

© Коллектив авторов, 2017
УДК 616.36-008.64-06:616.25-003.2-089.881

А. Л. Акопов, А. Карлсон, С. Д. Горбунков, А. С. Агишев, А. И. Романихин

ХИМИЧЕСКИЙ ПЛЕВРОДЕЗ БЛЕОМИЦИНОМ У ПАЦИЕНТОВ С ТРАНССУДАТИВНЫМ ПЛЕВРАЛЬНЫМ ВЫПОТОМ ПРИ ПЕЧЁНОЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет
им. акад. И. П. Павлова» Минздрава России (ректор — академик РАН проф. С. Ф. Багненко)

ЦЕЛЬ. Проанализировать эффективность блеомицина как склерозанта у пациентов с транссудативным плевральным выпотом вследствие печёночной недостаточности. **МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ.** Исследование проводилось на 7 пациентах с правосторонним транссудативным плевральным выпотом вследствие печёночной недостаточности, рефрактерным к консервативному лечению. Всем пациентам производилось дренирование правой плевральной полости с последующим введением блеомицина. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** Плевродез оказался эффективен у 6 из 7 пациентов (86%). В одном наблюдении имел место рецидив плеврального выпота и смертельный исход (14%) вследствие развития печёночной комы. В течение 6 мес после индукции плевродеза других серьезных побочных эффектов не отмечено. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Плевродез блеомицином — эффективный и безопасный метод лечения печёночных транссудативных плевральных выпотов.

Ключевые слова: плевральный выпот, цирроз печени, плевродез, блеомицин

A. L. Akopov, A. Carlson, S. D. Gorbunkov, A. S. Agishev, A. I. Romanikhin

Chemical pleurodesis using bleomycin in treatment of patients with transsudative pleural effusion in hepatic failure

I. P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University

OBJECTIVE. The authors analyzed the efficacy of bleomycin application as sclerosing agent in patients with transudative pleural effusion in consequence of hepatic failure. **MATERIAL AND METHODS.** The research included 7 patients with right side hepatic transudative pleural effusion who didn't respond to conservative medical treatment. Drainage of the right pleural cavity with following injection of bleomycin were performed for all the patients. **RESULTS.** This procedure was effective in 6 out of 7 patients (86%). There was a single case of recurrence and lethal outcome (14%) due to hepatic coma. There weren't noted any severe side effects during 6 months after induction of bleomycin. **CONCLUSIONS.** Pleurodesis using bleomycin appeared to be effective and safe method of treatment for patients with hepatic transudative pleural effusions.

Key words: pleural effusion, hepatic cirrhosis, pleurodesis, bleomycin

Введение. Транссудативный плевральный выпот является относительно редким осложнением при заболеваниях печени. Наиболее важными механизмами его возникновения при циррозе печени считают гипоальбуминемию, приводящую к снижению онкотического давления плазмы крови, нарушение водно-электролитного баланса, а также возможное попадание асцитической жидкости в плевральную полость через микродефекты диафрагмы [6, 20] и протекание лимфы из грудного протока [8]. Отрицательное давление в плевральной полости также может способствовать возникновению транссудативного плеврального выпота.

Ведение пациентов с транссудативным плевральным выпотом у больных с циррозом печени

и портальной гипертензией является сложной задачей. Медикаментозное лечение заключается в уменьшении потребления поваренной соли с одновременным введением диуретиков и поэтапной коррекцией их дозировки в соответствии с ответом на проводимое лечение [11]. В некоторых исследованиях выявлена эффективность применения Октреотида [7].

У пациентов с рефрактерным к лекарственному лечению транссудативным плевральным выпотом необходимо применять инвазивные методы лечения, например периодические плевральные пункции (торакоцентез), однако проведение этих процедур сопряжено с риском возникновения пневмоторакса и бактериальной контаминации плевральной полости [3, 13]. Другими вариантами

являются индукция плевродеза, трансюгулярное транспечёночное портосистемное шунтирование. Часть пациентов с транссудативным плевральным выпотом при печёночной недостаточности являются кандидатами для трансплантации печени [18].

