согласно литературным данным, ЗПВ диагностируется у 30% пациентов с раком легкого и в 7-11% случаев рака молочной железы [4]. Поскольку ЗПВ является отражением запущенного онкологического заболевания, зачастую с наличием метастатического поражения, радикальное лечение невозможно. Таким образом, ХП, как паллиативный способ лечения, весьма эффективная процедура предупреждения развития одышки, связанной с быстрой реаккумуляцией жидкости.

Основной причиной рефрактерного трансудативного ПВ является печеночный гидроторакс (ПГ). ПГ – это чрезмерное (>500 мл) скопление трансудата в плевральной полости у пациентов с декомпенсированным течением цирроза печени, при этом иные причины скопления ПВ исключены [5]. ПВ при хронической болезни почек (ХБП) является распространенным клиническим проявлением, особенно в терминальной стадии и у пациентов, находящихся на гемодиализе [6]. Накопление свободной жидкости в плевральной полости при ХБП статистически достоверно увеличивало смертность данной категории больных [7].

В результате ХП происходит образование постоянного сращения между висцеральной и париетальной плеврой, важным процессом при этом является образование спаек. К образованию плевральных спаек способно привести несколько путей, и воспалительный процесс является наиболее важным и общим механизмом плевродеза. Данный механизм включает образование и выход цитокинов, молекул клеточной адгезии, приводящих к запуску коагуляционного каскада и дисбалансу фибринолиза и фибриногенеза в пользу последнего.

Таким образом, большинство плевросклерозантов являются местнораздражающими веществами, так или иначе вызывающими местный воспалительный процесс, который в конечном итоге приводит к образованию плевральных спаек [8]. Фактически, сам воспалительный процесс, помимо фибринообразования, приводит к таким побочным эффектам, как боль и температурная реакция организма. Тем не менее на сегодняшний день не существует легкодоступного и эффективного склерозирующего вещества, которое бы вызывало хороший проадгезивный, но не провоспалительный эффект. Считается, что идеальный склерозант должен обеспечивать прочное сращение плевральных листков при минимальном воспалении или даже в отсутствии последнего.

Интересное предложение в лечении рецидивирующих ПВ - это применение кожного клея с целью индукции плевродеза. Кожный клей широко используется в хирургии для лечения ран и закрытия кожных разрезов без наложения швов. К ним относятся различные химические соединения, в том числе синтетические полимеры, полисахариды и белки [9]. Yuzicioglu A. и соавт. в эксперименте на крысах показали возможность серицина (природный белок, вырабатываемый гусеницами тутового шелкопряда) активировать фибробласты, вызывая фиброз [10]. При этом не было доложено о каких-либо побочных эффектах, что является многообещающим подходом к лечению рефрактерных ПВ.

Хотя ХП активно используется в практике врача торакального профиля на протяжении многих лет, исчерпывающей информации о механизме действия различных химических веществ нет. Это относится, например, к йодповидону, который по-прежнему кажется интересным и многообещающим склерозантом, сочетающим в себе доступность, безопасность и эффективность [11]. При этом малоизученным остается вопрос эффективности ХП при транссудативных ПВ.

Цель исследования: оценить эффективность йодповидона в качестве агента для ХП в лечении пациентов с рефрактерными ПВ различной этиологии. Оценить безопасность применения йодповидона в процессе индукции плевродеза. Выявить общие признаки у пациентов, в случае которых ХП оказался не эффективным.

Материал и методы исследования

В данное исследование попали пациенты отделения торакальной хирургии Национального госпиталя при Министерстве здравоохранения Киргизской Республики. В период с сентября 2019 года по июнь 2021 года в отделении находилось 47 пациентов с ПВ различной этиологии, получивших йодповидон с целью ХП. При этом ни одному пациенту ранее процедур плевродеза не проводилось. Так как данное медицинское учреждение является ведущим в стране и процедур ХП здесь не проводилось, у всех пациентов было взято информированное согласие.

Возраст пациентов составил от 41 до 84 лет, из них 29 женщин (61,7%) и 18 мужчин (38,3%). У всех пациентов имел место длительный анамнез заболевания, каждый получал соответствующее лечение основного заболевания, находился на диете, ограничивающей потребление поваренной соли и жидкости, по необходимости проводилась терапия диуретиками, переливание раствора альбумина. Несмотря на весь комплекс мероприятий, у них был клинически значимый ПВ, требовавший проведения повторных процедур торакоцентеза. У 37 пациентов (78,7%) количество пункций составило от 1 до 10 (в среднем 5), а оставшиеся 10 пациентов (21,3%) затруднялись в точном подсчете - данная ситуация характеризовалась нами как многочисленные пункции плевральной полости.