На данный момент изучены несколько химических агентов, использующихся для индукции плевродеза, в первую очередь при злокачественных плевральных выпотах. Порошкообразный тальк, блеомицин и производные тетрациклина являются наиболее распространёнными склерозантами, однако доступность, технические особенности и переносимость процедуры, побочные эффекты и не всегда хорошие результаты до сих пор являются предметом дискуссий [2, 3, 14, 16, 19]. Эффективность этих препаратов для индукции плевродеза при транссудатах тем более не изучена, так как опыт их применения при этом минимальный, в публикациях представлены лишь описания отдельных клинических наблюдений.

Цель нашего исследования — изучение эффективности и безопасности применения блеомицина как склерозирующего агента для лечения пациентов с транссудативным плевральным выпотом при печёночной недостаточности.

Материал и методы. В ретроспективное исследование включали пациентов с циррозом печени и портальной гипертензией, осложнёнными транссудативным плевральным выпотом, которым с 2011 по 2016 г. проводилась индукция плевродеза блеомицином. При невозможности полного расправления лёгкого, а также больных с выраженной печёночной энцефалопатией, массивным асцитом, тромбозом воротной вены, другими тяжёлыми осложнениями, в исследование не включали.

Исследование выполнено в соответствии с требованиями Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (в ред. 2013 г.).

Таких пациентов было семь: шесть мужчин и одна женщина в возрасте от 41 до 65 лет. Все пациенты получали консервативное лечение в виде введения альбумина, ограничения потребления поваренной соли и жидкости, и терапии диуретиками, однако, несмотря на лечение, у них сохранялась потребность в регулярной эвакуации жидкости из плевральной полости. Неоднократно производились пункции плевральной полости (от 2 до 9, в среднем 3,2 пункции на одного больного) в зависимости от количества и скорости накопления плеврального выпота (эвакуировалось от 600 до 1500 мл за одну процедуру). Рецидивы накопления плевральной жидкости и явились показанием к индукции плевродеза с помощью блеомицина. Всем пациентам перед решением вопроса об индукции плевродеза выполняли клиническое, рентгенологическое обследование, цитологическое исследование плеврального экссудата. Адекватное расправление лёгкого после эвакуации жидкости подтверждалось рентгенологическими и сонографическими исследованиями.

Применяли блеомицин производства компании «Nippon Kayaku» (Япония). Процедура блеомицинового плевродеза

[2] включала в себя дренирование плевральной полости в восьмом—десятом межреберье по задней подмышечной линии, полное осушение (порционно по 500 мл) плевральной полости путём пассивной, а затем активной эвакуации экссудата под давлением –20 см вод. ст. Перед интравидеальным введением препарата убеждались в максимальном осушении плевральной полости, при необходимости положение дренажа корректировали. Через дренаж в плевральную полость болюсно вводили 45 мг блеомицина в 30 мл изотонического раствора натрия хлорида, после чего дренаж пережимали на 2 ч. Выбор дозы (45 мг, а не стандартные 60 мг, применяемые для лечения злокачественных выпотов) определялся возможной высокой всасываемостью препарата через листки плевры, так как при транссудативных выпотах плевра исходно не поражена. Затем дренаж вновь подключали к активной аспирации и удаляли при достижении количества оттекающего экссудата не более 100 мл/сут. Если через 72 ч количество оттекающей жидкости было большим, то процедуру повторяли, повторно вводили дозу блеомицина. Проведение процедур по данной методике не сопровождалось введением антибактериальных препаратов, цитостатических и гормональных средств.