Были исключены пациенты с установленной гиперчувствительностью к препаратам йода, заболеваниями щитовидной железы, а также те, у кого имело место неполное расправление легкого после установления дренажа в плевральную полость, и пациенты с ожидаемым сроком жизни более 30 дней.

Разделение плевральной жидкости на трансудат и экссудат проводилось на основании лабораторных исследований жидкости и клинической картины заболевания. В некоторых случаях, когда цитологического исследования жидкости было недостаточно, была произведена торакоскопия с биопсией плевры для постановки окончательного диагноза.

Всем пациентам было произведено дренирование плевральной полости по Бюлау в VII межреберье по задней подмышечной линии трубкой fr24 для удаления жидкости и достижения полного расправления легкого. В течение 48-72 часов производился рентгенологический контроль, в случае полного расправления легкого следующим этапом являлась процедура индукции плевродеза. Одновременно после постановки дренажной трубки эвакуировалось от 500 до 1500 мл жидкости, при объеме более 1500 мл жидкость удалялась поэтапно с целью предупреждения отека легкого и дислокации средостения.

С целью обезболивания интраплеврально вводилось 50 мл 1% раствора лидокаина, дренаж перекрывался у грудной клетки, экспозиция составляла 20 минут. Далее дренаж открывался с целью эвакуации анестетика, после удаления последнего через плевральную трубку вводилось 20 мл 10% раствора йодповидона с экспозицией 2 часа. После каждого введения медикаментов через торакостомическую трубку, будь то лидокаин или йодповидон, пациенту было рекомендовано совершать активные дыхательные движения и менять положение тела.

Эффективность плевродеза йодповидона оценивалась в уменьшении образования жидкости до 100 мл в сутки и в последующем удалении дренажной трубки. Истечение жидкости более 100 мл в сутки, повторное накопление ПВ после удаления дренажа

расценивались как неудача. Контрольный осмотр, включающий клинический и рентгенологический осмотр, проводился через 1, 3 и 6 месяцев.

Статистическая обработка данных проводилась в программе IBM SPSS Statistics 22.0.

Результаты исследования и их обсуждение

У 18 пациентов (38,3%) на момент обращения имело место субтотальное или тотальное затенение гемиторакса, указывающее на массивный ПВ, таким пациентам эвакуация жидкости проводилась поэтапно, объем жидкости за первые сутки составил от 2500 до 4400 мл. В 28 случаях (59,6%) верхняя граница жидкости не доходила до переднего отрезка III ребра, а объем составил от 1000 до 2500 мл, в 1 случае (2,1%) жидкость располагалась ниже переднего отрезка V ребра и составила по объему менее 1000 мл.

На момент обращения у 8 пациентов (17,0%) имел место горизонтальный уровень жидкости, что указывает на наличие воздуха в плевральной полости, причиной стало нарушение техники торакоцентеза, состояние всех 8 пациентов расценивалось как тяжелое.

Причиной накопления жидкости в 22 случаях (46,8%) оказалось злокачественное заболевание, у 13 пациентов (27,7%) имел место цирроз печени, в 6 случаях (12,8%) диагностирована застойная сердечная недостаточность и также в 6 случаях (12,8%) хроническая болезнь почек.

Распределение пациентов по причине ПВ отображено в таблице.

Распределение пациентов по причине ПВ

Причина ПВ	Количество пациентов	Процентное соотношение, %
Рак молочной железы	9	19,1
Рак легкого	6	12,8
Рак яичника	3	6,4
Рак желудка	2	4,2
Мезотелиома плевры	2	4,2
Цирроз печени в исходе хронического гепатита различной этиологии	13	27,7
Застойная сердечная недостаточность	6	12,8
Хроническая болезнь почек	6	12,8
Общее число	47	100

В процессе пребывания в стационаре больным проводилась комплексная терапия, включавшая в себя лечение основного заболевания, коррекцию онкотического давления, водно-электролитного баланса, антибактериальную и обезболивающую терапии.