Контрольную рентгенографию выполняли каждые 24 ч до удаления дренажа, затем 1 раз в месяц на протяжении 6 мес. Консервативное лечение после процедуры проводили в полном объёме с коррекцией белкового баланса, ограничением потребления поваренной соли и жидкости, а также применяли диуретики. Эффективность плевродеза оценивали по данным клинического и радиологического исследования при наблюдении в течении 6 мес. Динамику накопления плевральной жидкости классифицировали как *полная ремиссия* — при отсутствии клинических и рентгенологических признаков выпота, как *частичная ремиссия* — при отсутствии клинических, но наличии рентгенологических признаков накопления жидкости, как *рецидив выпота* — при необходимости пункции плевральной полости и эвакуации жидкости.

Результаты. У 3(43 %) пациентов на момент постановки дренажа имел место массивный плевральный выпот — уровень жидкости достигал второго межреберья по передним сегментам ребер. У оставшихся 4 (57 %) пациентов уровень жидкости достигал второго — пятого межреберья. После установки дренажа эвакуировано от 1400 до 4500 мл транссудата. Состояние всех пациентов существенно улучшилось, уменьшилась одышка. У одного пациента в процессе эвакуации жидкости имел место болевой синдром, связанный с растяжением уже ригидного лёгкого при подключении дренажа к активной аспирации. Боль купировали введением ненаркотических анальгетиков, и впоследствии она не рецидивировала.

Болевой синдром в момент инстилляции блеомицина не был зафиксирован ни в одном случае. Повышение температуры тела до субфебрильных показателей имело место в 4 (57 %) наблюдениях, тошнота — в 1 (14 %). Отсроченных токсических эффектов не отмечалось.

В одном (14 %) наблюдении имела место пневмония, развившаяся со стороны плеврального выпота. Этому пациенту блеомицин вводили дважды с интервалом 72 ч. Терапия глюкокортикоидами и антибиотиками позволила быстро купировать осложнения.

Средняя продолжительность дренирования составила 4 сут, до введения блеомицина — 1,5 сут (от 1 до 2), после введения — 2,5 сут (от 2 до 5), а продолжительность госпитализации — до 7 сут.

Пяти пациентам введена одна доза блеомицина. Ещё в двух наблюдениях в связи с отсутствием уменьшения темпа поступления жидкости по дренажу введение блеомицина повторяли. На момент выписки из стационара дренажи удалены у всех больных, пациенты выписаны без значимой одышки, в удовлетворительном состоянии.

Результаты лечения в течение 6 мес после индукции плевродеза представлены в *таблице*.

Плевродез оказался эффективным в 6 из 7 наблюдений (86 %). Отмечалось одно повторное накопление плеврального выпота до исходного уровня у пациента с исходным массивным плевральным выпотом и двукратным введением блеомицина, что сопровождалось развитием одышки и потребовало эвакуации жидкости через 2 мес после индукции плевродеза. На 4-м месяце наблюдения этот пациент погиб в связи с развившейся печёночной комой. Каких-либо значимых осложнений плевродеза у остальных больных не отмечено.

Обсуждение. Лечение транссудативных плевральных выпотов при циррозе печени остаётся вопросом сложным и дискуссионным.

Торакоцентез является эффективным методом для экстренного купирования одышки, в то же

время данная процедура несет в себе риск уменьшения содержания белка в плазме крови и не предотвращает повторного накопления жидкости [10]. Постановка дренажной трубки приводит к неконтролируемой потере жидкости [4], у многих пациентов последующее удаление дренажной трубки из плевральной полости не представляется возможным [9]. Сообщалось о двух пациентах, умерших вследствие белкового истощения и тяжёлых электролитных расстройств. Кроме того, длительное дренирование плевральной полости может привести к её бактериальной контаминации [17].

Плевродез — широко известный и эффективный метод борьбы с рецидивирующим злокачественным плевральным выпотом [1, 15, 16]. При транссудативных выпотах индукция плевродеза практически не применяется, так как считается, что в первую очередь необходимо лечить причину выпота. В то же время нередко наблюдения, когда лечение основного заболевания не даёт значимого эффекта именно в отношении накопления транссудата в плевральной полости, например у больных с циррозом печени и портальной гипертензией.