Каких-либо последствий и побочных эффектов после введения местного анестетика не было выявлено. Болевая реакция оценивалась по визуально-аналоговой шкале (ВАШ), диапазон составил от 0 до 6, при этом боль от 4 до 6 отметили 10 пациентов (21,3%), интенсивность от 1 до 3 имела место у 31 пациента (65,9%), никаких болевых ощущений не было отмечено в 6 случаях (12,8%). Среднее значение болевой реакции после введения йодповидона составило $2,3 \pm 1,5$, через 24 часа $0,5 \pm 0,7$, что статистически достоверно указывает на почти полное исчезновение болевых ощущений ($p < 0,05$).

Повышение температуры тела до субфебрильных цифр было отмечено в 16 случаях, в остальных случаях температура сохранялась в пределах нормы. Среднее значение температуры тела до ХП составило $36,5 \pm 0,2$, в течение 24 часов после $36,8 \pm 0,3$ ($p < 0,05$) и в период от 24 до 48 часов $36,5 \pm 0,2$ ($p > 0,05$). Отсюда следует, что введение йодповидона в плевральную полость статистически достоверно вызывает повышение температуры тела, которая в течение последующих 48 часов нормализуется.

Дренаж в плевральной полости в среднем находился 5,3 дня, из них до введения плевросклерозанта 2,7 дня, а после - 4,2 дня. Средняя продолжительность госпитализации составила 8 дней.

В результате индукции ХП успех был отмечен в 41 случае (87,2%), из них все пациенты были выписаны после удаления плеврального дренажа, все три контрольных осмотра прошли 36 пациентов, 3 прошли два осмотра, 1 прошел только месячный контроль, и 1 был выписан недавно. Из них рецидива плеврального выпота не наблюдалось ни у кого. В 6 случаях (12,8%) была необходимость в выписке пациентов с дренажной трубкой на амбулаторное наблюдение ввиду отсутствия тенденции к уменьшению образования жидкости. Несмотря на это, у 2 пациентов имело место спонтанное прекращение поступления жидкости. Стоит отметить, что во всех 6 случаях неудачного плевродеза у 3 пациентов имел место карциноматоз брюшины и плевры, а у 3 пациентов цирроз печени в исходе хронического вирусного гепатита, и всех их объединяло наличие напряженного асцита.

Лечение пациентов с ЗПВ и рефрактерными трансудативными ПВ является вопросом, обсуждаемым во всем мире, так как не существует однозначного мнения в выборе плевросклерозанта, а поиски новых веществ для индукции плевродеза до сих пор продолжаются [12]. Особенно актуальным данный вопрос является в Киргизской Республике, так как в отделении торакальной хирургии головного медицинского учреждения страны традиционным является лечение основного заболевания, а помощь при этом оказывается

паллиативно. Проведение торакоцентеза является эффективным способом купирования одышки, но без радикальных мер возникает потребность в повторных пункциях плевральной полости, что соответственно увеличивает риск осложнений. Дренаживание плевральной полости ведет к неконтролируемой потере жидкости и, как следствие, ухудшению состояния пациента, потере полезных веществ и электролитов, а также к «порочному кругу», который сделает удаление дренажа из полости невозможным.

ХП - широко применяемое средство борьбы с рефрактерными ПВ и рецидивом спонтанного пневмоторакса. Особое распространение во всем мире получили такие вещества, как тальк, производные тетрациклина, йодповидон и блеомицин [12]. Из представленных веществ нами применялся йодповидон, так как он отвечает основным предъявляемым требованиям: безопасность, эффективность и доступность.

В нашей работе представлен результат лечения 47 пациентов, применение йодповидона в качестве вещества для индукции плевродеза стало эффективным в 41 случае, 6 неудачных случаев объединило наличие напряженного асцита. Основным путем образования ПВ при асците является проникновение асцитической жидкости через дефекты диафрагмы под действием присасывающей силы плевральной полости [13]. Таким образом, наличие асцита является прогностически неблагоприятным условием успешности ХП, так как проведение лапароцентеза не всегда бывает возможным.

Побочные эффекты в виде боли имели место у 41 пациента, а повышение температуры тела у 16. Хотя интенсивность боли не превышала 6 по шкале ВАШ, а температура порога 38 градусов по Цельсию, наличие побочных эффектов, связанных с воспалительным процессом, говорит о необходимости дальнейших поисков идеального склерозанта. Более детальное изучение патофизиологического процесса плевродеза поможет в изыскании более эффективного и безопасного вещества, а также возможности индивидуального подхода.

Выводы

1. Применение йодповидона, как вещества для индукции плевродеза, является эффективным методом лечения пациентов с ПВ различной этиологии.
2. Йодповидон является безопасным плевросклерозантом, не вызывающим интенсивного болевого синдрома и выраженного повышения температуры тела.
3. Наличие напряженного асцита без возможности эвакуации жидкости из брюшной полости может явиться противопоказанием для проведения ХП.

Список литературы

1. Marchi E., Marcus V.H. de Carvalho, Tiago R.V., Andre J. Fruchi, Lazaro A., Deborah C. do Carmo, Thayssa Y.A.S. Barreto, Bruno V.B. Dias, Milena M.P. Acencio, Lisete R. Teixeira, Richard W. Light Abrasion plus local fibrin sealant instillation produces pleurodesis similar to pleurectomy in rabbits. *Chest*. 2016. Vol. 150(6). P. 1424-1425. DOI:10.1016/j.chest.2016.05.008.
2. Incekara F.O., Tikici S.K., Nomenoglu H. Pleural Effusions. *Insights in Chest Diseases*. 2018. Vol. 1. P. 1-7.
3. Feller-Kopman D., Light R.W. Pleural disease. *N. Engl. J. Med.* 2018. Vol. 378(8). P. 740-751. DOI: 10.1056/NEJMra1403503.
4. Penz E., Watt K.N., Hergott C.A., Rahman N.M., Psallidas I. Management of malignant pleural effusion: challenges and solutions. *Cancer Manag. Res.* 2017. Vol. 9. P. 229-241. DOI: 10.2147/CMAR.S95663.
5. Garbuzenko D.V., Arefyev N.O. Hepatic hydrothorax: An update and review of the literature. *World J. Hepatol.* 2017. Vol. 9(31). P. 1197-1204. DOI:10.4254/wjh.v9.i31.1197.
6. Bintcliffe O.J., Lee G.Y., Rahman N.M., Maskell N.A. The management of benign non-infective pleural effusions. *Eur. Respir. Rev.* 2016. Vol. 25(141). P. 303-316. DOI:10.1183/16000617.0026-2016.
7. Walker S.P., Morley A.J., Staddon L., De Fonseka D., Arnold D.T., Medford A.R.L., Maskell N.A. Nonmalignant pleural effusions: a prospective study of 356 consecutive unselected patients. *Chest*. 2017. Vol. 151(5). P. 1099-1105. DOI:10.1016/j.chest.2016.12.014.
8. Rodriguez-Panadero F., Montes-Worboys A., Mechanisms of pleurodesis. *Respiration*. 2012. Vol. 83(2). P. 91-98. DOI: 10.1159/000335419.
9. Bouten P.J.M., Zonjee M., Bender J., Yauw S.T.K., H. van Goor, J.C.M. van Hest, Hoogenboom R. The chemistry of tissue adhesive materials. *Prog. Polym. Sci.* 2014. Vol. 39(7). P. 1375-1405. DOI: 10.1016/j.progpolymsci.2014.02.001.
10. Yazicioglu A., Demirag F., Alici I.O., Yekeler E., Karaoglanoglu N. Can sericin prove useful as a pleurodesis agent or tissue glue? *Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2016. Vol. 65(5). P. 367-374. DOI: 10.1055/s-0035-1570373.
11. Плаксин С.А., Шаршавина Е.Г. Химический плевродез тальком, бетадином и глюкозой в лечении резистентных плевральных выпотов // Известия Самарского научного центра Российской академии наук. 2014. Т. 16. №5(4). С. 1301-1304.
12. Mierzejewski M., Korczynski P., Krenke R., Janssen J.P. Chemical pleurodesis – a review of mechanisms involved in pleural space obliteration. *Respir. Res.* 2019. Vol. 20(1). № 247. DOI: 10.1186/s12931-019-1204-x.

13. Huang P.M., Han Y.Y., Kuo S.W., Lee Y.C. Color Doppler ultrasonography in detecting transdiaphragmatic flow of hepatic hydrothorax: correlation with thoracoscopic findings. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2009. Vol. 138(5). P. 1251-1252. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2008.04.031.