В нашем исследовании плевродез проводился 7 пациентам, а в качестве склерозирующего агента использовался блеомицин. При внутриплевральном введении этого препарата в кровь всасывается не более 40 % введенной дозы. Для этого вещества характерно раздражающее (воспалительное) воздействие на листки плевры, вызывающее их асептическое воспаление и облитерацию плевральной полости. Основным недостатком блеомицина является его высокая стоимость, значительно превышающая цену других склерозантов. Особое внимание уделяется токсичности препарата в отношении лёгочной ткани при системном введении (лекарственный пневмонит), которая может быть более выражена у больных с исходно сопутствующими патологическими состояниями лёгких.

Идеальный склерозант должен обладать высокой эффективностью, быть безопасным, хорошо переноситься, при этом плевродез должен достигаться в минимальные сроки [5, 16, 19]. По результатам нашего исследования и нашего опыта, у больных со злокачественными выпотами блеомицин наиболее удовлетворяет этим требованиям.

Прекращение накопления жидкости было достигнуто у 6 (86 %) пациентов. Повторное накопление жидкости наблюдалось лишь у 1 (14 %) пациента.

Результаты индукции плевродеза

Срок наблюдения	Ремиссия	Количество больных
1 мес	ПР	6 из 7 (86 %)
	ЧР	1 из 7 (14 %)
	Рецидив	—
3 мес	ПР	5 из 7 (71 %)
	ЧР	1 из 7 (14 %)
	Рецидив	1 из 7 (14 %)
6 мес	ПР	6 из 7 (86 %)
	ЧР	—
	Рецидив	—

Примечание. ПР — полная ремиссия; ЧР — частичная ремиссия; рецидив — необходимость разгрузочной пункции.

Опубликованные сведения о применении блеомицина у больных с транссудативными выпотами очень ограничены. Сравнительные испытания с другими препаратами не проводились, большая часть данных получена ретроспективно и на небольших выборках пациентов [4, 12]. В нашем исследовании блеомицин оказался чрезвычайно эффективным и безопасным препаратом для плевродеза. Больные не отмечали дискомфорта при индукции плевродеза, не было ни одного серьезного осложнения, а эффективность оказалась достаточно высокой.

Вывод. Плевродез с использованием блеомицина является эффективным методом лечения пациентов с рефрактерным транссудативным плевральным выпотом при циррозе печени и портальной гипертензии.

ЛИТЕРАТУРА [REFERENCE]

1. Акопов А.Л. Плевральный выпот при раке лёгкого // Пульмонология. 2001. № 4. С. 72 [Akopov A.L. Plevral'nyi vygot pri rake legkogo // Pul'monologiya. 2001. № 4. P. 72].
2. Акопов А.Л., Кондратьев В.Б. Лечение метастатических экссудативных плевритов внутриспиральным введением блеомицина // Вопросы онкологии. 1999. № 4. С. 411 [Akopov A.L., Kondrat'ev V.B. Lechenie metastaticheskikh ekssudativnykh plevritov vnutripolostnym vvedeniem bleomitsetina // Voprosy onkologii. 1999. № 4. P. 411].
3. Клименко В.Н., Чайка О.В., Щербakov А.М. и др. Оценка эффективности видеоторакоскопического плевродеза в лечении рецидивирующих опухолевых экссудативных плевритов // Ученые записки СПбГМУ им. акад. И.П.Павлова. 2009. Т. XVI, № 3. С. 94–98 [Klimenko V.N., Chaika O.V., Shcherbakov A.M. et al. Otsenka effektivnosti videotorakoskopicheskogo plevrodeza v lechenii retsidiviruyushchikh opukholevykh ekssudativnykh plevritov // Uchenye zapiski SPbGMU im. akad. I.P.Pavlova. 2009. Vol. XVI, № 3. P. 94–98].
4. Borchardt J., Smirnov A., Metchnik L. et al. Treating hepatic hydrothorax // Br. Med. J. 2003. Vol. 326. P. 751–752.
5. Hefner J.E., Unruh L.C. Tetracycline pleurodesis: adios, farewell, adieu // Chest 1992. Vol. 101. P. 64–66.
6. Huang P.M., Chang Y.L., Yang C.Y., Lee Y.C. The morphology of diaphragmatic defects in hepatic hydrothorax: thorascopic finding // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 2005. Vol. 130. P. 141–145.
7. Kalambokis G., Fotopoulos A., Economou M., Tsianos E.V. Beneficial haemodynamic and renal sodium handling effects of combined midodrine and octreotide treatment in a cirrhotic patient with large hepatic hydrothorax and mild ascites // Nephrol. Dial. Transplant. 2005. Vol. 20. P. 2583.
8. Kirschner P.A. Porous diaphragm syndromes // Chest. Surg. Clinic. N. Amer. 1998. Vol. 8. P. 449–472.
9. Liu L.U., Haddadin H.A., Bodian C.A. et al. Outcome analysis of cirrhotic patients undergoing chest tube placement // Chest. 2004. Vol. 126. P. 142–148.
10. 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.
11. Moore K.P., Wong F., Gines P. et al. The management of ascites in cirrhosis: report on the consensus conference of the International Ascites Club // Hepatology. 2003. Vol. 38. P. 258–266.
12. Mouroux J., Perrin C., Venissac N. et al. Management of pleural effusion of cirrhotic origin // Chest. 1996. Vol. 109. P. 1093–1096.
13. Nathan J., Richard N., Chris H., Darcy M. Thoracentesis complication rates on the medical clinical teaching unit: does ultrasonography make a difference? // Chest 2011. Vol. 140. P. 497A.
14. Northup P.G., Harmon R.C., Pruett T.L. et al. Mechanical pleurodesis aided by peritoneal drainage: procedure for hepatic hydrothorax // Ann. Thorac. Surg. 2009. Vol. 87. P. 245–250.
15. Rodriguez-Panadero F., Montes-Worboys A. Mechanisms of pleurodesis // Respiration. 2012. Vol. 83. P. 91–98.
16. Ruckdeschel J.C., Moores D., Lee J.Y. et al. Intrapleural therapy for malignant pleural effusions: a randomized comparison of bleomycin and tetracycline // Chest. 1991. Vol. 100. P. 1528–1535.
17. Runyon B.A., Greenblatt M., Ring M.H.C. Hepatic hydrothorax is a relative contraindication to chest tube insertion // Amer. J. Gastroenterol. 1986. Vol. 81. P. 566–567.
18. Spencer E.B., Cohen D.T., Darcy M.D. Safety and efficacy of transjugular intrahepatic portosystemic shunt creation for the treatment of hepatic hydrothorax // J. Vasc. Interv. Radiol. 2002. Vol. 13. P. 385–390.
19. 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.
20. Zenda T., Miyamoto S., Murata S., Mabuchi H. Detection of diaphragmatic defect as the cause of severe hepatic hydrothorax with magnetic resonance imaging // Amer. J. Gastroenterol. 1998. Vol. 93. P. 2288–2289.

Поступила в редакцию 08.02.2017 г.

Сведения об авторах:

Акопов Андрей Леонидович (е-mail: akopovand@mail.ru), д-р мед. наук, проф., руководитель отдела торакальной хирургии; Карлсон Арулдас (е-mail: arulcarlson@gmail.com), аспирант каф. госп. хир. № 1; Горбунков Станислав Дмитриевич (е-mail: sdgorbunkov@mail.ru), канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отдела торакальной хир.; Агисhev Алексей Сергеевич (е-mail: asagishev@yandex.ru), канд. мед. наук, науч. сотр. отдела торакальной хир.; Романихин Аркадий Игоревич (е-mail: Romanihin.Arkadiy@mail.ru), ординатор каф. хир. госпитальной с клиникой; Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П.Павлова, 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8.